

Produkt leczniczy Venclyxto[®]
(wenetoklaks) w skojarzeniu
z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów
z uprzednio nieleczoną przewlekłą
białaczką limfocytową (PBL)
– analiza ekonomiczna

Instytut Arcana
a CERTARA Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Kraków, maj 2023 r.



SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	11
1.1. WSTĘP	11
1.2. CEL ANALIZY.....	11
2. METODYKA	12
2.1. REGULACJE PRAWNE I METODYCZNE DOTYCZĄCE PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	12
2.2. ZDEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	12
2.3. ZDEFINIOWANIE STRATEGII ANALITYCZNEJ	13
2.4. PERSPEKTYWA.....	14
2.5. HORYZONT CZASOWY	14
2.6. DYSKONTOWANIE	14
2.7. TECHNIKA ANALITYCZNA	14
2.7.1. Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej.....	14
2.7.2. Ogólne zasady interpretacji wyników analizy ekonomicznej.....	16
2.7.3. Analiza progowa	16
2.7.4. Analiza wrażliwości.....	16
2.8. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	17
3. MODELOWANIE	18
3.1. ADAPTACJA MODELU DO WARUNKÓW POLSKICH	18
3.2. SCHEMAT STRUKTURY MODELU.....	18
3.3. ZAŁOŻENIA MODELU	20
3.4. WALIDACJA MODELU	21
4. DANE WEJŚCIOWE.....	23
4.1. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA POPULACJI W MODELU	23
4.2. DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ: SCHEMATY VEN+OBI, FCR I BR (BADANIE KLINICZNE CLL13)	23
4.2.1. Przeżycie bez progresji	24
4.2.2. Czas do następnej terapii	27
4.2.3. Przeżycie całkowite.....	30
4.2.4. Czas leczenia.....	33
4.3. DANE DOTYCZĄCE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ: AKALABRUTYNIB ORAZ IBRUTYNIB	34
4.3.1. Akalabrutynib	34
4.3.2. Brutynib	38
4.3.3. Czas leczenia.....	38
4.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE	38
4.5. DANE DOTYCZĄCE KOLEJNEJ LINII LECZENIA: ODSETKI PACJENTÓW	38
4.6. KOSZTY JEDNOSTKOWE	40
4.6.1. Koszty jednostkowe wenetoklaksu.....	40
4.6.2. Koszty jednostkowe obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro®).....	40
4.6.3. Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład schematów immunochemioterapii	41
4.6.4. Koszty jednostkowe inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (AKAL, IBR)	42
4.6.5. Jednostkowe koszty podania leków	42

4.6.6. Jednostkowe koszty diagnostyki.....	43
4.6.7. Jednostkowe koszty kolejnej linii leczenia.....	44
4.6.8. Jednostkowy koszt opieki terminalnej.....	48
4.7. UŻYTECZNOŚCI	48
4.8. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	49
4.9. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU	50
5. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW, PORÓWNANIE Z FCR I BR.....	54
5.1. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	54
5.2. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	56
5.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	56
5.3.1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	56
5.3.2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	57
5.1. WYNIKI ANALIZY PROGOWEJ	59
6. WYNIKI DLA PORÓWNANIA Z AKALABRUTYNIBEM ORAZ IBRUTYNIBEM	61
.....	61
.....	61
6.1.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	63
.....	63
.....	63
.....	64
7. OGRANICZENIA I Dyskusja.....	66
7.1. OGRANICZENIA ANALIZY	66
7.2. Dyskusja.....	67
7.3. WNIOSKI KOŃCOWE	68
8. ZAŁĄCZNIKI.....	69
8.1. DODATKOWE WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	69
.....	69
.....	74
.....	80
.....	83
.....	92
.....	92
.....	95
.....	100
.....	107
8.3. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY ANALIZ EKONOMICZNYCH	116
8.3.1. Cel przeglądu analiz ekonomicznych	116
8.3.2. Ogólna metodyka przeglądu analiz ekonomicznych.....	116
8.3.3. Kryteria włączenia i wyłączenia	116
8.3.4. Strategie wyszukiwania użyteczności	117
8.3.5. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	117
8.3.6. Powody wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów.....	119
8.4. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY UŻYTECZNOŚCI	120
8.4.1. Cel przeglądu użyteczności.....	120
8.4.2. Ogólna metodyka przeglądu użyteczności.....	120
8.4.3. Kryteria włączenia i wyłączenia	120
8.4.4. Strategie wyszukiwania użyteczności	121
8.4.5. Diagram wyszukiwania użyteczności	121

8.4.6. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu.....	123
8.5. ŚREDNIE CENY PUNKTÓW W OPIECE TERMINALNEJ	128
8.6. WARTOŚCI PARAMETRÓW KRZYWYCH PARAMETRYCZNYCH.....	129
8.7. TABLICE TRWANIA ŻYCIA W POLSCE	133
8.8. CENY PRZETARGOWE	136
8.9. KWESTIONARIUSZ WALIDACJI WEWNĘTRZNEJ MODELU	138
9. PIŚMIENNICTWO.....	145
10. SPIS TABEL	150
11. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW.....	153

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Abbvie Sp. z o.o.	ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o. a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków, Polska tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	maj 2023 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Dostosowanie modelu do warunków polskich• Zbieranie danych kosztowych• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Kontrola poprawności danych i obliczeń• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Metodyka analizy• Wyszukiwanie i analiza danych• Dostosowanie modelu do warunków polskich• Zbieranie danych kosztowych• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Koordynator prac• Nadzór merytoryczny
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Dostosowanie modelu do warunków polskich• Wykonanie obliczeń• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Abbvie Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

1L	Pierwsza linia leczenia
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criterion</i>)
AICC	Skorygowane kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike information criterion correction</i>)
AKAL	Akalabrutynib
ALEM	Alemtuzumab
Allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
BCRI	Inhibitor receptora limfocytów B (ang. <i>B-cell Receptor inhibitor</i>)
BCRI-F	Nieprawidłowość dotycząca inhibitora receptora limfocytów B
BEN	Bendamustyna
BFI	Przeglądowy Kwestionariusz Zmęczenia (ang. <i>Brief Fatigue Inventory</i>)
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. <i>Bayesian information criterion</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BR	Bendamustyna + rytuksymab
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
C	Cyklofosfamid
CHB	Chlorambucyl
CHOP	Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIRS	Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DSA	Deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-CLL16	Kwestionariusz QLQ-C30 Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (ang. <i>the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chronic Lymphocytic Leukemia 16-item module</i>)
EQ-5D, EQ-5D-5L, EQ-5D-3L	Europejskie kwestionariusz z oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol Group-5 Dimension-5 Level; EuroQol Group-5 Dimension-3 Level</i>)
F	Fludarabina
FACT-G	Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów - Ogółem (ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>)
FACT-Leu	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia</i>)

FC	Fludarabina + cyklofosamid
FCR	Fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab
fiol.	Fiolka
GKS	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	ibrutinib
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
iv	Dożylnie (łac. <i>intra venous</i>)
LYs	Lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
m ²	Metr kwadratowy
mg	Miligram
min	Minuta
ml	Millilitr
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N, n	Liczebność (liczba pacjentów w badaniu klinicznym)
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii)
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
OBI	Obinutuzumab
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	p-wartość, prawdopodobieństwo testowe
p.c.	Powierzchnia ciała
p.p.	Punkty procentowe
PARTSA	Analiza przeżycia cząstkowego (ang. <i>partitioned survival approach</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
R	Rytuksymab
r.	Rok
R/R	Oporna lub nawrotowa postać choroby (z ang. <i>relapsed/refractory</i>)

RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized cotrolled trial</i>)
■	■
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SG	Metoda loterii (ang. <i>standard gamble</i>)
ToT	Długość leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
TTNT	Czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (ang. <i>time trade-off</i>)
tys.	Tysiąc
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
VEN	Wenetoklaks
vs.	łac. <i>versus</i>
wę	według
WTP	Próg opłacalności (ang. <i>willingness to pay</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności terapii z udziałem wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclxyto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) względem aktualnie stosowanych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Metodyka i założenia

Przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby przy leczeniu schematami i lekami VEN+OBI, FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab), BR (bendamustyna + rytuksymab), akalabrutynibem (AKAL) oraz ibrutynibem (IBR) zastosowanymi w ramach 1. linii leczenia. Przeprowadzono również porównanie z aktualną praktyką, będącą połączeniem schematów FCR, BR, AKAL oraz IBR.

Wykorzystany został model farmakoekonomiczny uwzględniający trzy stany, w których może znaleźć się chory na PBL: przeżycie bez progresji, przeżycie po progresji oraz zgon. W modelu uwzględniono efekty zdrowotne wyrażone przeżyciem bez progresji, czasem do rozpoczęcia następnej linii leczenia oraz przeżyciem całkowitym.

[Redacted text block]

Każdemu stanowi modelu przypisano odpowiednie koszty, uwzględniając koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty następnej linii leczenia a także koszty opieki paliatywnej. Koszty oszacowano z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Każdemu stanowi modelu przypisano również odpowiednie użyteczności, które pochodziły z przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne w Polsce. W związku z brakiem istotnego współpłacenia za leki przez pacjenta, przyjęta perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika, obejmującą płatnika publicznego i pacjenta. [Redacted text block]

Modelowanie przeprowadzono dla 30-letniego horyzontu czasowego.

Koszty oraz wyniki zdrowotne dyskontowano na poziomie, odpowiednio, 5% i 3,5% w skali roku.

Efektom modelowania były wyniki zdrowotne wyrażone latami życia skorygowanymi o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life of years*) oraz koszty wynikające z zastosowania interwencji i komparatorów. W przypadku analizy użyteczności kosztów (porównanie VEN+OBI vs FCR i BR) ocenę opłacalności przeprowadzono w oparciu o inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*). Próg opłacalności (WTP, ang. *willingness to pay*) przyjęto na aktualnym poziomie 175 926 zł/QALY. [Redacted text block]

W celu oceny niepewności wyników końcowych przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Porównanie ze schematami immunochemioterapii FCR i BR

Dla porównania z FCR oraz BR stosowanie schematu VEN+OBI jest opłacalne, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest znacząco niższy od progu opłacalności.

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania VEN+OBI vs FCR i BR

Schemat leczenia	Koszt łączny	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI	Różnica QALY vs VEN+OBI	ICUR [zł/QALY] / interpretacja wyniku
Populacja z porównania VEN+OBI vs FCR (populacja chorych ≤ 65 roku życia)					
VEN+OBI			-	-	
FCR					VEN+OBI jest opłacalne, gdyż ICUR < WTP
Populacja z porównania VEN+OBI vs BR (populacja chorych > 65 roku życia)					
VEN+OBI			-	-	
BR					VEN+OBI jest opłacalne, gdyż ICUR < WTP
Porównanie VEN+OBI vs aktualna praktyka					
VEN+OBI			-	-	
Aktualna praktyka*					

Próg opłacalności (WTP) wynosi 175 926 zł/QALY.

* Wyniki (koszty oraz QALY) dla poszczególnych schematów leczenia (VEN+OBI, FCR/BR, AKAL, IBR) dla porównań (populacja z porównania VEN+OBI vs FCR i populacja z porównania VEN+OBI vs BR) zostały zważone udziałami populacji (...). Następnie koszty oraz QALY aktualnej praktyki wyznaczono jako średni ważony koszt oraz QALY z wagami w postaci udziałów z analizy wpływu na budżet (...)

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 40 parametrów. Wskazała ona na stabilność uzyskanych wyników (...)

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wprowadzenie refundacji schematu VEN+OBI jest opłacalne w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤6).

Terapia schematem VEN+OBI jest terapią o ograniczonym czasie stosowania, trwającą docelowo dwanaście 28-dniowych cykli (tj. łącznie 336 dni). Terapia o ograniczonym czasie stosowania może być formą leczenia preferowaną przez część pacjentów oraz lekarzy, w porównaniu do terapii mogących trwać kilka lat, prowadzonych do progresji choroby (np. leczenie akalabrutynibem lub ibrutynibem).

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Venclxyto® znacząco poszerzy dostęp do skutecznych i bezpiecznych terapii, a w długim horyzoncie czasu będzie prowadzić (...)

1. WPROWADZENIE

1.1. Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się gromadzeniem sprawiających wrażenie dojrzałych morfologicznie, ale niesprawnych czynnościowo limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku kostnym, węzłach chłonnych i śledzionie [5].

Definicja chorób rzadkich mówi, że choroba rzadka występuje rzadziej niż w 5 przypadkach na 10 tysięcy osób. Zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 5 na 100 tysięcy, tak więc 10 razy rzadziej niż górna granica dotycząca definicji chorób rzadkich. Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęstszą postacią białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Jest to choroba dotycząca przede wszystkim osób powyżej 50 roku życia, częściej mężczyzn niż kobiet [5].

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną przy zastosowaniu obecnie dostępnych sposobów leczenia – z wyjątkiem przeszczepiania komórek macierzystych, które daje nadzieję na wyleczenie [5].

Choroba znacząco wpływa na pogorszenie jakości życia z powodu objawów samej choroby, toksyczności z zastosowanej terapii oraz utrudnionego funkcjonowania społecznego w związku z nieuleczalną chorobą. Dlatego ważne jest, aby wdrożona terapia pozwoliła uzyskać zakładaną odpowiedź na leczenie i zahamowała postęp choroby [5]. W ciągu ostatnich miesięcy wprowadzono nowe leki (akalabrutynib oraz ibrutynib) do polskiego programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, co poszerzyło możliwości terapeutyczne [39]. Na przestrzeni ostatnich trzech lat w warunkach polskich sukcesywnie wprowadzano refundację nowych terapii, co było możliwe m.in. dzięki zakończeniu badań klinicznych, w których pozytywnie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leków w nowych wskazaniach oraz dzięki akceptowalnym wynikom analiz ekonomicznych [15, 16, 17, 18]. Należy jednak podkreślić, że część leków i schematów leczenia w programie lekowym dedykowana jest subpopulacjom (m.in. zdefiniowanym przez obecność lub brak określonych mutacji lub z obecnością chorób współistniejących) [39], co powoduje, że wachlarz dostępnych terapii nie obejmuje całości populacji. W związku z powyższym każde nowe pozytywne wyniki badań klinicznych stanowią szansę na dostęp do nowych terapii.

Aktualnie schemat VEN+OBI jest refundowany w ramach programu lekowego obejmując populację uprzednio nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których występują choroby współistniejące. Populacja ta była objęta badaniem CLL14 [9]. Aktualnie dostępne są już wyniki randomizowanego badania klinicznego CLL13, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu VEN+OBI w porównaniu z immunochemioterapią (schematy FCR i BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową PBL, bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6) [41, 42, 43].

Wprowadzenie refundacji schematu VEN+OBI w populacji bez chorób współistniejących zapewniłoby dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii wenetoklaksem u wszystkich dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Zasadne jest zatem przeprowadzenie oceny opłacalności wprowadzenia refundacji schematu VEN+OBI w nowym wskazaniu.

1.2. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena opłacalności terapii z udziałem wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclxyto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) względem aktualnie stosowanych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), zgodnie z wnioskowanymi zapisami programu lekowego.

2. METODYKA

2.1. Regulacje prawne i metodyczne dotyczące przeprowadzenia analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z następującymi aktami prawnymi oraz polskimi wytycznymi przeprowadzenia analiz ekonomicznych wchodzących w skład raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*):

- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [23] (zwaną dalej *Ustawą o refundacji*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz. 74 [3] (zwane dalej *Wymaganiami minimalnymi*);
- Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] (zwane dalej *Wytycznymi HTA*).

2.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego (APD) [5]. W ramach analizy APD zdefiniowano problem decyzyjny poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), wyniki (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową stanowią pacjenci dorośli z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi wenetoklaks (produkt leczniczy Venclxyto®; VEN) stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem (produkt leczniczy Gazyvaro®; OBI) zgodnie z projektem programu lekowego i z zapisami charakterystyki produktu leczniczego.

W niniejszej analizie interwencję oznaczono skrótem VEN+OBI.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [5].

Komparator (C)

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* i *Wymaganiami minimalnymi* komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego, który

w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię [1, 3].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy jako komparatory wybrano:

- immunochemioterapia skojarzona, w skład której wchodzi fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR);
- immunochemioterapia skojarzona, w skład której wchodzi bendamustyna i rytuksymab (BR);
- Ibrutinib (IBR);
- Akaabrutynib (AKAL).

Szczegółowy opis procesu wyboru komparatorów znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [5].

Wyniki (O)

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* oraz *Wytycznymi HTA* w analizie ekonomicznej oszacowano koszty wynikające ze stosowania porównywanych technologii medycznych (oceniającej interwencji i komparatorów) u jednego „uśrednionego” chorego z populacji docelowej w odpowiednim horyzoncie czasowym [1, 3].

Oszacowano również wyniki zdrowotne wyrażone jako lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i komparatorów) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w odpowiednim horyzoncie czasowym [1, 3].

Ceny progowe produktu leczniczego Venclxyto® wyznaczono zgodnie z przyjętą techniką analityczną. Szczegółowy opis metodyki przeprowadzania analizy progowej przedstawiono w rozdziale 2.7.3 (str. 16.)

W deterministycznej analizie wrażliwości przedstawiono wyniki, wyznaczone przy uwzględnieniu alternatywnych założeń oraz danych wejściowych.

W probabilistycznej analizie wrażliwości, którą przeprowadzono dla analizy użyteczności kosztów, wynikiem jest prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest opłacalna przy założonym progu opłacalności, tj. prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie jest większy od wysokości progu opłacalności.

2.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o *Wytyczne HTA* [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanych analizy problemu decyzyjnego [5] oraz analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [6].

2.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

W związku z brakiem istotnego współpłacenia za leki przez pacjenta, przyjęta perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika, obejmującą płatnika publicznego i pacjenta.

Przyjęta perspektywa jest zgodna z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz *Wytycznymi HTA* [1].

2.5. Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont czasowy, pozwalający uwzględnić wszystkie istotne konsekwencje kosztowe oraz zdrowotne zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nieuleczalną, wobec czego zasadne jest ujęcie odpowiednio długiego horyzontu czasowego. [REDACTED]

Przyjęty horyzont, umożliwiający ocenę wszystkich istotnych różnic między efektami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów, jest zgodny z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz *Wytycznymi HTA* [1].

2.6. Dyskontowanie

Horyzont czasowy był dłuższy niż 1 rok, wobec czego uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych. W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych [1].

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Wymaganiami minimalnymi* [3] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

2.7. Technika analityczna

2.7.1. Uzasadnienie wyboru techniki analitycznej

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost - utility analysis*) jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastąpienia aktualnej praktyki klinicznej przez ocenianą technologię. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów, której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną

a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Porównanie ze schematami immunochemioterapii (FCR i BR)

W analizie klinicznej wskazano na różnice (klinicznie i statystycznie istotne) w przeżyciu bez progresji pomiędzy VEN+OBI i schematami immunochemioterapii (schematy: FCR, BR) [6]. W ramach przeglądu użyteczności przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej wskazano na różnice w jakości życia (w użytecznościach) porównując stan przed i po progresji choroby. Wobec powyższego w pełni uzasadnione było przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów.

Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów jest inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku leczenia schematem VEN+OBI zamiast komparatorem w horyzoncie analizy w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{interwencja} - Koszt_{komparator}}{QALY_{interwencja} - QALY_{komparator}}$$

Porównanie z akalabrutynibem oraz ibrutynibem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.7.2. Ogólne zasady interpretacji wyników analizy ekonomicznej

Gdy zastosowanie ocenianej interwencji wiąże się z wyższym wynikiem zdrowotnym (QALY) oraz wyższym kosztem w porównaniu z komparatorem, oceniana interwencja jest opłacalna, gdy koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość nie będzie wyższy od progu opłacalności (czyli, gdy $ICUR < WTP$).

Gdy zastosowanie ocenianej interwencji wiąże się z niższym wynikiem zdrowotnym (QALY) oraz niższym kosztem w porównaniu z komparatorem, terapia komparatorem nie jest opłacalna, gdy koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość będzie wyższy od progu opłacalności.

Gdy zastosowanie ocenianej interwencji wiąże się z wyższym wynikiem zdrowotnym (QALY) oraz niższym kosztem w porównaniu z komparatorem, oceniana interwencja jest dominująca. W tym przypadku interwencja jest opłacalna.

Gdy zastosowanie ocenianej interwencji wiąże się z niższym wynikiem zdrowotnym (QALY) oraz wyższym kosztem w porównaniu z komparatorem, oceniana interwencja jest zdominowana. W tym przypadku interwencja nie jest opłacalna.

[Redacted text block]

2.7.3. Analiza progowa

W ramach analizy użyteczności kosztów w analizie progowej wynikiem są ceny zbytu netto za opakowania jednostkowe produktu leczniczego Venclyxto®, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wartość współczynnika ICUR) jest równy wysokości progu opłacalności (WTP).

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono [Redacted text block]

2.7.4. Analiza wrażliwości

Przeprowadzono następujące rodzaje analiz wrażliwości:

- Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA, ang. *deterministic sensitivity analysis*)

Parametrom modelu przypisano alternatywne wartości (np. alternatywny zestaw użyteczności); wynik analizy został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu.

Deterministyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić, czy niepewność związana z wartością wyjściową danego parametru ma istotny wpływ na wyniki końcowe. Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla analizy użyteczności kosztów [REDACTED]

W niniejszym dokumencie przedstawiono wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w postaci wyników końcowych analiz, tj. przedstawiono wartości współczynników ICUR [REDACTED]. W związku z dużą liczbą wyników, wszystkie szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – w postaci kosztów oraz wyników zdrowotnych wynikających ze stosowania porównywanych schematów leczenia – przedstawiono w modelu w arkuszu „*DSA store*”.

- Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*).

Parametrom modelu przypisano rozkłady prawdopodobieństwa dla wartości tych parametrów. Przeprowadzonych zostało 1000 symulacji, przy czym w każdej symulacji losowana była wartość każdego parametru, dla którego zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa. Głównym wynikiem probabilistycznej analizy wrażliwości jest prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest opłacalna w porównaniu z komparatorem w odniesieniu do progu opłacalności. Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla analizy użyteczności kosztów.

2.8. Przegląd analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* oraz *Wytycznymi HTA* przegląd analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku [1, 3]. Odnalezione analizy ekonomiczne pozwoliłyby odnieść i walidować założenia niniejszej analizy.

Wymagania minimalne wskazują, że w przypadku, gdy analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostałyby opublikowane, przegląd powinien objąć populację szerszą niż wskazana we wniosku [3]. Wnioskowana technologia dotyczy wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących.

Metodykę przeprowadzonego przeglądu, opis procesu selekcji badań oraz wyszczególnienie przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.5.)

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano pracy uwzględniającej ocenę ekonomiczną stosowania schematu VEN+OBI we wnioskowanej populacji ani w populacji szerszej, tj. populacji, w skład której wchodziłaby populacja wnioskowana.

3. MODELOWANIE

3.1. Adaptacja modelu do warunków polskich

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego dostarczonego przez Zamawiającego. Oryginalnie model służył obliczeniom w populacji innej niż uwzględniona w niniejszej analizie, mianowicie dotyczył dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością chorób współtowarzyszących (liczba punktów według skali CIRS > 6). Model zawierał dane o efektywności klinicznej pochodzące z dwóch badań klinicznych: badania CLL14, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (CLB+OBI) oraz z badania CLL11, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (CLB+OBI) względem schematów rytuksymab + chlorambucyl oraz względem chlorambucylu w monoterapii [9, 71]. Do badań CLL14 i CLL11 włączono dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową oraz obecnością chorób współtowarzyszących (liczba punktów wg skali CIRS > 6). Model globalny dawał możliwość uwzględnienia komparatorów innych niż chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem (CLB+OBI), poprzez uwzględnienie kosztów, bezpieczeństwa i skuteczności dla tych komparatorów, gdzie jako skuteczność rozumiano hazard względny (HR, ang. *hazard ratio*) wyznaczony w ramach analizy pośredniej, np. w ramach metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*).

Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej adaptacja modelu objęła następujące aktywności:

- zastąpienie danych dotyczących efektywności klinicznej pochodzących z badań CLL14 i CLL11, danymi z badania CLL13;
- wprowadzenie komparatorów odpowiadających problemowi zdrowotnemu w niniejszej analizie ekonomicznej; komparator z badania CLL14 (terapia skojarzona chlorambucylu z obinutuzumabem) nie jest właściwym komparatorem dla rozważanej populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów wg skali CIRS ≤ 6);
- wprowadzenie skuteczności dla akalabrutynibu oraz ibrutynibu;
- wprowadzenie polskich kosztów jednostkowych;
- wprowadzenie polskich stóp dyskontowych dla kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- wprowadzenie polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej.

3.2. Schemat struktury modelu

Model służy szacowaniu kosztów oraz wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych. Jako technikę modelowania zastosowano metodę przeżycia podzielonego na stany (ang. *partitioned survival approach*, PARTSA). Metoda PARTSA opiera się na ekstrapolowaniu przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), a rozkład pacjentów pomiędzy stanami wynika bezpośrednio z różnic w polach pod krzywymi PFS i OS.

Model uwzględnia trzy stany związane z przebiegiem przewlekłej białaczki limfocytowej (Rysunek 1):

- Stan „Przeżycie bez progresji” (ang. *progression free survival*) obejmuje pacjentów, którzy przeżyli i nie nastąpiła u nich progresja.

- Stan „Przeżycie po progresji” (ang. *post-progression survival*) obejmuje pacjentów, którzy przeżyli i nastąpiła u nich progresja.
- Stan „Zgon” (ang. *dead*) obejmuje pacjentów, którzy zmarli.

Wyróżnione trzy stany związane z przebiegiem przewlekłej białaczki limfocytowej są zgodne z punktami końcowymi wyróżnionymi w badaniu klinicznym CLL13 oraz z metodyką innych analiz ekonomicznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej [10, 11, 12, 13].

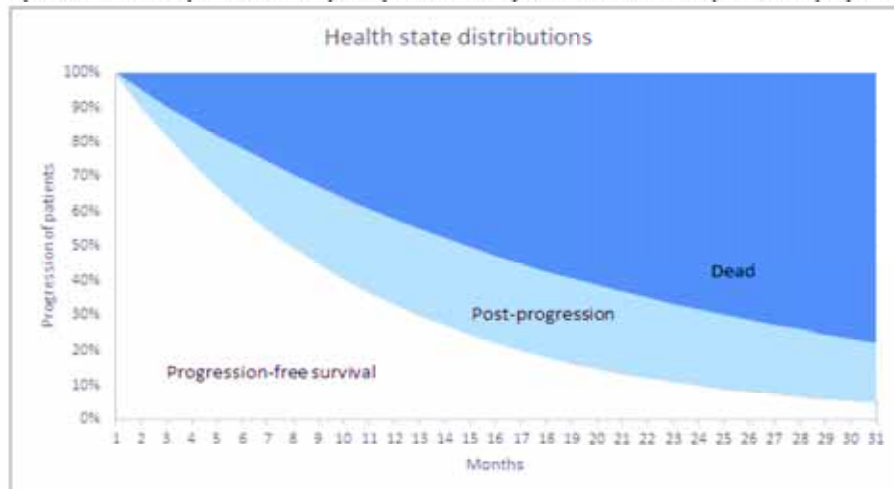
Rysunek 1. Schemat struktury modelu



W danym czasie pacjent może znajdować się tylko w jednym stanie. Prawdopodobieństwo przebywania pacjenta w danym stanie obliczane jest wprost z krzywych przeżycia (Rysunek 2):

- Stan „Przeżycie bez progresji”: prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji wyznaczone jest z krzywych przeżycia bez progresji (PFS).
- Stan „Przeżycie po progresji”: prawdopodobieństwo przeżycia po progresji choroby wyznaczone jest jako różnica pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji (PFS) oraz prawdopodobieństwem zgonu (OS).
- Stan „Zgon” obejmuje pacjentów, którzy zmarli z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej albo z innych przyczyn.

Rysunek 2. Prawdopodobieństwo przebywania w danym stanie modelu na podstawie przykładowych krzywych przeżycia



Progression-free survival: przeżycie bez progresji; *Post-progression*: przeżycie po progresji choroby; *Dead*: zgon.

W celu uwzględnienia zgonu z przyczyn innych niż przewlekła białaczka limfocytowa, krzywe przeżycia całkowitego (OS) z badania klinicznego są korygowane o śmiertelność z populacji ogólnej przy założeniu, że wynikające z badania klinicznego prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nie może być niższe niż śmiertelność skorygowana o wiek i płeć z populacji ogólnej. W przypadku, gdy ryzyko zgonu wynikające z krzywej przeżycia całkowitego jest mniejsze niż ryzyko zgonu w populacji ogólnej, zakłada się, że prawdopodobieństwo zgonu pacjenta jest równe prawdopodobieństwu zgonu w populacji ogólnej (z uwzględnieniem wieku i płci).

Każdemu stanowi modelu przyporządkowane są odpowiednie koszty oraz jakość życia w formie użyteczności, odpowiadające danemu okresowi, tj. cyklowi modelu. Pacjent przebywając w danym cyklu w danym stanie generuje zatem koszty oraz wyniki zdrowotne skorygowane o prawdopodobieństwo przebywania w danym cyklu w danym stanie. Np. jeśli u 30% pacjentów w 12. cyklu modelu licząc od rozpoczęcia terapii nie nastąpiła progresja ani zgon, to koszty przebywania przez jeden cykl modelu (tj. przez 28 dni) wynoszą: $0,30 \times$ koszt związany z przeżyciem bez progresji w 12. cyklu modelu. Suma kosztów i wyników zdrowotnych ze wszystkich cykli modelu (tj. w horyzoncie czasowym analizy) pozwala oszacować całościowy wpływ wynikający z zastosowania danej technologii medycznej.

3.3. Założenia modelu

Poniżej przedstawiono założenia przyjęte w modelu:

- Przebieg terapii

Wraz z początkiem modelowania pacjenci rozpoczynają terapię pierwszej linii, na którą składają się koszty leków, koszty podania leków i koszty monitorowania.

Jeśli pacjent zakończył terapię w ramach pierwszej linii i nie wystąpiła progresja choroby, to uwzględniony jest jedynie koszt monitorowania (zgodnie z przebiegiem krzywych przeżycia bez progresji oraz czasu do rozpoczęcia następnej linii leczenia).

W przypadku progresji choroby uwzględniony jest koszt monitorowania oraz ewentualnie koszty następnej linii leczenia, zgodnie z krzywą do rozpoczęcia następnej terapii. W ramach kolejnej linii leczenia uwzględniono koszty leków, koszty podania leków oraz koszty monitorowania.

Po zakończeniu następnej linii leczenia uwzględniony jest jedynie koszt monitorowania. Koszt ten naliczany jest do końca cyklu modelu poprzedzającego cykl, w którym nastąpił zgon.

W przypadku zgonu pacjenta uwzględniony zostaje koszt opieki terminalnej. Przyjęto, że koszt ten obejmuje ostatnie 4 tygodnie życia, tj. ostatni cykl modelu.

- Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy.

- Długość cyklu

Przyjęto długość cyklu modelu wynoszącą 28 dni (z taką częstotliwością pacjent może przechodzić pomiędzy stanami modelu). W trakcie przebywania w danym stanie modelu generowane są koszty oraz efekty zdrowotne przypisane do danego stanu. Przyjęta długość cyklu pozwala dobrze odzwierciedlić tempo przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej. Okres 28 dni odpowiada również długości pojedynczego cyklu terapii.

- Korekta do połowy cyklu

Korekta do połowy cyklu służy uwzględnieniu faktu, że przejście pomiędzy stanami modelu może odbywać się średnio w połowie cyklu, np. zgon może nastąpić w każdym dniu cyklu modelu, a nie jedynie na początku albo na końcu 28-dniowego cyklu modelu. Aby możliwie najwiarygodniej odwzorować przebieg choroby przyjęto korektę do połowy cyklu.

- Przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite, czas do rozpoczęcia następnej linii leczenia

Przeżycie bez progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i czas do rozpoczęcia następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*) wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych (z badania CLL13 dla porównania z FCR i BR). W badaniach klinicznych na koniec okresu obserwacji nie u wszystkich pacjentów miała miejsce progresja lub zgon, wobec czego w ramach modelowania przeprowadzono ekstrapolowanie wyników badań poza horyzont obserwacji z tego badania.

- Czas trwania leczenia w pierwszej linii

Czas trwania leczenia wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z badania klinicznego CLL13. Leczenie było ograniczone w czasie i horyzont obserwacji w badaniu objął okres terapii wszystkich pacjentów, wobec czego ekstrapolowanie wyników badania klinicznego nie było konieczne.

Dla akalabrutynibu oraz ibrutynibu uwzględniono czas trwania leczenia zgodny z przeżyciem bez progresji, gdyż leki te należy stosować do progresji choroby (lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności).

- Dyskontowanie

W celu uwzględnienia aktualnej wartości przyszłych kosztów oraz wyników zdrowotnych zastosowano dyskontowanie.

3.4. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w załączniku (rozdział 8.9, str. 138).

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji. W ramach przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono odpowiednich analiz ekonomicznych.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak odpowiednich opublikowanych długoterminowych badań klinicznych.

4. DANE WEJŚCIOWE

4.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów w momencie rozpoczęcia pierwszej linii leczenia PBL.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Średni wiek	██████████ ██████████	Dane z badania CLL13 [41, 42, 43]
Odsetek kobiet	██████████ ██████████	Dane z badania CLL13 [41, 42, 43]
Średnia powierzchnia ciała	██████████ 1,89 m ²	██████████ dane z populacji ogólnej Polski [GUS; 16]

Dane z populacji ogólnej Polski dotyczące średniej powierzchni ciała przedstawiono, aby zilustrować, że dane z badania ██████ nie odbiegają znacząco od charakterystyki z populacji Polski. W analizie wrażliwości uwzględniono szeroki zakres zmienności średniej powierzchni ciała ($\pm 10\%$ w stosunku do wartości średniej; zakres zmienności zawiera średnią powierzchnię ciała według danych z populacji ogólnej Polski), aby zbadać czy średnia powierzchnia ciała wpływa znacząco na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. Wykazano, że średnia powierzchnia ciała nie wpływa znacząco na wyniki analizy ekonomicznej.

4.2. Dane dotyczące efektywności klinicznej: schematy VEN+OBI, FCR i BR (badanie kliniczne CLL13)

W zakresie przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progresion-free survival*), przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz czasu do następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*) wykorzystano odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera z badania CLL13 [41, 42, 43].

Krzywe Kaplana-Meiera nie objęły czasu do wystąpienia wszystkich zdarzeń u wszystkich pacjentów włączonych do badania klinicznego, tj. wystąpienia progresji, zgonu lub rozpoczęcia kolejnej terapii u każdego pacjenta. W związku z powyższym zalecana i wymagana jest ekstrapolacja wyników badania poza jego horyzont czasowy [1, 40]. Ekstrapolacja polegała na wyznaczeniu odpowiednich parametrycznych krzywych, przedstawiających zależność wystąpienia danego zdarzenia od czasu zgodnie ze określonym matematycznym wzorem.

Krzywe Kaplana-Meiera zostały szcztane z wykresów, z wykorzystaniem informacji o pacjentach uczestniczących w badaniu w danych jednostkach czasu (tzw. dane „*patients at risk*”) [41, 42, 43]. Z wykorzystaniem algorytmu opisanego w publikacji Guyot 2012 dane z krzywych Kaplana-Meiera posłużyły odtworzeniu szczegółowych danych z poziomu pacjenta [44]. Dane z poziomu pacjenta posłużyły wyznaczeniu krzywych parametrycznych, do czego wykorzystano język programowania R, z zastosowaniem trzech pakietów: *survival*, *flexsurv* oraz *goftte*. Uwzględniono standardowe krzywe parametryczne: eksponencjalną, Weibulla, Gompertza, log-logistyczną, log-normalną, gamma oraz uogólnioną gamma [40].

Pierwszym krokiem wyboru metody ekstrapolowania była ocena proporcjonalności hazardu. Ocena ta miała na celu weryfikację czy hazard jest proporcjonalny pomiędzy porównywanymi schematami leczenia, tj. czy prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w jednym ramieniu badania jest w horyzoncie obserwacji stale proporcjonalne do prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w drugim ramieniu badania. Gdyby stwierdzona

została proporcjonalność hazardów uzasadnione byłoby wyznaczenie krzywej parametrycznej dla jednej interwencji oraz uwzględnienie hazardu względnego uzyskanego w badaniu klinicznym (HR, ang. *hazard ratio*) w celu wyznaczenia krzywej parametrycznej dla drugiej interwencji. W przypadku braku proporcjonalności hazardu zasadne jest wyznaczenie dwóch odrębnych krzywych parametrycznych (oddzielnych dla każdej interwencji), przy czym zalecane jest, aby dla każdej interwencji przyjąć ten sam typ krzywej parametrycznej (np. przyjęcie krzywej Weibulla opisującej PFS dla każdej interwencji) [40].

Ocenę proporcjonalności hazardów przeprowadzono w oparciu o trzy metody:

1. Porównanie wykresów zlogarytmowanych hazardów skumulowanych, wyznaczonych jako: $\ln(-\ln(S(t)))$, gdzie $S(t)$ oznacza funkcję przeżycia w czasie t . Oceniono czy wykresy hazardów logarytmicznych dla porównywanych interwencji są równoległe względem siebie. W przypadku braku równoległości można wnioskować o braku proporcjonalności.
2. Wizualna ocena przebiegu krzywych Kaplana-Meiera. Oceniono czy krzywe Kaplana-Meiera dla porównywanych interwencji przecinają się. W przypadku przecinania się, można wnioskować o braku proporcjonalności.
3. Test oparty na resztach Schonefelda (ang. *Schonefeld residuals*). W ramach testu statystycznego oceniono, czy istnieją podstawy statystyczne do przyjęcia założenia o proporcjonalności hazardów: w sytuacji, gdy wartość p testu jest mniejsza od 0,05 należy odrzucić założenie o proporcjonalności hazardu. Ponadto założenie o proporcjonalnym ryzyku może być poparte nieistotnym związkiem między resztami Schonefelda w zależności od czasu, co zostało ocenione w ramach oceny wykresu reszt Schonefelda.

Kluczowym kryterium oceny proporcjonalności hazardów była ocena wizualna wykresów zlogarytmowanych hazardów skumulowanych oraz krzywych Kaplana-Meiera.

Wybór odpowiedniej krzywej parametrycznej przeprowadzono na podstawie następujących kryteriów (kolejność kryteriów podano według ich istotności):

1. Ocena statystyk dopasowania modelu. Uwzględniono klasyczne kryteria: kryterium informacyjne Akaikiego (AIC), kryterium informacyjne Akaikiego z korektą (AICC) i Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC).

$$AIC = -2 * \ln(\text{funkcja wiarygodności}) + 2 * (\text{liczba parametrów modelu})$$

$$AICC = AIC + \frac{2 * (\text{liczba parametrów})^2 + 2 * (\text{liczba parametrów})}{(\text{wielkość próby}) - (\text{liczba parametrów}) - 1}$$

$$BIC = -2 * \ln(\text{funkcja wiarygodności}) + (\text{liczba parametrów modelu}) * \ln(\text{liczba obserwacji})$$

Niższe wartości AIC, AICC i BIC wskazują na lepsze dopasowanie statystyczne.

2. Wiarygodność kliniczna. Krzywe parametryczne charakteryzujące się nierealistycznie zbyt wysokim albo zbyt niskim poziomem występowania zdarzeń zostały odrzucone.
3. Wizualna ocena dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera [40].

4.2.1. Przeżycie bez progresji

Dla schematów VEN+OBI, BR i FCR przeżycie bez progresji przyjęto w oparciu o wyniki z badania CLL13 (parametr PFS, ang. *progression-free survival*).

Wykres 1 przedstawia ocenę proporcjonalności hazardu dla czasu przeżycia bez progresji (PFS). Przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda. Wykres 1 wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera przecinają się, natomiast zlogarytmowane hazardy skumulowane nie są względem siebie równoległe, więc nie można przyjąć założenia o proporcjonalności hazardu. Wobec powyższego przeżycie bez progresji modelowano oddzielnie dla VEN+OBI, FCR i BR.

Wykres 1. Przeżycie bez progresji (PFS): krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda; VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR



Komentarz do wykresów; test oparty na resztach Schonefelda, VEN+OBI vs FCR: p = ...; VEN+OBI vs BR: p = ...

W poniższych tabelach zestawiono odsetki pacjentów osiągających przeżycie po progresji w punktach czasowych: 5, 10, 20 i 30 lat od rozpoczęcia modelowanych terapii.

Tabela 3. Przeżycie bez progresji według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs FCR

Rozkład	VEN+OBI				FCR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>exponential</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>weibull*</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm</i>	■	■	■	■	■	■	■	■

Rozkład	VEN+OBI				FCR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>gompertz</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 4. Przeżycie bez progresji według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs BR

Rozkład	VEN+OBI				BR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>exponential</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	■	■	■	■	■	■	■	■

W oparciu o kryteria AIC, AICC oraz BIC (Tabela 5) i wizualną ocenę dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera (Wykres 2, Wykres 3) stwierdzono, że najlepiej dopasowane są krzywe Weibulla dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz krzywe gamma dla porównania VEN+OBI vs BR. Jednocześnie krzywe te charakteryzują się realistycznym poziomem występowania zdarzeń (Wykres 2, Wykres 3). Wartości parametrów krzywych parametrycznych przedstawiono w załączniku (Tabela 65, str. 129).

Tabela 5. Przeżycie bez progresji: ocena statystyk dopasowania modelu – kryteria AIC, AICC, BIC.

Nazwa krzywej parametrycznej	Schemat leczenia	AIC	AICC	BIC	Ranking dopasowań względem kryterium		
					AIC	AICC	BIC
Porównanie VEN+OBI vs FCR							
<i>exponential</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>weibull*</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>gengamma</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>exponential</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>weibull*</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>gengamma</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
Porównanie VEN+OBI vs BR							
<i>exponential</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	BR	■	■	■	■	■	■

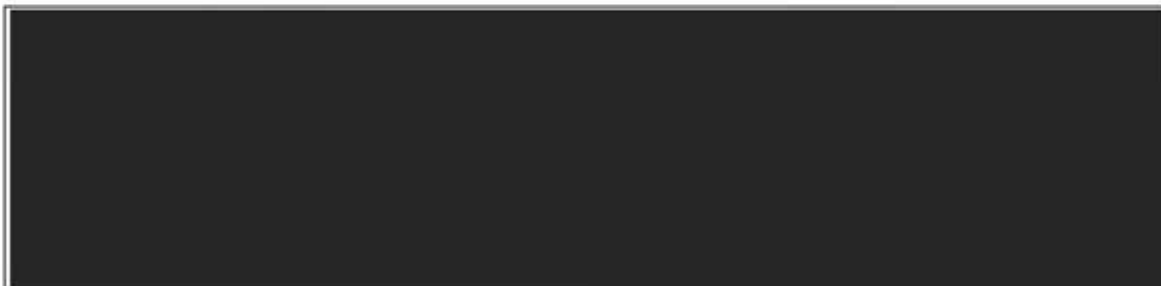
Nazwa krzywej parametrycznej	Schemat leczenia	AIC	AICC	BIC	Ranking dopasowań względem kryterium		
					AIC	AICC	BIC
<i>Inorm</i>	BR	██████	██████	██████	█	█	█
<i>gompertz</i>	BR	██████	██████	██████	█	█	█
<i>gamma*</i>	BR	██████	██████	██████	█	█	█
<i>exponential</i>	VEN+OBI	██████	██████	██████	█	█	█
<i>weibull</i>	VEN+OBI	██████	██████	██████	█	█	█
<i>llogis</i>	VEN+OBI	██████	██████	██████	█	█	█
<i>Inorm</i>	VEN+OBI	██████	██████	██████	█	█	█
<i>gompertz</i>	VEN+OBI	██████	██████	██████	█	█	█
<i>gamma*</i>	VEN+OBI	██████	██████	██████	█	█	█

* krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera.

Wykres 2. Przeżycie bez progresji: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR



Wykres 3. Przeżycie bez progresji: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR



4.2.2. Czas do następnej terapii

Dla schematów VEN+OBI, BR i FCR czas do następnej terapii przyjęto w oparciu o wyniki z badania CLL13 (parametr TTNT, ang. *time to next treatment*).

Wykres 4 przedstawia ocenę proporcjonalności hazardu dla czasu do następnej terapii (TTNT). Przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda. Wykres 4 wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera przecinają się, natomiast zlogarytmowane hazardy skumulowane nie są względem siebie równoległe, więc nie można przyjąć założenia o proporcjonalności hazardu. Wobec powyższego czas do kolejnej terapii modelowano oddzielnie dla VEN+OBI, FCR i BR.

Wykres 4. Czas do następnej terapii (TTNT): krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda; VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR



Komentarz do wykresów: test oparty na resztach Schonefelda, VEN+OBI vs FCR: p []; VEN+OBI vs BR: p []

W poniższych tabelach zestawiono odsetki pacjentów z czasem do następnej terapii w punktach czasowych: 5, 10, 20 i 30 lat od rozpoczęcia modelowanych terapii.

Tabela 6. Czas do następnej terapii według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs FCR

Rozkład	VEN+OBI				FCR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>exponential</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>weibull</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>llogis</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>lnorm</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>gompertz</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>gamma</i>	█	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 7. Czas do następnej terapii według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs BR

Rozkład	VEN+OBI				BR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>exponential</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>weibull</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>llogis</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>lnorm</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>gompertz</i>	█	█	█	█	█	█	█	█
<i>gamma</i>	█	█	█	█	█	█	█	█

W oparciu o kryteria AIC, AICC oraz BIC (Tabela 8) i wizualną ocenę dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera (Wykres 5, Wykres 6) stwierdzono, że najlepiej dopasowane są krzywe Weibulla dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz krzywe log-normalne dla porównania VEN+OBI vs BR. Jednocześnie krzywe te charakteryzują się realistycznym poziomem występowania zdarzeń (Wykres 5, Wykres 6). Wartości parametrów krzywych parametrycznych przedstawiono w załączniku (Tabela 66, str. 130).

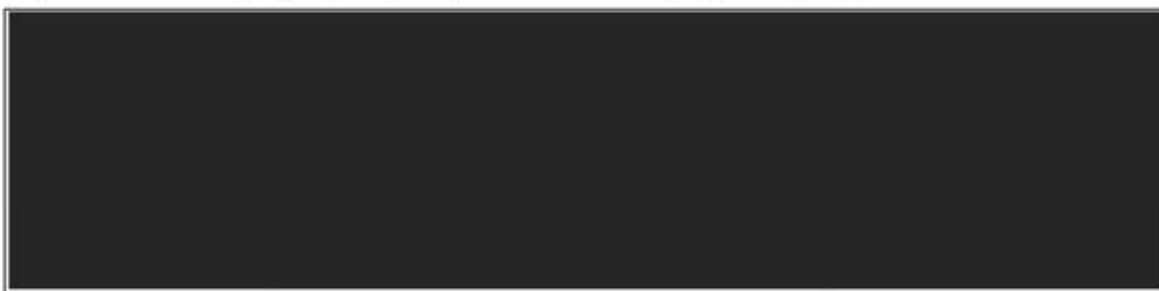
Tabela 8. Czas do następnej terapii: ocena statystyk dopasowania modelu – kryteria AIC, AICC, BIC.

Nazwa krzywej parametrycznej	Schemat leczenia	AIC	AICC	BIC	Ranking dopasowań względem kryterium		
					AIC	AICC	BIC
Porównanie VEN+OBI vs FCR							
<i>exponential</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>weibull*</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>llogis</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>lnorm</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>gompertz</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>gamma</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>gengamma</i>	FCR	█	█	█	█	█	█
<i>exponential</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>weibull*</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>llogis</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>lnorm</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>gompertz</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>gamma</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>gengamma</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
Porównanie VEN+OBI vs BR							
<i>exponential</i>	BR	█	█	█	█	█	█
<i>weibull</i>	BR	█	█	█	█	█	█
<i>llogis</i>	BR	█	█	█	█	█	█
<i>lnorm*</i>	BR	█	█	█	█	█	█
<i>gompertz</i>	BR	█	█	█	█	█	█
<i>gamma</i>	BR	█	█	█	█	█	█
<i>exponential</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█

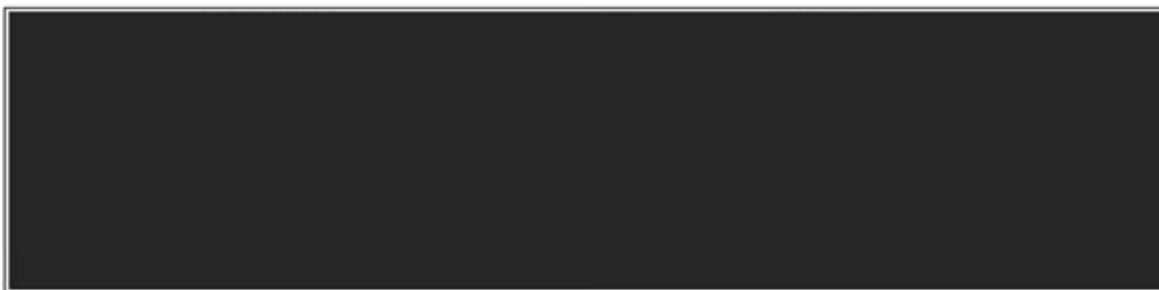
Nazwa krzywej parametrycznej	Schemat leczenia	AIC	AICC	BIC	Ranking dopasowań względem kryterium		
					AIC	AICC	BIC
<i>weibull</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>llgis</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>lnorm*</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>gompertz</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█
<i>gamma</i>	VEN+OBI	█	█	█	█	█	█

* krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera.

Wykres 5. Czas do następnej terapii: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs FCR



Wykres 6. Czas do następnej terapii: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR



4.2.3. Przeżycie całkowite

Dla schematów VEN+OBI, BR i FCR przeżycie całkowite przyjęto w oparciu o wyniki z badania CLL13 (parametr OS, ang. *overall survival*).

Wykres 7 przedstawia ocenę proporcjonalności hazardu dla przeżycia całkowitego (OS). Przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda. Wykres 7 wskazuje, że krzywe Kaplana-Meiera przecinają się, natomiast zlogarytmowane hazardy skumulowane nie są względem siebie równoległe, więc nie można przyjąć założenia o proporcjonalności hazardu. Wobec powyższego przeżycie całkowite modelowano oddzielnie dla VEN+OBI, FCR i BR.

Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS): krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda; VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR



Komentarz do wykresów: test oparty na resztach Schonefelda, VEN+OBI vs FCR: $p=$ [redacted]; VEN+OBI vs BR: $p=$ [redacted]

W poniższych tabelach zestawiono odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym w punktach czasowych: 5, 10, 20 i 30 lat od rozpoczęcia modelowanych terapii.

Tabela 9. Przeżycie całkowite według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs FCR

Rozkład	VEN+OBI				FCR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>exponential</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>weibull</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>llogis</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>lnorm</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>gompertz</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>gamma</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 10. Przeżycie całkowite według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs BR

Rozkład	VEN+OBI				BR			
	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<i>exponential</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	■	■	■	■	■	■	■	■

W oparciu o kryteria AIC, AICC oraz BIC (Tabela 11), wizualną ocenę dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera oraz przebieg krzywych parametrycznych poza horyzontem czasu objętym w krzywych Kaplana-Meiera (Wykres 8, Wykres 9) stwierdzono, że najlepiej dopasowane są krzywe log-normalna dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz krzywe log-logistyczna dla porównania VEN+OBI vs BR. Wartości parametrów krzywych parametrycznych przedstawiono w załączniku (Tabela 67, str. 131).

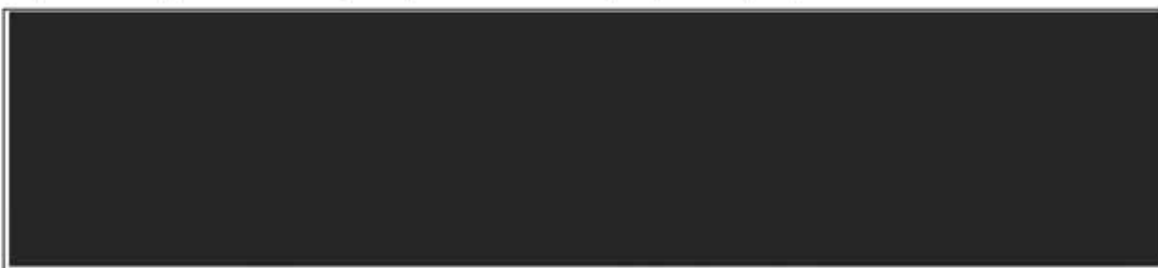
Tabela 11. Przeżycie całkowite: ocena statystyk dopasowania modelu – kryteria AIC, AICC, BIC.

Nazwa krzywej parametrycznej	Schemat leczenia	AIC	AICC	BIC	Ranking dopasowań względem kryterium		
					AIC	AICC	BIC
Porównanie VEN+OBI vs FCR							
<i>exponential</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm*</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	FCR	■	■	■	■	■	■
<i>exponential</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>llogis</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm*</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
Porównanie VEN+OBI vs BR							
<i>exponential</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>llogis*</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>lnorm</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>gompertz</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>gamma</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>gengamma</i>	BR	■	■	■	■	■	■
<i>exponential</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■
<i>weibull</i>	VEN+OBI	■	■	■	■	■	■

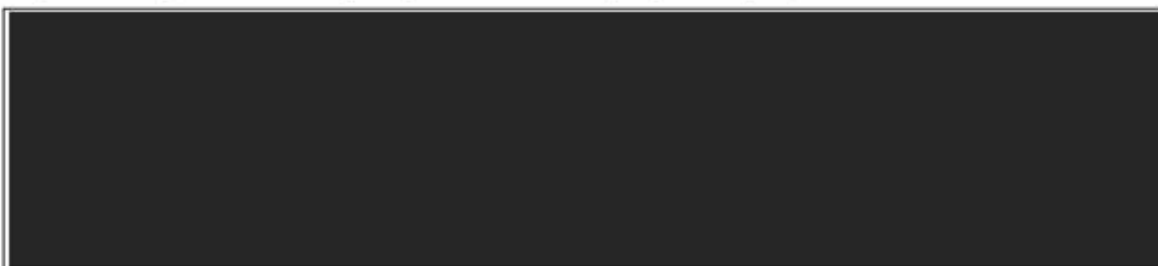
Nazwa krzywej parametrycznej	Schemat leczenia	AIC	AICC	BIC	Ranking dopasowań względem kryterium		
					AIC	AICC	BIC
<i>llogis*</i>	VEN+OBI	████	████	████	█	█	█
<i>lnorm</i>	VEN+OBI	████	████	████	█	█	█
<i>gompertz</i>	VEN+OBI	████	████	████	█	█	█
<i>gamma</i>	VEN+OBI	████	████	████	█	█	█
<i>gengamma</i>	VEN+OBI	████	████	████	█	█	█

* krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera.

Wykres 8. Przeżycie całkowite: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs FCR



Wykres 9. Przeżycie całkowite: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR



4.2.4. Czas leczenia

Czas leczenia przyjęto w oparciu o dane z badania CLL13 [41, 42, 43]. Wykorzystano informacje przedstawiające odsetek pacjentów, którzy przyjęli poszczególne cykle leczenia.

Tabela 12. Odsetek pacjentów stosujących leczenie w poszczególnych cyklach; badanie kliniczne CLL13; schematy VEN+OBI, FCR i BR.

Cykl leczenia	VEN+OBI vs FCR		VEN+OBI vs BR	
	VEN+OBI	FCR	VEN+OBI	BR
1	████	████	████	████
2	████	████	████	████
3	████	████	████	████
4	████	████	████	████
5	████	████	████	████
6	████	████	████	████
7	████	████	████	████
8	████	████	████	████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3.3. Czas leczenia

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych Calquence® (akalabrutynib) i Imbruvica® (ibrutinib) oraz programem lekowym, akalabrutynib oraz ibrutinib przyjmowane są do progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych [37, 38, 39].

W związku z powyższym przyjęto, że czas leczenia akalabrutynibem oraz ibrutinibem pokrywa się z czasem do progresji (tj. z krzywą przeżycia bez progresji).

4.4. Zdarzenia niepożądane

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w analizie klinicznej [6]. Dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR przeanalizowano wyniki z badania RCT (badanie CLL13). Wykazano [redacted] (Tabela 15).

Tabela 15. Ocena profilu bezpieczeństwa: dla porównania VEN+OBI vs FCR i vs BR (CLL13)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p
Zdarzenia niepożądane ogółem	VEN+OBI	81	[redacted]	[redacted]
	BR	79	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	147	[redacted]	[redacted]
	FCR	137	[redacted]	[redacted]
Zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania	VEN+OBI	81	[redacted]	[redacted]
	BR	79	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	147	[redacted]	[redacted]
	FCR	137	[redacted]	[redacted]
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)	VEN+OBI	81	[redacted]	[redacted]
	BR	79	[redacted]	[redacted]
	VEN+OBI	147	[redacted]	[redacted]
	FCR	137	[redacted]	[redacted]

Tabela przedstawia wyniki analizy klinicznej [6].

4.5. Dane dotyczące kolejnej linii leczenia: odsetki pacjentów

W zakresie odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi kolejnymi liniami leczenia wykorzystano dane z badania CLL13 [41, 42, 43]. Uwzględniono przy tym główne kategorie, do których zakwalifikowano szczegółowe schematy leczenia, w ten sposób uwzględniając refundowane w Polsce schematy leczenia, np. do stosowania schematu [redacted] zakwalifikowano wszystkich pacjentów stosujących schematy oparte na [redacted], w tym np. schemat [redacted], który to schemat nie jest refundowany w Polsce.

4.6. Koszty jednostkowe

4.6.1. Koszty jednostkowe wenetoklaksu

Tabela 17 przedstawia jednostkowe koszty produktu leczniczego Venclxyto®.

Tabela 17. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Venclxyto®

Składowa wnioskowanych warunków	Wnioskowane opakowania produktu leczniczego Venclxyto®				
Dawka leku i zawartość opakowania					
Numer GTIN					
Cena zbytu netto /opakowanie					
Urzędowa cena zbytu /opakowanie					
Cena hurtowa brutto/opakowanie					
Wysokość limitu finansowania					
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy /opakowanie	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Cena maksymalna dla świadczeniodawcy: składowa instrumentu dzielenia ryzyka					
Cena maksymalna za 1 mg dla świadczeniodawcy: składowa instrumentu dzielenia ryzyka dotycząca ceny					

4.6.2. Koszty jednostkowe obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro®)

W poszukiwaniu kosztu jednostkowego obinutuzumabu dokonano porównania kosztu za 1 mg wyznaczonego w oparciu o następujące źródła danych:

- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Katalog B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego) [39];
- zawarte w załączniku do Uchwały Rady NFZ [46] dane na temat liczby rozliczonych w 2022 roku jednostek obinutuzumabu stosowanego w PBL (w ramach programu lekowego B.79.) oraz łącznej kwoty refundacji zaczerpniętej z okresu I – XII 2022 [47];

- przetargi szpitalne na zakup substancji czynnej obinutuzumab (szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku: Tabela 71).

Po przeanalizowaniu kosztów jednostkowych opartych o analizowane źródła uznano, iż uwzględnienie cen przetargowych pozwoli na wyznaczenie kosztów obrazujących realne wydatki płatnika. Odnalezione dane przetargowe z lat 2022 i 2023 wykazały, iż koszt jednostkowy obinutuzumabu w tym okresie był niezmienny (szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawiono w załączniku: Tabela 71). W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostkowy obinutuzumabu.

Tabela 18. Koszt jednostkowy obinutuzumabu

Substancja czynna / lek	Koszt jednostkowy za opakowanie (perspektywa NFZ)	Koszt jednostkowy za 1 mg (perspektywa NFZ)	Źródło danych
Obinutuzumab, Gazyvaro®: 1 000 mg; 1 fiol. po 40 ml	6 156,00 zł	6,156 zł	Dane przetargowe

4.6.3. Koszty jednostkowe substancji czynnych wchodzących w skład schematów immunochemioterapii

W niniejszej analizie uwzględniono leczenie pacjentów z populacji docelowej z udziałem immunochemioterapii. W skład rozważonych schematów wchodzi następujące substancje czynne: bendamustyna, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab.

W celu wyznaczenia kosztów jednostkowych w pierwszej kolejności wykorzystano dane NFZ dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. [48]. W danych NFZ zidentyfikowano koszty jednostkowe bendamustyny oraz rytuksymabu. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto najbardziej aktualne dostępne koszty, tj. koszty z lutego 2023 r.

Natomiast koszty jednostkowe cyklofosfamidu (w postaci doustnej) oraz fludarabiny wyznaczono w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39] (Katalog C. Leków, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe leków wchodzących w skład rozważonych w niniejszej analizie schematów immunochemioterapii.

Tabela 19. Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład schematów immunochemioterapii

Substancja czynna	Koszt jednostkowy za 1 mg (perspektywa NFZ)	Źródło danych
Bendamustyna	1,396 zł	Dane NFZ o średnim koszcie za luty 2023 r. [48]
Cyklofosfamid	0,030 zł	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39]
Fludarabina	8,159zł	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39]
Rytuksymab	3,538 zł	Dane NFZ o średnim koszcie za luty 2023 r. [48]

4.6.4. Koszty jednostkowe inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona (AKAL, IBR)

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną część pacjentów z populacji docelowej stosuje jeden z finansowanych ze środków publicznych inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona, tj. ibrutynib (IBR) lub akalabrutynib (AKAL).

W poszukiwaniu realnego kosztu jednostkowego ww. substancji czynnych podobnie jak w przypadku obinutuzumabu, dokonano porównania kosztu za 1 mg wyznaczonego w oparciu o następujące źródła danych:

- aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Katalog B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego) [39];
- zawarte w załączniku do Uchwały Rady NFZ [46] dane na temat liczby rozliczonych w 2022 roku jednostek ibrutynibu stosowanego w PBL (wówczas w ramach programu lekowego B.92.) oraz łącznej kwoty refundacji zaczerpniętej z okresu I – XII 2022 [47] – rozważenie analogicznego sposobu kalkulacji kosztu jednostkowego akalabrutynibu nie było możliwe z uwagi na brak finansowania tej substancji czynnej ze środków publicznych w 2022 r.;
- przetargi szpitalne na zakup substancji czynnych ibrutynib i akalabrutynib (szczegółowe informacje przedstawiono w załączniku: Tabela 72 oraz Tabela 73).

Biorąc pod uwagę, iż uzyskane na podstawie danych przetargowych koszty jednostkowe ibrutynibu i akalabrutynibu okazały się najniższe uwzględniono je w niniejszej analizie przyjmując, że oddają one realne koszty ponoszone przez płatnika. Powyższe podejście ma charakter konserwatywny (uwzględnienie niższych kosztów komparatorów nie przynosi korzyści interwencji ocenianej). Uwzględnione w analizie koszty jednostkowe ibrutynibu i akalabrutynibu przedstawia Tabela 20. Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w pliku MS Office Excel dołączonym do analizy wpływu na budżet [7].

Tabela 20. Koszty jednostkowe inhibitorów kinazy Brutona: IBR i AKAL

Substancja czynna	Koszt jednostkowy za 1 mg (perspektywa NFZ)	Źródło danych
ibrutynib	0,740 zł	Dane przetargowe
Akalabrutynib	1,667 zł	Dane przetargowe

4.6.5. Jednostkowe koszty podania leków

Przyjęto, że podanie dożylnie leków ma miejsce w ramach hospitalizacji. Natomiast podawanie leków przyjmowanych doustnie (m.in. wenetoklaks, akalabrutynib, ibrutynib) nie pociąga za sobą dodatkowych kosztów; analogiczne założenie poczyniono w analizie *Venclxyto 2020* [16]. Koszty jednostkowe podania przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Koszty jednostkowe podania leków

Świadczenie	Koszt jednostkowy (perspektywa NFZ)	Źródło danych	Schematy leczenia, których dotyczy dane świadczenie
Hospitalizacja związana z programem lekowym	486,72 zł / dzień	NFZ. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [23]	Obinutuzumab w schemacie VEN+OBI (jednodniowa hospitalizacja związana z podaniem OBI / cykl). W przypadku podania OBI: łącznie 10 dni hospitalizacji, z czego rozliczone będzie 9 dni hospitalizacji (pierwsze ciągle trzy dni hospitalizacji w pierwszym cyklu terapii rozliczone są jako 2 dni hospitalizacji). Rytuksymab w schemacie VEN+R (schemat uwzględniono w ramach kolejnej linii leczenia; jednodniowa hospitalizacja związana z podaniem R / cykl).
Hospitalizacja związana z chemioterapią	557,00 zł / dzień	Katalog świadczeń podstawowych [24]	BR: hospitalizacja dwudniowa związana z podaniem B i R / cykl. łącznie 12 dni hospitalizacji (ciągle 2 dni hospitalizacji / cykl), rozliczane jako łącznie 6 dni.
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00 zł / dzień	Katalog świadczeń podstawowych [24]	FCR: hospitalizacja jednodniowa związana z podaniem R / cykl; przyjęto, że F oraz C przyjmowane są przez pacjenta w formie doustnej.

Zgodnie z zasadami rozliczania hospitalizacji związanej z chemioterapią należność za hospitalizację określa się przyjmując, że dzień przyjęcia do szpitala oraz dzień zakończenia leczenia z zakresu chemioterapii stanowi jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za pierwszy osobodzień [63].

Analogiczna zasada obowiązuje w przypadku hospitalizacji związanej z programem lekowym, tj. w przypadku świadczeń wykonywanych w trybie hospitalizacji dzień przyjęcia do leczenia oraz jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień [64].

4.6.6. Jednostkowe koszty diagnostyki

Tabela 22 przedstawia koszty jednostkowe świadczeń związanych z diagnostyką oraz oceną skuteczności. Koszty oparto na wycenach świadczeń zgodnych z aktualnymi Zarządzeniami Prezesa NFZ.

W zakresie programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem, uwzględniono koszt jednostkowy dotyczący 1. roku terapii, gdyż wnioskowany program lekowy dotyczy terapii, trwającej krócej niż jeden rok (terapia trwa 12 cykli po 28 dni każdy, czyli w sumie 336 dni).

Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z diagnostyką oraz oceną skuteczności

Świadczenie	Koszt jednostkowy (perspektywa NFZ)	Komentarz	Źródło danych	Komentarz
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową; 1. rok terapii	4 016,40 zł	Ryczałt roczny	NFZ. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [25]	Dotyczy 1. roku leczenia w ramach programów lekowych. Koszt uwzględniono dla VEN+OBI, w czasie, gdy podawane są leki VEN lub OBI.
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (VEN*, VEN+R*, AKAL, IBR); 2. i kolejny rok terapii	3 407,40 zł	Ryczałt roczny	NFZ. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [25]	Dotyczy 2. roku i lat kolejnych leczenia w ramach programów lekowych (VEN*, VEN+R*, AKAL, IBR).

4.6.8. Jednostkowy koszt opieki terminalnej

W przypadku zgonu pacjenta uwzględniony jest koszt opieki terminalnej. Koszt opieki terminalnej związany jest z okresem poprzedzającym zgon pacjenta i przyjęto, że obejmuje ostatni cykl modelu, w którym pacjent żył, tj. obejmuje ostatnie 28 dni życia pacjenta.

W ramach opieki terminalnej uwzględniono świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz świadczenia w hospicjum domowym. Taryfę świadczeń przyjęto zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [35]. Wycenę monetarną punktów taryfy przyjęto w oparciu o informator o umowach, natomiast udział poszczególnych świadczeń przyjęto w oparciu o łączne sumaryczne liczby kontraktów [36] (szczegóły zawiera Tabela 64, str. 128). Średni koszt osobodnia wyznaczono na poziomie 328,39 zł, natomiast koszt 28-dniowy wyniósł 9 194,92 zł (Tabela 31).

Tabela 31. Średni koszt osobodnia w ramach opieki terminalnej

Nazwa zakresu świadczeń ¹	Nazwa produktu rozliczeniowego ¹	Kod produktu rozliczeniowego ¹	Taryfa ¹	Cena punktu taryfy ²	Koszt osobodnia (perspektywa NFZ) ³	Łączna sumaryczna liczba kontraktu dla produktu ⁴	Koszt jednostkowy w ramach opieki terminalnej
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	6,10	89,33	544,91 zł	172 242	Osobodzień: 328,39 zł ⁴ 28 dni: 9 194,92 zł ⁵
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	1,00	85,75	85,75 zł	153 706	

¹ Zgodnie z załącznikiem do zarządzenia Nr 45/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [35].

² W oparciu o informator o umowach [36].

³ Iloczyn taryfy i ceny punktu taryfy.

⁴ Średni koszt osobodnia ważony łączną sumaryczną liczbą kontraktu dla produktu.

⁵ Koszt osobodnia x 28 dni.

4.7. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy użyteczności kosztów jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life years*) [1]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie wartość 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast wartość 0 (zero) oznacza zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie. Metodykę oraz opis odnalezionych użyteczności przedstawiono w załączniku (rozdział 8.4, od str. 120).

Ostatecznie przyjęto użyteczności wykorzystywane w raportach ocenionych przez NICE (opisane w analizie *Calquence 2021* [15]); jako zakres przyjęto wartości minimalne i maksymalne z dostępnych danych (szczegóły przedstawia Tabela 62, str. 124):

- Przeżycie bez progresji: użyteczność = 0,80 (NICE TA119; NICE TA174); zakres: od 0,71 (NICE TA343) do 0,853 (NICE TA487);
- Przeżycie po progresji: użyteczność = 0,60 (NICE TA119; NICE TA174); zakres: od 0,540 (Ferguson 2008) do 0,66 (NICE TA343; Kosmas 2015).

W modelu globalnym uwzględniono fakt, że użyteczność może obniżyć się wraz z wiekiem. W modelu współczynnik korygujący uzyskano w oparciu o normy brytyjskie wyznaczone w brytyjskiej populacji ogólnej (Ara 2011 [67]). W publikacji Ara 2011 zależność użyteczności od wieku opisuje następująca reguła:

$$EQ-5D = 0,9508566 + 0,0212126 * (\text{odsetek mężczyzn}) - 0,0002587 * \text{wiek} - 0,0000332 * \text{wiek}^2.$$

W analizie ekonomicznej Venclxyto 2020 [16] przeprowadzono dyskusję na temat ewentualnego wykorzystania polskich danych uwzględniających zależność użyteczności od wieku. Stwierdzono, że wykorzystanie polskich danych nie jest możliwe ze względu na fakt, że nie obejmują one szczegółowych informacji i zależności dotyczących osób starszych (powyżej 65. roku życia) w podziale na poszczególne roczniki [68, 69]. Wobec powyższego w niniejszej analizie pozostawiono dane z badania Ara 2011.

4.8. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z art. 12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm. [2]) wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 z późn. zm.).

Mając na uwadze powyższe przepisy oraz najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 opublikowane w dniu 31 października 2022 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2022 r., poz. 1039), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020 w Polsce określona została na kwotę 58 642 zł [4], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł/QALY (3 x 58 642 zł).

4.9. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Poniższa tabela zawiera zestawienie parametrów wejściowych modelu.

Tabela 32. Zestawienie parametrów modelu

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Źródło danych / komentarz
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum		
<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>						
Średni wiek	■ dla porównania VEN+OBI vs FCR ■ dla porównania VEN+OBI vs BR	-5% średnie	-5% średnie	+5% średnie	Rozkład normalny o parametrach: średnia: wartość analizy podstawowej; SE: 5% średniej.	W oparciu o charakterystykę wyjściową populacji z badania CLL13 [41, 42, 43]. Wartości w analizie wrażliwości: zakres zmienności przyjęto w celu oceny wpływu zmiany wartości parametru na wyniki [1].
Odstetek kobiet	■ dla porównania VEN+OBI vs FCR ■ dla porównania VEN+OBI vs BR	-10 p.p.	-10 p.p.	+10 p.p.	Rozkład Beta o parametrach: średnia: wartość analizy podstawowej; SE: ■ dla porównania VEN+OBI vs FCR; ■ dla porównania VEN+OBI vs BR (obliczone w oparciu o wartość średnią i wielkość populacji z badania).	W oparciu o charakterystykę wyjściową populacji z badania CLL13 [41, 42, 43]. W analizie wrażliwości przyjęto szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu zmiany wartości parametru na wyniki [1].
Średnia powierzchnia ciała	■	-10% w stosunku do wartości średniej	+10% w stosunku do wartości średniej		Rozkład normalny o parametrach: średnia: wartość analizy podstawowej; SE: 10% średniej.	■ W analizie wrażliwości przyjęto szeroki zakres zmienności w celu oceny wpływu zmiany wartości parametru na wyniki [1].
<i>Parametry kliniczne</i>						
Przeżycie bez progresji (PFS)	Porównanie VEN+OBI vs FCR: krzywa Weibulla Porównanie VEN+OBI vs BR: krzywa Gamma		Porównanie VEN+OBI vs FCR: krzywe Gamma i log-logistyczna dla VEN+OBI; Gompertza i Gamma dla FCR Porównanie VEN+OBI vs BR: krzywe log-logistyczna i Weibulla		Rozkład normalny zgodny w wartością średnią oraz dekompozycją Cholesky'ego dla parametrów modelu (szczegóły zawiera model w arkuszu „Survival Parameters”).	Wybrano krzywe parametryczne najlepiej dopasowane (kryteria AIC, AICC, BIC oraz ocena wizualna dopasowania) do krzywych Kaplan-Meiera, przedstawiające racjonalny przebieg zdarzeń w czasie. W analizie wrażliwości uwzględniono typy krzywych najlepiej dopasowane w dalszej kolejności (uwzględniono średnie z wartości kryteriów AIC, AICC
Czas do następnej terapii (TTNT)	Porównanie VEN+OBI vs FCR: krzywa Weibulla		Porównanie VEN+OBI vs FCR: krzywe Gamma i Gompertza			

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Źródło danych / komentarz
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum		
Przeżyte całkowite (OS)	Porównanie VEN+OBI vs BR: krzywa log-normalna	Porównanie VEN+OBI vs BR: krzywa log-logistyczna i eksponencjalna	Porównanie VEN+OBI vs BR: krzywe log-logistyczna i log-logistyczna	Porównanie VEN+OBI vs BR: krzywe eksponencjalna i log-logistyczna		oraz BIC), dla których krzywe VEN+OBI i FCR nie krzyżowały się w horyzoncie 15 lat.
Czas leczenia	VEN+OBI, FCR, BR: uwzględniono kompletne dane z badania CLL13. AKAL, IBR: zgodnie z PFS	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Uwzględniono kompletne dane z badania CLL13, więc nie było konieczne uwzględnienie parametru w analizie wrażliwości.
Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	Dane Głównego Urzędu Statystycznego (zobacz Tabela 70, str. 133.)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Uwzględniono dane polskie [65, 66].
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
Odsutki pacjentów stosujących poszczególne kolejne terapie (następna linia leczenia)	Tabela 16 (str. 39.)	5% dla poszczególnych kolejnych terapii	Nie dotyczy	Nie dotyczy		W oparciu o dane z badania CLL13.
Parametry kosztowe						
Wenetoklaks (VEN)	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji (zobacz Tabela 17, str. 40.)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji.
Obinutuzumab (OBI)	6,156 zł / 1 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Dane przetargowe
Bendamustyna	1,396 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Dane NFZ o średnim koszcie za luty 2023 r. [48]
Cyklofosfamid	0,030 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39]
Fludarabina	8,159 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39]
Rytuksymab	3,538 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Dane NFZ o średnim koszcie za luty 2023 r. [48]
Ibrutinib	0,740 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Dane przetargowe
Akalabrutynib	1,667 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		Dane przetargowe

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Źródło danych / komentarz
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum		
Hospitalizacja związana z programem lekowym	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NFZ. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe [23]
Hospitalizacja związana z chemioterapią	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Katalog świadczeń podstawowych [24]
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Katalog świadczeń podstawowych [24]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1. rok terapii	Nie dotyczy	4 016,40 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NFZ. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [25]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 2. i kolejny rok terapii	Nie dotyczy	3 407,40 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NFZ. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [25]
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Nie dotyczy	270,40 zł	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Katalog świadczeń podstawowych [24]
Przeżycie po progresji: częstotliwość monitorowania / 28 dni	0,1533 wizyt / 28 dni (tj. 2 wizyty / rok)		Średnia -1,96 x SE	Średnia +1,96 x SE	Rozkład jednostajny o parametrach: Średnia: wartość z analizy podstawowej; SE = 0,1 x Średnia.	Przyjęto 2 wizyty rocznie [16]
Kolejna linia leczenia	Koszty modelowane, jednostkowe dane wejściowe przedstawiono w rozdziale 4.6.7 (str. 44.)		Średni czas leczenia w poszczególnych terapiach stosowanych w kolejnej linii: -10%	Średni czas leczenia w poszczególnych terapiach stosowanych w kolejnej linii: +10%	Średni czas leczenia w poszczególnych terapiach stosowanych w kolejnej linii: Średnia: wartość z analizy podstawowej; SE = wartość średnia x 0,1.	Koszty jednostkowe oszacowano zgodnie z taryfikatorami opłat płatnika publicznego. (zobacz rozdział 4.6.7) W analizie wrażliwości modyfikowano udziały poszczególnych terapii wchodzących w skład kolejnej linii leczenia, więc nie było konieczności modyfikowania kosztów kolejnej terapii.
Koszt opieki terminalnej	Koszt za osobodzień: 328,39 zł Koszt za 28 dni: 9 194,92 zł		-10%	10%	Gamma o parametrach: Średnia z analizy podstawowej; SE = wartość średnia x 0,1.	Koszt jednostkowy oszacowano zgodnie z taryfikatorami opłat płatnika publicznego.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Wartość w analizie wrażliwości		Rozkład prawdopodobieństwa w probabilistycznej analizie wrażliwości	Źródło danych / komentarz
	Minimum	Maksimum	Minimum	Maksimum		
Użyteczności						
Stan modelu: przeżycie bez progresji	0,80	0,71	0,853		Rozkład Beta o parametrach: średnia = 0,8; SE = 0,08	Wartości średnie przyjęto na poziomie użyteczności uwzględnionych w analizach ekonomicznych ocenionych przez NICE. Jako zakres przyjęto wartości minimalne i maksymalne z dostępnych danych odpowiadających stanom z niniejszej analizy.
Stan modelu: przeżycie po progresji	0,60	0,540	0,66		Rozkład Beta o parametrach: średnia = 0,6; SE = 0,06	Użyteczności pochodzący z przeglądu systematycznego użyteczności przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej.
Zgon	0	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zerowa wartość użyteczności.
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem		Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	W oparciu o publikację Ara 2011 (zobacz rozdział 4.7, str. 48.) W analizie wrażliwości przyjęto brak wpływu wieku na użyteczność.
Pozostałe parametry modelu						
Horyzont czasowy	30 lat	20 lat	40 lat dla porównania VEN+OBI vs FCR			
Stoпа dyskontowa	koszty 5%, efekty 3,5%	koszty 0%, efekty 0%	-		Nie dotyczy	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Wymaganiami minimalnymi [3] oraz z Wytężnymi HTA [1].
Próg opłacalności	175 926 zł/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo [2, 4].

5. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW, PORÓWNANIE Z FCR I BR

5.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Tabela 33 przedstawia efekty zdrowotne oraz składowe koszty wynikające z zastosowania porównywanych technologii zdrowotnych. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 30-letniego horyzontu czasowego. Wartości są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w ramach analizy użyteczności kosztów (porównanie z FCR i BR)

Parametr	Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs FCR		Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs BR	
	VEN+OBI	FCR	VEN+OBI	BR
Koszty				
Koszty łączne	██████	██████	██████	██████
Koszty 1. linii leczenia	██████	██████	██████	██████
Koszty leków	██████	██████	██████	██████
Koszty podania	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████	██████
Koszty po zakończeniu terapii, przed progresją choroby	██████	██████	██████	██████
Kolejna linia leczenia	██████	██████	██████	██████
Koszty leków	██████	██████	██████	██████
Koszty podania	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████	██████
Koszty opieki terminalnej	██████	██████	██████	██████
Wyniki zdrowotne niedyskontowane				
Lata życia	██████	██████	██████	██████
Lata życia przed progresją	██████	██████	██████	██████
Lata życia po progresji	██████	██████	██████	██████
Wyniki zdrowotne dyskontowane				
Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	██████	██████	██████	██████
QALY: przed progresją	██████	██████	██████	██████
QALY: po progresji	██████	██████	██████	██████
Kategoria kosztu (koszty zdyskontowane)				
Koszty łączne	██████	██████	██████	██████
Koszty 1. linii leczenia	██████	██████	██████	██████
Koszty leków	██████	██████	██████	██████
Koszty podania	██████	██████	██████	██████
Koszty monitorowania	██████	██████	██████	██████

5.2. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Tabela 34 przedstawia wyniki analizy ekonomicznej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 30-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 34. Wyniki analizy użyteczności kosztów

Schemat leczenia	Koszt łączny	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI	Różnica QALY vs VEN+OBI	ICUR [zł/QALY] / interpretacja wyniku
Populacja z porównania VEN+OBI vs FCR					
VEN+OBI					VEN+OBI jest opłacalne, gdyż ICUR < WTP
FCR					
Populacja z porównania VEN+OBI vs BR					
VEN+OBI					VEN+OBI jest opłacalne, gdyż ICUR < WTP
BR					
Porównanie VEN+OBI vs aktualna praktyka					
VEN+OBI					
Aktualna praktyka*					

Próg opłacalności (WTP) wynosi 175 926 zł/QALY.

* Wyniki (koszty oraz QALY) dla poszczególnych schematów leczenia (VEN+OBI, FCR/BR, AKAL, IBR) dla porównań (populacja z porównania VEN+OBI vs FCR i populacja z porównania VEN+OBI vs BR) zostały zważone udziałami populacji (...). Następnie koszty oraz QALY aktualnej praktyki wyznaczono jako średni ważony koszt oraz QALY z wagami w postaci udziałów z analizy wpływu na budżet [7] (immunochemioterapia /FCR+BR/...)

Dla porównania z FCR oraz BR stosowanie schematu VEN+OBI jest opłacalne, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest znacząco niższy od progu opłacalności, wynoszącego 175 926 zł/QALY:

5.3. Wyniki analizy wrażliwości

5.3.1. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 40 parametrów. Wskazała ona na stabilność uzyskanych wyników



5.3.2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

Tabela 35 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR i vs BR

Interwencja	Całkowite koszty			Całkowite efekty (QALY)			ICUR [zł/QALY]	Prawdopodobieństwo, że VEN+OBI jest opłacalne przy WTP = 175 926 zł/QALY
	Średnia	95% LCI	95% UCI	Średnia	95% LCI	95% UCI		
Populacja z porównania VEN+OBI vs FCR								
FCR								
VEN+OBI								
Populacja z porównania VEN+OBI vs BR								
BR								
VEN+OBI								

*VEN+OBI jest terapią opłacalną, gdyż wartość współczynnika ICUR < progę opłacalności (WTP).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo, iż schemat VEN+OBI jest opłacalny w porównaniu ze schematem FCR, kształtuje się na poziomie [redacted]. Dla porównania z BR, schemat VEN+OBI jest opłacalny z prawdopodobieństwem [redacted].

Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR [redacted] krzywa akceptowalności



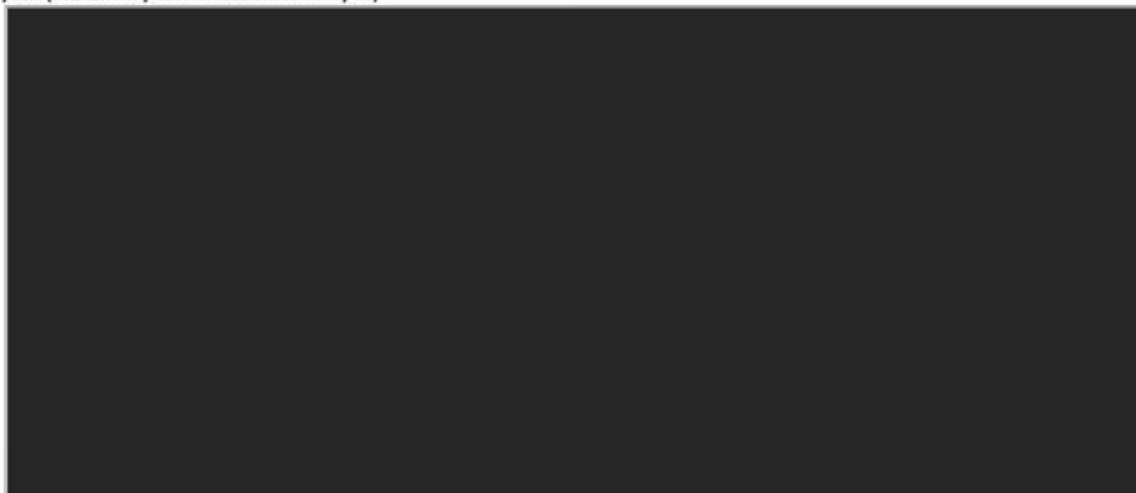
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR [redacted] scatter plot (rozzut wyników inkrementalnych)



Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs BR [REDACTED] krzywa akceptowalności



Wykres 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs BR [REDACTED] scatter plot (rozrzut wyników inkrementalnych)



5.1. Wyniki analizy progowej

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 36 przedstawia wyniki analizy progowej dla analizy użyteczności kosztów w jej podstawowym wariancie. Wyniki analizy progowej w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w załączniku (rozdział 8.1.5, od strony 83.)

6. WYNIKI DLA PORÓWNIANIA Z AKALABRUTYNIBEM ORAZ IBRUTYNIBEM

Parametr	Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs FCR			Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs BR		
	VEN+OBI	AKAL	IBR	VEN+OBI	AKAL	IBR
Wyniki zdrowotne niedyskontowane						
Lata życia						
Lata życia przed progresją						
Lata życia po progresji						
Wyniki zdrowotne dyskontowane						
Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)						
QALY: przed progresją						
QALY: po progresji						
Kategoria kosztu (koszty zdyskontowane)						
Koszty łączne						
Koszty 1. linii leczenia						
Koszty leków						
Koszty podania						
Koszty monitorowania						
Koszty po zakończeniu terapii, przed progresją choroby						
Kolejna linia leczenia						
Koszty leków						
Koszty podania						
Koszty monitorowania						
Koszty opieki terminalnej						

6.1.2. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości wskazała generalnie na stabilność uzyskanych wyników, [REDACTED] (szczegóły przedstawiono w załączniku – rozdział 8.2, od strony 92.)

[REDACTED]

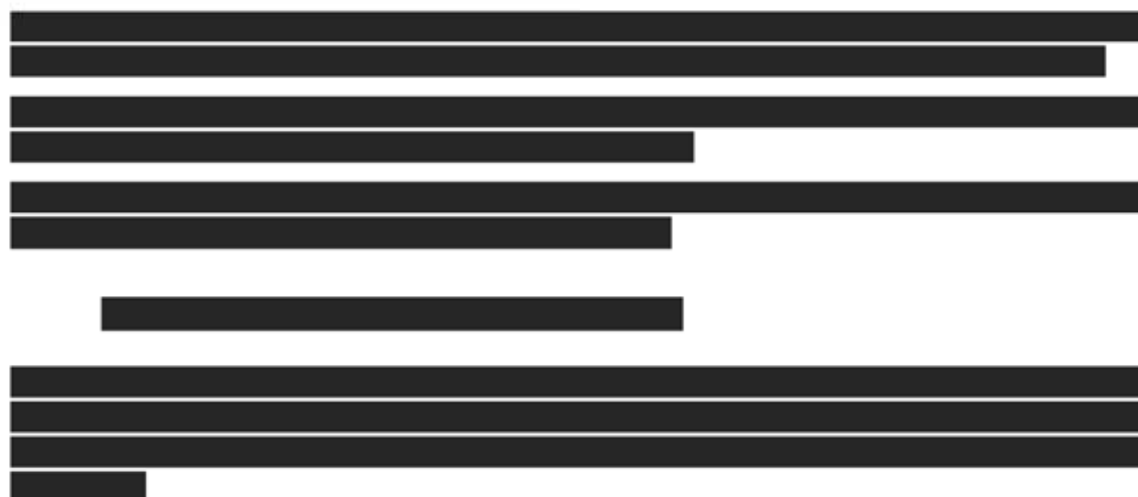
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametr	Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs FCR			Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs BR		
	VEN+OBI	AKAL	IBR	VEN+OBI	AKAL	IBR
<i>Kategoria kosztu (koszty zdyskontowane)</i> [REDACTED]						
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty po zakończeniu terapii, przed progresją choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejna linia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki terminalnej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Kategoria kosztu (koszty zdyskontowane)</i> [REDACTED]						
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty 1. linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty po zakończeniu terapii, przed progresją choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kolejna linia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs FCR			Populacja uwzględniona w porównaniu VEN+OBI vs BR		
	VEN+OBI	AKAL	IBR	VEN+OBI	AKAL	IBR
Koszty monitorowania	■	■	■	■	■	■
Koszty opieki terminalnej	■	■	■	■	■	■
<i>Wyniki zdrowotne niedyskontowane</i>						
Lata życia	■	■	■	■	■	■
Lata życia przed progresją	■	■	■	■	■	■
Lata życia po progresji	■	■	■	■	■	■
<i>Wyniki zdrowotne dyskontowane</i>						
Łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■	■	■	■	■
QALY: przed progresją	■	■	■	■	■	■
QALY: po progresji	■	■	■	■	■	■



Schemat leczenia	Koszt łączny	QALY łącznie	Różnica kosztów vs VEN+OBI	Różnica QALY vs VEN+OBI	Interpretacja wyniku
<i>Populacja z porównania VEN+OBI vs FCR</i>					
VEN+OBI	■	■			
AKAL	■	■	■	■	■
IBR	■	■	■	■	■
<i>Populacja z porównania VEN+OBI vs BR</i>					
VEN+OBI	■	■			
AKAL	■	■	■	■	■
IBR	■	■	■	■	■



[REDACTED]

7. OGRANICZENIA I DYSKUSJA

7.1. Ograniczenia analizy

1. W randomizowanym badaniu klinicznym CLL13 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia VEN+OBI, FCR oraz BR [41, 42, 43]. Dane dotyczące przeżycia całkowitego nie objęły zatem horyzontem czasowym wystąpienia zgonu u wszystkich pacjentów. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie modelowania w postaci wyznaczenia odpowiednich parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego, odpowiadających przebiegowi krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z badania CLL13. Należy zaznaczyć, że w modelu uwzględniono śmiertelność z populacji ogólnej, które to dane zagwarantowały, że modelowane przeżycie nie będzie nierealistycznie wysokie.
2. Uwzględniono użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności. Nie odnaleziono użyteczności wyznaczonych w polskiej populacji chorych na PBL. Brak polskich użyteczności dotyczył również innych polskich analiz ekonomicznych dotyczących PBL [15, 16, 17, 18].
3. W analizie ekonomicznej uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem. Takie założenie było uzasadnione w świetle dostępnych badań, zarówno polskich, jak i zagranicznych [67, 68, 69]. Polskie dane nie przedstawiały jednak szczegółowych informacji i zależności dotyczących osób starszych (powyżej 65. roku życia) w podziale na poszczególne roczniki [68, 69]. Wobec powyższego w niniejszej analizie pozostawiono dane z badania brytyjskiego *Ara 2011* [67]. Jak wykazano w deterministycznej analizie wrażliwości brak uwzględnienia obniżenia użyteczności związanego z wiekiem skutkuje polepszeniem wyników na korzyść schematu VEN+OBI, należy zatem uznać, że przyjęcie w analizie podstawowej obniżenia użyteczności związanego z wiekiem jest założeniem konserwatywnym, wpływającym na niekorzyść ocenianej interwencji.
4. W analizie uwzględniono, że w przypadku progresji choroby naliczane są koszty kolejnej terapii. Uwzględniono jedną kolejną linię leczenia. Udział poszczególnych terapii wchodzących w skład następnej linii leczenia przyjęto w oparciu o dane z badania CLL13. Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości w celu zweryfikowania wpływu zmian udziałów na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. Generalnie, wykazano stabilność wniosków z analizy podstawowej.
5. Powierzchnię ciała przyjęto w oparciu o dane z [].
[] W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla dużych zmian wartości wyjściowej powierzchni ciała, wykazując, że powierzchnia ciała nie wpływa na wnioski końcowe analizy ekonomicznej.
6. W analizie uwzględniono koszt opieki terminalnej, który był naliczany w ostatnich 28 dniach życia chorego. W modelu nie rozróżniono, czy zgon nastąpił z powodu PBL czy innych przyczyn. Przeprowadzone modelowanie wskazało, że w przypadku stosowania schematu VEN+OBI, u znacznie większego odsetka niż ma to miejsce w przypadku stosowania immunochemioterapii (FCR i BR) nie następuje progresja przed zgonem (co wynika z interpretacji krzywych przeżycia). Wobec powyższego naliczenie kosztów opieki terminalnej wynikającej z przebiegu PBL należy uznać za zawyżone w większym stopniu dla schematu VEN+OBI, co prowadzi do większego – w porównaniu

do oszacowań dla FCR i BR – zawyżenia całkowitych kosztów związanych ze stosowaniem schematu VEN+OBI.

[REDACTED]

7.2. Dyskusja

Aktualnie schemat VEN+OBI jest refundowany w ramach programu lekowego obejmując populację chorych na PBL wcześniej nieleczonych, u których występują choroby współistniejące.

Dostępne już są najaktualniejsze wyniki z randomizowanego badania klinicznego CLL13, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu VEN+OBI w porównaniu z immunochemioterapią (schematy FCR i BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6). Wprowadzenie refundacji schematu VEN+OBI w populacji bez chorób współistniejących zapewniłoby dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii wenetoklaksem u wszystkich dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Zasadne było zatem przeprowadzenie oceny opłacalności wprowadzenia refundacji schematu VEN+OBI w nowym wskazaniu.

Celem niniejszej analizy była właśnie ocena opłacalności terapii z udziałem wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclxyto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) względem aktualnie stosowanych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), zgodnie z wnioskowanymi zapisami programu lekowego.

Na potrzeby analizy ekonomicznej wykorzystano model globalny, który posłużył obliczeniom analizy ekonomicznej uwzględniającej populację wcześniej nieleczoną na PBL z chorobami współistniejącymi [16, 70]. W ramach niniejszej analizy dostosowano model, uwzględniając najnowsze wyniki badania klinicznego CLL13, wyniki metaanalizy sieciowej oraz wprowadzając aktualne koszty jednostkowe. Model został oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach wniosku dotyczącego populacji z chorobami współistniejącymi. Agencja nie zgłosiła uwag do struktury modelu [70].

Na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono najaktualniejsze końcowe wyniki badania CLL13 w zakresie przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego oraz czasu do kolejnej terapii [41, 42, 43]. Uwzględniono zatem wszystkie klinicznie istotne punkty końcowe w przebiegu terapii oraz w przebiegu choroby. Wyniki modelowania w analizie ekonomicznej były zgodne z wynikami badania CLL13, tj. stosowanie VEN+OBI w porównaniu z immunochemioterapią [REDACTED].

Wyniki końcowe niniejszej analizy wskazały na opłacalność stosowania VEN+OBI w populacji chorych z wcześniej nie leczoną PBL bez obecności chorób współistniejących. [REDACTED] [16, 39, 70].

7.3. Wnioski końcowe

Odniesienie do progu opłacalności

W porównaniu z immunochemioterapią (schematy FCR oraz BR) schemat VEN+OBI jest opłacalny [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł [REDACTED] dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz [REDACTED] dla porównania VEN+OBI vs BR. Wyznaczone koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są niższe od progu opłacalności, wynoszącego 175 926 zł/QALY.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wprowadzenie refundacji schematu VEN+OBI jest opłacalne w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

Terapia schematem VEN+OBI jest terapią o ograniczonym czasie stosowania, trwającą docelowo dwanaście 28-dniowych cykli (tj. 336 dni). Dla porównania: terapia akalabrutynibem oraz ibrutynibem prowadzona jest do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Terapia o ograniczonym czasie stosowania może być formą leczenia preferowaną przez część pacjentów oraz lekarzy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Venclyxto® znacząco poszerzy dostęp do skutecznych i bezpiecznych terapii a w długim horyzoncie czasu będzie prowadzić do [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

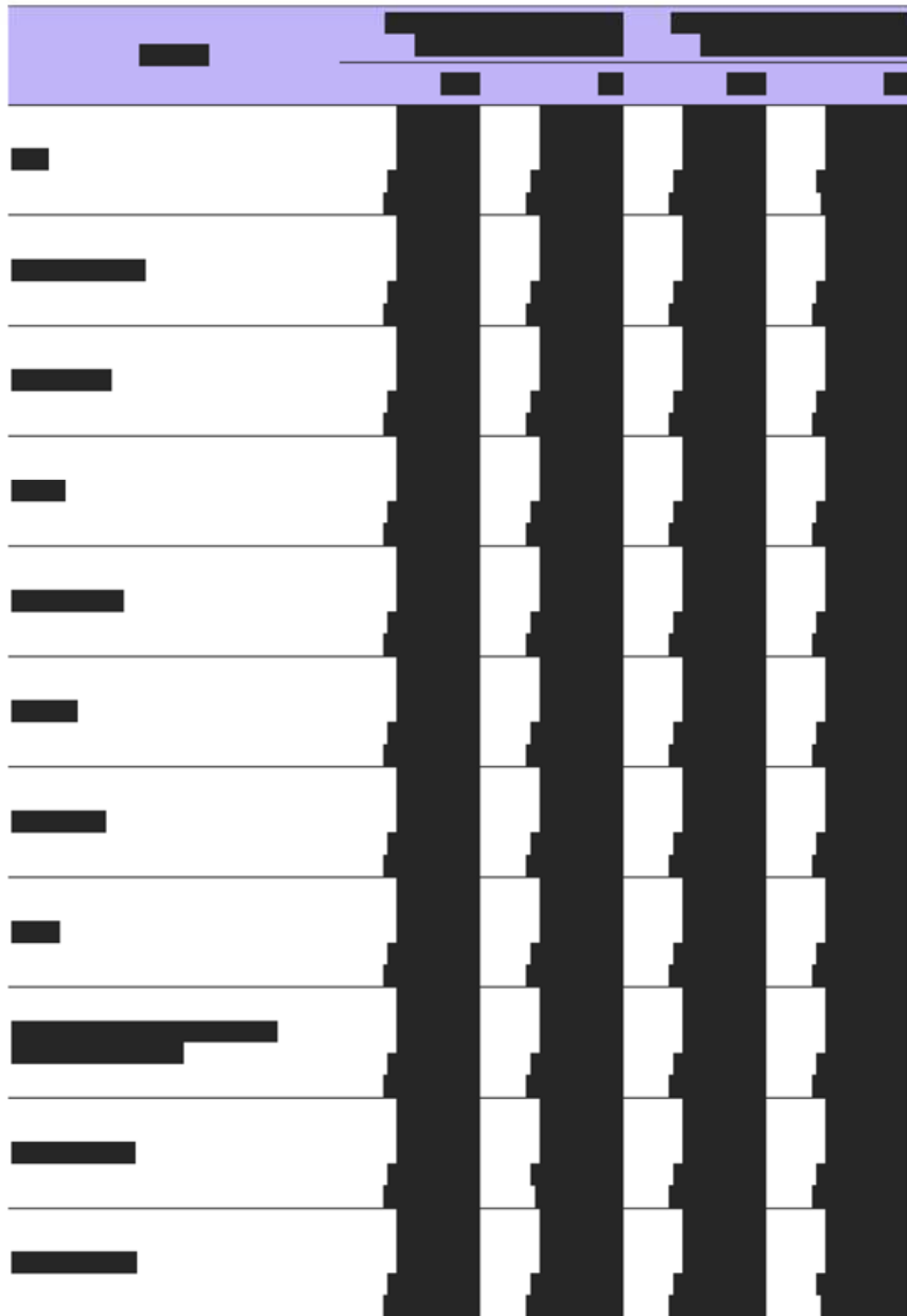
[Redacted content]





The table consists of a purple header row and approximately 12 data rows. The first column contains text labels, which are mostly obscured by black redaction boxes. The subsequent columns contain numerical data, also largely obscured by black redaction boxes. The table is structured as follows:

1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					
41					
42					
43					
44					
45					
46					
47					
48					
49					
50					
51					
52					
53					
54					
55					
56					
57					
58					
59					
60					
61					
62					
63					
64					
65					
66					
67					
68					
69					
70					
71					
72					
73					
74					
75					
76					
77					
78					
79					
80					
81					
82					
83					
84					
85					
86					
87					
88					
89					
90					
91					
92					
93					
94					
95					
96					
97					
98					
99					
100					



8.3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

8.3.1. Cel przeglądu analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi* oraz *Wytycznymi HTA* przegląd przeprowadzono w celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku [1, 3].

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi*, jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostałyby opublikowane / odnalezione – przegląd powinien objąć populację szerszą niż wskazana we wniosku [3].

Wnioskowana technologia dotyczy wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących.

Ewentualnie odnalezione analizy ekonomiczne pozwoliłyby odnieść wyniki, założenia oraz zastosowane metodyki tych analiz do niniejszej analizy ekonomicznej.

8.3.2. Ogólna metodyka przeglądu analiz ekonomicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase, Cochrane. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone z wykorzystaniem platformy Ovid.

Wykorzystana została strategia wyszukiwania użyta w analizie klinicznej, w której przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący skuteczności oraz bezpieczeństwa wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących [6]. Strategia wyszukiwania została zbudowana jedynie w oparciu o słowa kluczowe związane z lekami oraz jednostką chorobową, co pozwoliło przeprowadzić możliwie najszersze wyszukiwanie.

8.3.3. Kryteria włączenia i wyłączenia

Tabela 59 przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia przyjęte w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych.

Tabela 56. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych VEN+OBI w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących: kryteria włączenia i wyłączenia

Kryterium	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy kwalifikujący się do I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących.	Osoby nie będące chore na przewlekłą białaczkę limfocytową. Osoby chore na przewlekłą białaczkę limfocytową z obecnością chorób współistniejących.
Wyniki analizy	Koszty, efekty zdrowotne, wyniki inkrementalne (ICER, ICUR).	Brak zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych (m.in. wykluczane były analizy wpływu na budżet).
Język	Język polski i angielski.	Języki inne niż polski i angielski.
Inne kryteria	Komparator (technologia alternatywna): nie wprowadzono kryterium. Kraj / region, którego dotyczy analiza ekonomiczna: nie wprowadzono kryterium. Typ publikacji: nie wprowadzono kryterium (m.in. nie były wykluczane publikacje dostępne jedynie w formie abstraktów). Rok publikacji: nie wprowadzono kryterium.	

8.3.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 57 przedstawia strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach Cochrane, Embase i PubMed Cochrane (wyszukiwanie poprzez Ovid)

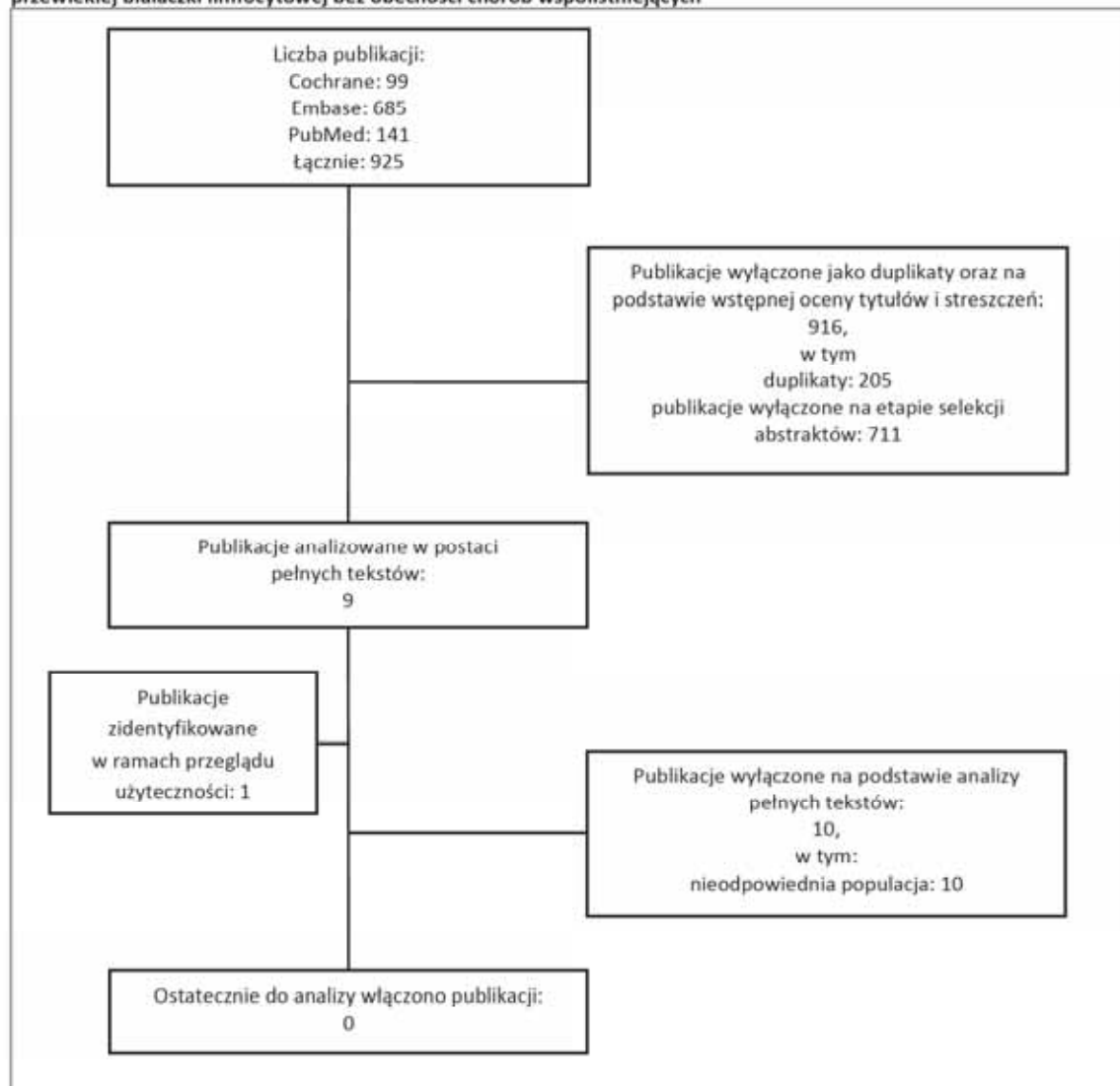
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Cochrane	Embase	PubMed
1	(Venetoclax and obinutuzumab).af.	121	1 040	155
2	(leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell or chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic leukaemia).af.	1 905	36 866	27 034
3	1 and 2	99	685	141

Data przeprowadzenia wyszukiwania: 10.02.2023 r.

8.3.5. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1 przedstawia przebieg wyszukiwania analiz ekonomicznych na poszczególnych etapach selekcji.

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne VEN+OBI w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących



W bazach publikacji odnaleziono łącznie 925 rekordów, z czego we wstępnej analizie zidentyfikowano 205 duplikatów. Na etapie selekcji abstraktów wyłączono 711 abstraktów.

Dziewięć publikacji analizowano w postaci pełnych tekstów abstraktów. Wszystkie 9 analiz ekonomicznych oceniających VEN w ramach I linii leczenia zostało wykluczonych, gdyż obejmowały chorych z chorobami współistniejącymi (liczba punktów według skali CIRS >6 lub nieodpowiednia funkcjonowanie nerek), a dane wejściowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodziły z badania CLL14 [9].

Dodatkowo zweryfikowano zawartość przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych w przewlekłej białaczce limfocytowej (Gao 2021 [22]), który został odnaleziony w ramach przeglądu użyteczności. W przeglądzie Gao 2021 [22] opisano dwie publikacje, które zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu w niniejszej analizie i zostały wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów (Alrawashdh 2022 [26], Chatterjee 2021 [27]).

8.3.6. Powody wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów

Tabela 58. Powody wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów w ramach przeglądu analiz ekonomicznych

Publikacja (pełne referencje)	Powód wykluczenia
Airawashdh, N., McBride, A., Erstad, B., Sweasy, J., Persky, D. O. and Abraham, I. Cost-Effectiveness and Economic Burden Analyses on All First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Value in Health</i> . 2022. 25(10)(1685-1695).	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Chatterjee, A., Shapouri, S., Manzoor, B. S., Ravelo, A., Sail, K., Qendri, V., van de Wetering, G. and Davis, M. S. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. <i>Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> . 2021. 27(11):1532-1544.	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Chatterjee, A., Van De Wetering, G., Goeree, R., Desbois, A. M., Manzi, P., Manzoor, B. S., Owen, C. and Sail, K. Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab versus chemoimmunotherapy and other novel combinations in first-line chronic lymphocytic leukemia in Canada. <i>Blood</i> . 2020. 136(SUPPL 1)(31-32).	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Chatterjee, A., van de Wetering, G., Goeree, R., Owen, C., Desbois, A. M., Barakat, S., Manzoor, B. S. and Sail, K. A Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis of Venetoclax and Obinutuzumab as a First-Line Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. <i>Pharmacoeconomics Open</i> . 2022. 05(05).	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Daids, M. S., Chatterjee, A., Ravelo, A., Shapouri, S., Manzoor, B. S., Sail, K., De Wetering, G. V. and Hallek, M. Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab in first-line chronic lymphocytic leukemia in the United States. Conference: 61 st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2019. 134(Supplement 1) https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-123706	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Do, N. and Thielen, F. W. Cost-Effectiveness of Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: An Extended Societal View. <i>Value in Health</i> . 2022. 11(11).	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Kanevsky, D., Elgart, J., Zerga, M., Glanczspigel, M. and Morisset, P. Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First Line Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: A Cost-Effectiveness Analysis. <i>HemaSphere</i> . 2022. 6(Supplement 3)(3004-3005).	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Moreno-Martinez, E., De la Serna-Torroba, J., Escudero-Vilaplana, V., Hernandez-Rivas, J. A., Sanchez-Cuervo, M. and Sanchez-Hernandez, R. Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain. <i>Farmacia Hospitalaria</i> . 2022. 46(3):121-132.	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Ordonez, J. and Quitian, D. PCN57 Cost-Effectiveness of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First LINE Chronic Lymphocytic Leukemia in Colombia. <i>Value in Health</i> . 2021. 24(Supplement 1)(S29).	Nieodpowiednia populacja (na podstawie badania CLL14)*
Gao L, Nguyen D, Lee P. A systematic review of economic evaluations for the pharmaceutical treatment of chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2022 Sep;15(9):833-847.	Analizy opisane w publikacji zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu w niniejszej analizie.

* Do badania klinicznego CLL14 włączono pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia, z chorobami współistniejącymi (liczba punktów według skali CIRS >6 lub nieodpowiednia funkcjonowanie nerek) [9].

8.4. Przegląd systematyczny użyteczności

8.4.1. Cel przeglądu użyteczności

Przegląd przeprowadzono w celu zidentyfikowania użyteczności odpowiadających stanom wyróżnionym w modelu, tj. przeżyciu bez progresji w ramach I linii leczenia oraz przeżyciu po progresji, która miała miejsce w trakcie albo po zakończeniu I linii leczenia.

8.4.2. Ogólna metodyka przeglądu użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* preferowanym podejściem jest oparcie się na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi, najlepiej przy pomocy kwestionariusza EQ-5D [1].

Wytyczne HTA oraz *Wymagania minimalne* zalecają, aby przeprowadzić przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu [1, 3]. Jednocześnie *Wytyczne HTA* wskazują, że w przypadku odnalezienia przeglądu systematycznego, gdy odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodycznych (odnośnie systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji, co w przypadku niniejszej analizy oznacza opublikowanie w kwietniu 2018 roku lub później) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności [1].

Niniejszy przegląd objął wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

W pierwszej kolejności przeszukano Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) na stronie internetowej AOTMiT w celu odnalezienia analiz ekonomicznych zawierających przegląd systematyczny użyteczności w przewlekłej białaczce limfocytowej [14]. W warunkach polskich analizy ekonomiczne przeprowadzone w formie analizy kosztów użyteczności powinny zawierać przeglądy użyteczności stanów wyróżnionych w modelach. Wobec czego potencjalnie odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową mogą dostarczyć informacji o użytecznościach w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej.

W następnym kroku przeprowadzono wyszukiwanie w bazie PubMed w celu zweryfikowania czy dostępne są użyteczności pochodzące z publikacji opublikowanych po datach wyszukiwania z przeglądów odnalezionych w BIP AOTMiT.

8.4.3. Kryteria włączenia i wyłączenia

Tabela 59 przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia przyjęte w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym użyteczności.

Tabela 59. Przegląd systematyczny użyteczności: kryteria włączenia i wyłączenia

Kryterium	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową.	Osoby nie będące chore na przewlekłą białaczkę limfocytową.
Stany związane z przebiegiem choroby	Przeżycie bez progresji, przeżycie po progresji.	Stany inne niż wyszczególnione w kryterium włączenia.
Linia leczenia	Użyteczności dla 1. lub 2. linii leczenia.	Użyteczności bez rozróżnienia na linię leczenia.

Kryterium	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Metoda pomiaru użyteczności	Dowolna metoda pomiaru użyteczności.	Ocena jakości życia nie wyrażona w wartościach użyteczności.
Język	Język polski i angielski.	Języki inne niż polski i angielski.
Inne kryteria	Interwencja: nie wprowadzono kryterium. Kraj / region, w którym przeprowadzono badanie: nie wprowadzono kryterium. Typ publikacji, rodzaj badania: nie wprowadzono kryterium. Rok publikacji: nie wprowadzono kryterium.	

8.4.4. Strategie wyszukiwania użyteczności

Tabela 60 oraz Tabela 61 przedstawiają strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w BIP AOTMIT

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	przewlekła białaczka	47
2	przewlekłą białaczkę	12

Data przeprowadzenia wyszukiwania: 17.02.2023 r.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	(utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] OR "health-related quality of life"[tiab] OR "HRQL"[tiab]) AND ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab])	15 671
2	"leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms] OR "CLL"[tiab] OR "Chronic Lymphoblastic Leukemia"[tiab] OR "Chronic Lymphoblastic Leukemias"[tiab] OR "Chronic Lymphocytic Leukemias"[tiab]	24 509
3	#1 and #2	17
4	#3 z zawężeniem do lat 2021-2023 (według daty publikacji)	4

Data przeprowadzenia wyszukiwania: 17.02.2023 r.

8.4.5. Diagram wyszukiwania użyteczności

Wyszukiwanie na stronie internetowej BIP AOTMIT

Wyszukiwanie przeprowadzone w BIP AOTMIT wskazało na 59 rekordów, z czego zidentyfikowano 3 analizy ekonomiczne przeprowadzone w formie użyteczności kosztów opublikowane nie wcześniej niż w kwietniu 2018 roku. Jedną analizę opracowaną w 2019 roku wyłączono, gdyż w analizie tej przegląd przeprowadzono w dniu 15 marca 2018 roku, czyli jest to przegląd starszy niż 5 lat (licząc od daty zakończenia niniejszej analizy, tj. kwietnia 2023 roku). We włączonych analizach ekonomicznych przeprowadzone zostały przeglądy użyteczności w wyróżnionych stanach modeli, prezentując kompleksowy przegląd danych o użytecznościach.

Najaktualniejszy przegląd został przeprowadzony w lipcu 2021 roku (*Calquence 2021* [15]). Przegląd został przeprowadzony w bazie MEDLINE. Przeszukano również raporty oceny technologii medycznych przeprowadzone przez brytyjską agencję NICE. Przegląd ten w sposób wyczerpujący opisał użyteczności.

W analizie *Wenetoklaks 2020* [16] przedstawiono użyteczności odnalezione w ramach wyszukiwania przeglądów przeprowadzonych w analizach ekonomicznych opublikowanych na stronie internetowej BIP AOTMiT.

W analizie *Imbruvica 2021* [17] przeprowadzono własny przegląd użyteczności. Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed). Wyszukiwano przeprowadzono z data odcięcia 19.02.2021 r.

W analizach ekonomicznych *Calquence 2021* [15] oraz *Wenetoklaks 2020* [16] stany modelu odpowiadały stanom modelu przyjętym w niniejszej analizie. W analizie *Imbruvica 2021* [17] informacje o strukturze modelu nie zostały upublicznione (tj. zostały zaczerpnione).

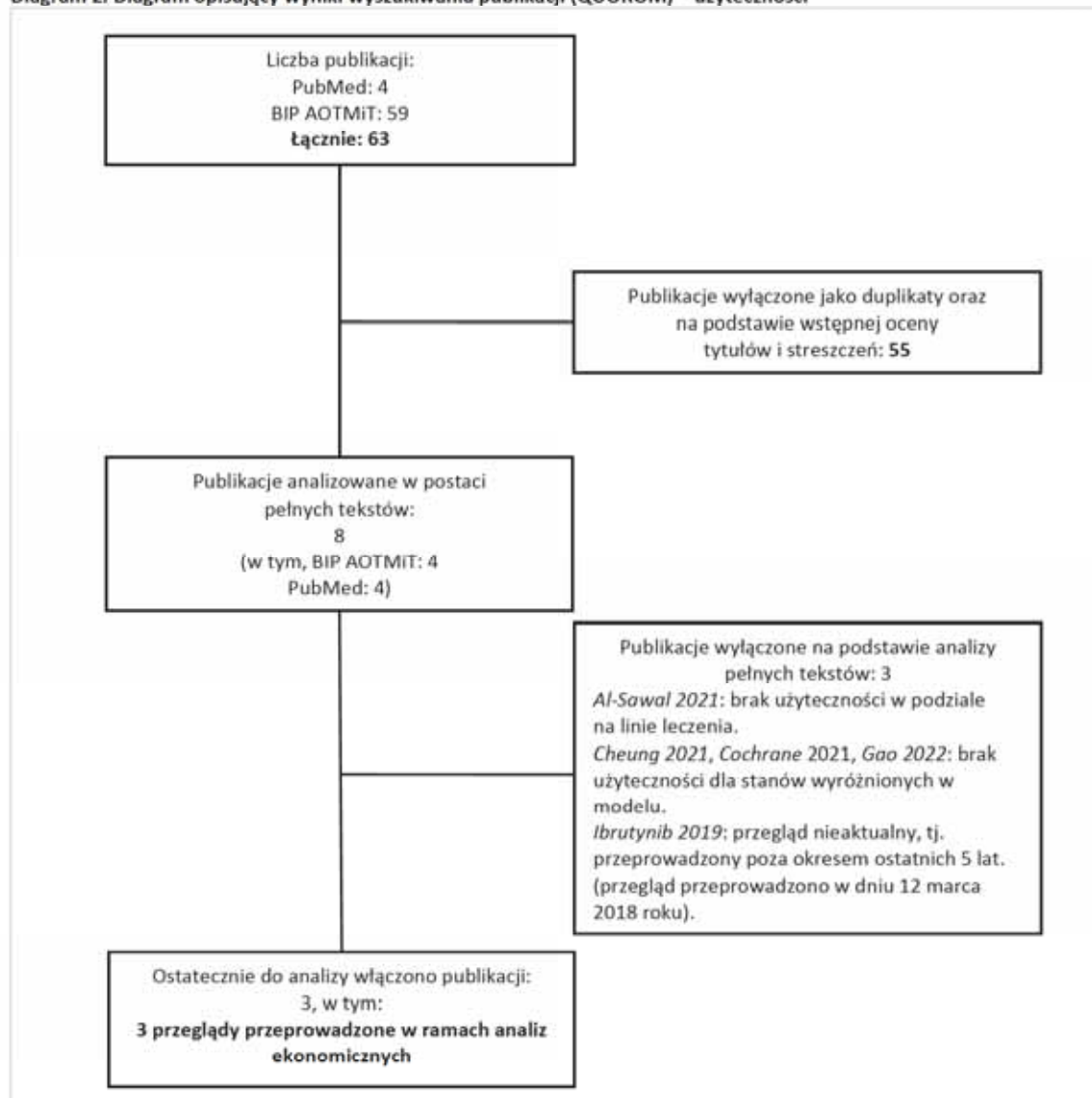
W jednej analizie ekonomicznej (*Ibrutinib 2021* [18]) przegląd przeprowadzono w dniu 12 marca 2018 roku, czyli ponad 5 lat wstecz od daty zakończenia niniejszej analizy. Uznano zatem, że przegląd ten jest nieaktualny na potrzeby niniejszej analizy.

Wyszukiwanie w bazie PubMed

W ramach niniejszej analizy w wyszukiwaniu przeprowadzonym w bazie publikacji PubMed zidentyfikowano 17 publikacji z czego 4 publikacje zostały opublikowane po 2020 roku. Wszystkie cztery prace wyłączone, gdyż nie zawierały użyteczności dla stanów wyróżnionych w modelu (*Al-Sawal 2021* [19], *Cheung 2021* [20], *Cochrane 2021* [21], *Gao 2022* [22]).

Diagram 2 przedstawia przebieg wyszukiwania użyteczności na poszczególnych etapach selekcji.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



8.4.6. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 62 przedstawia zestawienie zidentyfikowanych użyteczności. Tabela 63 przedstawia odnalezione redukcje użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Ostatecznie redukcje użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż zdarzenia niepożądane – w świetle braku istotnych różnic w profilach bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi schematami leczenia – nie zostały uwzględnione.

Tabela 62. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu: stany związane z PBL

Wartości użyteczności	Metodyka przeprowadzenia oceny użyteczności	Przeгляд, z którego pochodzi użyteczność	Praca oryginalna, z której pochodzą wartości użyteczności
<p>Grupa leczona lenalidomidem (n=160): Wyjściowo: 0,825 Grupa otrzymująca placebo (n=154): Wyjściowo: 0,872</p>	<p>Użyteczności wyznaczone w ramach badania RCT CONTINUUM (lenalidomid vs placebo). Metoda pomiaru: FACT-Leu, EQ-5D. Populacja: PBL, co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia.</p>	<p>Calquence 2021 [15], Imbruvica 2021 [17]</p>	<p>Chanan-Khan 2018</p>
<p>Wyjściowa użyteczność: 0,79</p>	<p>Użyteczności wyznaczone w ramach badania RCT HELIOS. Metoda pomiaru: EQ-5D-5L. Populacja: PBL lub chłoniak z małych limfocytów; co najmniej jedna wcześniejsza linia leczenia.</p>	<p>Calquence 2021 [15], Imbruvica 2021 [17]</p>	<p>Cramer 2018</p>
<p>Grupa leczona terapią: chlorambucyl +/- ofatumumab Wyjściowa użyteczność: 0,75 Odpowiedź całkowita: 0,78 Odpowiedź częściowa: 0,79 Choroba stabilna: 0,76 Progresa: 0,75</p>	<p>Użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej, oszacowane na podstawie badania COMPLEMENT-1. Metoda pomiaru: EQ-5D-3L. Populacja: PBL, wcześniej nieleczona; Kanada i Wielka Brytania.</p>	<p>Calquence 2021 [15], Imbruvica 2021 [17]</p>	<p>Herring 2016</p>
<p>Populacja łączna (standaryzacja wg wieku i płci): 0,89 Brak aktywnego leczenia: 0,89 „watch and wait”: 0,88 „watch and wait” (standaryzacja wg wieku i płci): 0,88 „watch and wait” + chlorambucyl: 0,82 Chlorambucyl: 0,81 Chlorambucyl (standaryzacja wg wieku i płci): 0,90 Inne leczenie: 0,85</p>	<p>Użyteczności wyznaczone w ramach badania jakości życia chorych z PBL. Metoda pomiaru: EQ-5D, EORTC QLQ-CLL16, EQ-5D VAS. Populacja: chorzy z PBL (n=144), Holandia.</p>	<p>Calquence 2021 [15], Imbruvica 2021 [17]</p>	<p>Holtzer-Goor 2016</p>
<p>Idelalizyb + rytuksymab + bendamustyna: 0,78 Placebo + rytuksymab + bendamustyna: 0,78</p>	<p>Użyteczności wyznaczone w ramach badania RCT, oceniającego jakość życia u chorych z PBL. Metoda pomiaru: EQ-5D, EQ-5D VAS. Populacja: chorzy z PBL, po co najmniej jednej linii leczenia.</p>	<p>Calquence 2021 [15], Imbruvica 2021 [17]</p>	<p>Montillo 2019</p>
<p>Kanada: 0,9 Wielka Brytania: 0,86 Stany Zjednoczone: 0,89</p>	<p>Użyteczności wyznaczone w ramach badania jakości życia chorych, którzy przeżyli po leczeniu. Metoda pomiaru: EQ-5D-3L. Populacja: chorzy z PBL.</p>	<p>Calquence 2021 [15]</p>	<p>Nalik 2017</p>
<p>Kobiety: 0,81 Mężczyźni: 0,90</p>	<p>Użyteczności wyznaczone w ramach badania prospektywnego Connect® CLL</p>	<p>Calquence 2021 [15]</p>	<p>Pashos 2013</p>

Wartości użyteczności	Metodyka przeprowadzenia oceny użyteczności	Przegląd, z którego pochodzi użyteczność	Praca oryginalna, z której pochodzą wartości użyteczności
<p>Metoda pomiaru: EQ-5D, FACT-Leu, BFI. Populacja: chorzy z PBL, Stany Zjednoczone.</p>	<p>1. linia leczenia: całkowita odpowiedź na leczenie: 0,91 1. linia leczenia: częściowa odpowiedź na leczenie: 0,84 1. linia leczenia: brak zmian: 0,78 PBL, 2. linia: 0,71 PBL, 3. linia: 0,65</p>	<p>Imbruvica 2021 [17], Wenetoklaks 2020 [16]</p>	<p>Beusterien 2010</p>
<p>I linia leczenia: alemtuzumab: 0,619 I linia leczenia: chlorambucyl: 0,623 Po I linii: PFS: 0,777 Po II linii: progresja: 0,540 Po II linii: PFS: 0,650 Po II linii: progresja: 0,470 Po ostatniej linii: PFS: 0,428 Po ostatniej linii: progresja: 0,279</p>	<p>Badanie jakości życia chorych na PBL. Metoda pomiaru: SG. Populacja: PBL, Anglia i Szkocja (n=89).</p>	<p>Wenetoklaks 2020 [16]</p>	<p>Ferguson 2008</p>
<p>Odpowiedź: 0,80 (EORTC QLQ-C30; Hancock 2002) Progresja / aktywna choroba: 0,60 (FACT-G; Holzner 2001) Wyjściowa użyteczność: 0,74 (EQ-5D, Doorduijn 2005)</p>	<p>Badanie jakości życia. Metoda pomiaru: TTO. Populacja: PBL, Anglia i Szkocja (n=60).</p>	<p>Colquence 2021 [15]</p>	<p>NICE TA119; Hancock 2002, Holzner 2001, Doorduijn 2005</p>
<p>PFS: 0,80 (EORTC QLQ-C30; Hancock 2002) Progresja / aktywna choroba: 0,60 (FACT-G; Holzner 2001)</p>	<p>Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej F/FC vs CHB. Metoda pomiaru: EORTC QLQ-C30, FACT-G, EQ-5D. Populacja: 1L PBL.</p>	<p>Colquence 2021 [15]</p>	<p>NICE TA174; Hancock 2002, Holzner 2001,</p>
<p>PFS: 0,80 Progresja: 0,60</p>	<p>Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej FCR vs CHB vs F vs CHOP. Metoda pomiaru: EORTC QLQ-C30, FACT-G. Populacja: PBL, oporna lub nawrotowa.</p>	<p>Colquence 2021 [15]</p>	<p>NICE TA193; Hancock 2002</p>
<p>Odpowiedź całkowita: 0,83 Odpowiedź częściowa: 0,76 Choroba stabilna: 0,70 Progresja: 0,60</p>	<p>Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej BEN vs CHB. Metoda pomiaru: EQ-5D mapowane z EORTCC30. Populacja: 1L PBL.</p>	<p>Colquence 2021 [15]</p>	<p>NICE TA216; Beusterien 2010</p>
<p>PFS, początkowa terapia doustna: 0,71 PFS, terapia dożylna: 0,67 PFS, terapia początkowa, zwiększona liczba wizyt w szpitalu: 0,55 PFS, brak leczenia: 0,82 Progresja po 1. linii: 0,66 PFS po 2. linii: 0,55</p>	<p>Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej CHB + OBI vs R + CHB vs BEN vs BEN-R. Metoda pomiaru: TTO. Populacja: 1L PBL</p>	<p>Colquence 2021 [15], Imbruvica 2021 [17], Wenetoklaks 2020 [16]</p>	<p>NICE TA343; Kosmos 2015</p>

Wartości użyteczności	Metodyka przeprowadzenia oceny użyteczności	Przegląd, z którego pochodzi użyteczność	Praca oryginalna, z której pochodzą wartości użyteczności
PFS bez 2. linii: 0,71 Dalsza progresja: 0,59 Nawrót choroby po kolejnej linii leczenia: 0,42			
Stan przed progresją, brak leczenia: 0,748 (Badanie Study 116) Brak progresji: 0,800 (Dretzke 2010) Progresja: 0,600 (Hancock 2002)	Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej Idelalizyb + R vs R vs OFA vs BSC. Metoda pomiaru: EQ-5D. Populacja: PBL, 1L oraz R/R	Colquence 2021 [15]	NICE TA359; Badanie Study 116, Dretzke 2010, Hancock 2002
PFS/wyjściowo: 0,799 (EQ-5D-5L; RESOMATE) Progresja: 0,665 (EQ-5D-5L, TTO; RESONATE, Beusterien 2010)	Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej R/R CLL: IBR vs wybór lekarza vs BEN + R vs Idelalizyb + R vs ofatumumab; 1L CLL: IBR vs AKA ± GKS vs Idelalizyb + R vs BSC Idelalizyb + R vs R vs ofatumumab vs BSC. Metoda pomiaru: EQ-5D-5L, TTO. Populacja: PBL	Colquence 2021 [15]	NICE TA429
Przeżycie wolne od progresji: 0,853 (Badanie M14-032) Progresja: 0,600 (Dretzke 2010)	Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej 1L BCRI-F CLL: VEN vs ALEM ± GKS vs BSC. R/R CLL: VEN vs praktyka kliniczna vs BSC. Metoda pomiaru: EQ-5D. Populacja: 1L PBL.	Colquence 2021 [15]	NICE TA487, Badanie M14-032, Dretzke 2010
Przeżycie wolne od progresji: 0,748 (Study 116) Progresja: 0,600 (Dretzke 2010)	Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej VEN + R vs IBR vs Idelalizyb + R. Metoda pomiaru: EQ-5D. Populacja: R/R PBL.	Colquence 2021 [15]	NICE TA561; Study 116, Dretzke 2010
Przeżycie wolne od progresji: wartość zaczerpnięta (EQ-5D-3L, ELEVATE-TN) Progresja: 0,60 (EORTC-QLQ-C30 /FACT-G, Holzner 2004)	Użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej AKA vs OBI + CHB. Metoda pomiaru: EQ-5D-3L, EORTC-QLQ-C30 /FACT-G. Populacja: 1L PBL.	Colquence 2021 [15]	NICE ID1613, ELEVATE-TN, Holzner 2004

Wiersze zacienione zawierają użyteczności odpowiadające stanom wyróżnionym w modelu w niniejszej analizie.

Tabela 63. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu: obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane; obniżenie użyteczności: średni czas trwania zdarzenia niepożądanego; obniżenie użyteczności przyjęte w analizie	Metodyka przeprowadzenia oceny użyteczności	Przegląd, z którego pochodzi użyteczność	Praca oryginalna, z której pochodzą wartości użyteczności
1. Zwiększony poziom ALT/AST: -0,05; 21 dni; -0,003 2. Niedokrwistość: -0,09; 23 dni; -0,006 3. Krwawienie: -0,22; 14 dni; -0,008	Obniżenie użyteczności przyjęte w analizie zostało obliczone jako: wartość obniżenia użyteczności / 365,25 * średni czas trwania.	Colquence 2021 [15]	1. NICE TA561 2. NICE TA561 3. Wehler 2018

Zdarzenie niepożądane; obniżenie użyteczności: średni czas trwania zdarzenia niepożądanego; obniżenie użyteczności przyjęte w analizie	Metodyka przeprowadzenia oceny użyteczności	Przeгляд, z którego pochodzi użyteczność	Praca oryginalna, z której pochodzi wartości użyteczności	
4. Biegunka: -0,20; 3 dni; -0,002	Czas trwania danego zdarzenia niepożądanego oraz średnią wartość obniżenia użyteczności w momencie jego wystąpienia: na podstawie przeglądu wartości w ramach analiz ocenianych przez agencję NICE oraz na podstawie badania <i>Wehler 2018</i> (źródło użyte przez autorów modelu globalnego).	4.	NICE TA359	
5. Gorączka neutropeniczna: -0,20; 4 dni; -0,002		5.	NICE TA359	
6. Nadciśnienie tętnicze: -0,02; 21 dni; -0,001		6.	<i>Wehler 2018</i>	
7. Zakażenia: -0,22; 14 dni; -0,008		7.	<i>Wehler 2018</i>	
8. Reakcje związane z wlewem: -0,20; 4 dni; -0,002		8.	NICE TA561	
9. Leukopenia: -0,16; 15 dni; -0,007		9.	NICE TA561	
10. Neutropenia: -0,16; 15 dni; -0,007		10.	NICE TA561	
11. Zmniejszona liczba neutrofilii: -0,16; 15 dni; -0,007		11.	NICE TA561	
12. Zmniejszona liczba płytek: -0,05; 21 dni; -0,003		12.	NICE TA561	
1. Trombocytopenia: -0,108; 14 dni; -0,004		Użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych. Założono, że zdarzenia niepożądane trwają 2 tygodnie.	1.	<i>Tolley 2013</i>
2. Neutropenia: -0,163; 14 dni; -0,006			2.	<i>Tolley 2013</i>
3. Infekcja (ciężka): -0,195; 14 dni; -0,007			3.	<i>Tolley 2013</i>
4. Anemia: -0,09; 14 dni; -0,003	4.		<i>Beusterien 2010</i>	
5. Reakcja związana z podaniem, leukopenia, limfopenia, nasycenie tętnicze, migotanie przedsionków: -0,195; 14 dni; -0,007	5.		brak danych	
6. Zmęczenie: -0,115; 14 dni; -0,004	6.		<i>Beusterien 2010, Lloyd 2006</i>	

8.5. Średnie ceny punktów w opiece terminalnej

Średnie ceny punktów taryf wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w informatorze o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [36]. Uwzględniono umowy z trzech wojewódzkich oddziałów NFZ uwzględniając województwa o największej liczbie ludności (mazowieckie, śląskie i wielkopolskie). W każdym województwie do obliczeń wykorzystano świadczeniodawców o największej sumarycznej liczbie kontraktu. Tabela 64 przedstawia średnią cenę punktów taryf w ramach świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Tabela 64. Średnia cena punktów taryf w ramach świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej

	Mazowiecki Oddział Wojewódzki NFZ	Śląski Oddział Wojewódzki NFZ	Wielkopolski Oddział Wojewódzki NFZ
Nazwa produktu kontraktowanego	ŚWIADCZENIA W ODDZIALE MEDYCYNY PALIATYWNEJ/HOSPICJUM STACJONARNYM		
Nazwa świadczeniodawcy	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ „PALIUM”, CZĘSTOCHOWA	SZPITAL W PUSZCZYKOWIE IM. PROF. S.T. DĄBROWSKIEGO SPÓŁKA AKCYJNA
Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	31 665 (dane za okres luty- czerwiec 2023)	61 229 (dane za okres luty- grudzień 2023)	79 348
Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	2 796 969,45 (luty-czerwiec 2023)	5 569 389,84 (luty-grudzień 2023)	7 020 874,32
Łączna sumaryczna kwota kontraktu dla produktu		172 242	
Średnia cena produktu	88,33	90,96	88,48
Średnia cena (ważona sumaryczną liczbą kontraktu dla produktu)		89,33	
Nazwa produktu kontraktowanego	ŚWIADCZENIA W HOSPICJUM DOMOWYM		
Nazwa świadczeniodawcy	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	ZESPÓŁ OPIEKI PALIATYWNEJ „PALIUM”, CZĘSTOCHOWA	SANCOR ZAKŁAD PALIATYWNEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ I REHABILITACJI W GNIEŹNIE
Sumaryczna liczba kontraktu dla produktu	23 934	83 258	46 514
Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	2 039 111,16	7 112 732,48	4 027 630,10
Łączna sumaryczna kwota kontraktu dla produktu		153 706	
Średnia cena produktu	85,2	85,43	86,59
Średnia cena (ważona sumaryczną liczbą kontraktu dla produktu)		85,75	

8.6. Wartości parametrów krzywych parametrycznych

Tabela 65. Przeżycie bez progresji: wartości parametrów krzywych parametrycznych; VEN+OBI vs FCR i BR

Nazwa krzywej parametrycznej	Parametr krzywej parametrycznej	Porównanie VEN+OBI vs FCR		Porównanie VEN+OBI vs BR	
		Schemat leczenia	Wartość parametru	Schemat leczenia	Wartość parametru
<i>exponential</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>exponential</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>weibull</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>weibull</i>	<i>log Scale</i>	FCR	████	BR	████
<i>weibull</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>weibull</i>	<i>log Scale</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>llogis</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>llogis</i>	<i>log Scale</i>	FCR	████	BR	████
<i>llogis</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>llogis</i>	<i>log Scale</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>lnorm</i>	<i>Mean</i>	FCR	████	BR	████
<i>lnorm</i>	<i>log Sd</i>	FCR	████	BR	████
<i>lnorm</i>	<i>Mean</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>lnorm</i>	<i>log Sd</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gompertz</i>	<i>Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>gompertz</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>gompertz</i>	<i>Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gompertz</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gamma</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>gamma</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>gamma</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gamma</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gengamma</i>	<i>mu</i>	FCR	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>log Sigma</i>	FCR	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>Q</i>	FCR	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>mu</i>	VEN+OBI	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>log Sigma</i>	VEN+OBI	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>Q</i>	VEN+OBI	████	████████████████	████████████████

Tabela 66. Czas do następnej terapii: wartości parametrów krzywych parametrycznych; VEN+OBI vs FCR i BR

Nazwa krzywej parametrycznej	Parametr krzywej parametrycznej	Porównanie VEN+OBI vs FCR		Porównanie VEN+OBI vs BR	
		Schemat leczenia	Wartość parametru	Schemat leczenia	Wartość parametru
<i>exponential</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>exponential</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>weibull</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>weibull</i>	<i>log Scale</i>	FCR	████	BR	████
<i>weibull</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>weibull</i>	<i>log Scale</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>llogis</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>llogis</i>	<i>log Scale</i>	FCR	████	BR	████
<i>llogis</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>llogis</i>	<i>log Scale</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>lnorm</i>	<i>Mean</i>	FCR	████	BR	████
<i>lnorm</i>	<i>log Sd</i>	FCR	████	BR	████
<i>lnorm</i>	<i>Mean</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>lnorm</i>	<i>log Sd</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gompertz</i>	<i>Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>gompertz</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>gompertz</i>	<i>Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gompertz</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gamma</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>gamma</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>gamma</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gamma</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gengamma</i>	<i>Mu</i>	FCR	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>log Sigma</i>	FCR	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>Q</i>	FCR	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>Mu</i>	VEN+OBI	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>log Sigma</i>	VEN+OBI	████	████████████████	████████████████
<i>gengamma</i>	<i>Q</i>	VEN+OBI	████	████████████████	████████████████

Tabela 67. Przeżycie całkowite: wartości parametrów krzywych parametrycznych; VEN+OBI vs FCR i BR

Nazwa krzywej parametrycznej	Parametr krzywej parametrycznej	Porównanie VEN+OBI vs FCR		Porównanie VEN+OBI vs BR	
		Schemat leczenia	Wartość parametru	Schemat leczenia	Wartość parametru
<i>exponential</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>exponential</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>weibull</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>weibull</i>	<i>log Scale</i>	FCR	████	BR	████
<i>weibull</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>weibull</i>	<i>log Scale</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>llogis</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>llogis</i>	<i>log Scale</i>	FCR	████	BR	████
<i>llogis</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>llogis</i>	<i>log Scale</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>lnorm</i>	<i>Mean</i>	FCR	████	BR	████
<i>lnorm</i>	<i>log Sd</i>	FCR	████	BR	████
<i>lnorm</i>	<i>Mean</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>lnorm</i>	<i>log Sd</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gompertz</i>	<i>Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>gompertz</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>gompertz</i>	<i>Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gompertz</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gamma</i>	<i>log Shape</i>	FCR	████	BR	████
<i>gamma</i>	<i>log Rate</i>	FCR	████	BR	████
<i>gamma</i>	<i>log Shape</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gamma</i>	<i>log Rate</i>	VEN+OBI	████	VEN+OBI	████
<i>gengamma</i>	<i>mu</i>	████████████████	████	BR	████
<i>gengamma</i>	<i>log Sigma</i>	████████████████	████	BR	████
<i>gengamma</i>	<i>Q</i>	████████████████	████	BR	████
<i>gengamma</i>	<i>mu</i>	████████████████	████	VEN+OBI	████
<i>gengamma</i>	<i>log Sigma</i>	████████████████	████	VEN+OBI	████
<i>gengamma</i>	<i>Q</i>	████████████████	████	VEN+OBI	████

8.7. Tablice trwania życia w Polsce

Tabela 70. Tablice trwania życia w Polsce

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (roczne): mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (roczne): kobiety	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet
0	0,004170	0,003500	168 702	160 107
1	0,000320	0,000200	179 346	170 235
2	0,000230	0,000160	192 516	182 304
3	0,000180	0,000130	202 258	190 719
4	0,000150	0,000110	211 228	200 269
5	0,000120	0,000100	203 073	192 476
6	0,000100	0,000080	199 001	188 479
7	0,000090	0,000080	200 693	190 220
8	0,000090	0,000080	197 189	187 005
9	0,000090	0,000080	207 609	196 118
10	0,000090	0,000080	207 466	195 994
11	0,000100	0,000090	219 641	207 670
12	0,000120	0,000100	220 930	210 569
13	0,000150	0,000120	217 894	207 723
14	0,000190	0,000140	203 373	193 475
15	0,000250	0,000170	192 933	183 372
16	0,000330	0,000200	185 465	176 495
17	0,000420	0,000220	179 832	170 262
18	0,000530	0,000250	175 839	167 569
19	0,000630	0,000260	177 723	169 405
20	0,000730	0,000280	183 509	175 613
21	0,000810	0,000280	187 910	180 748
22	0,000880	0,000290	189 509	182 506
23	0,000940	0,000290	195 725	187 715
24	0,000990	0,000300	203 832	196 394
25	0,001050	0,000310	212 402	204 259
26	0,001110	0,000320	217 810	211 196
27	0,001180	0,000340	231 457	225 206
28	0,001250	0,000360	242 214	234 020
29	0,001330	0,000390	251 796	243 672
30	0,001420	0,000420	267 912	258 022
31	0,001520	0,000460	273 879	264 665
32	0,001630	0,000500	275 719	266 622
33	0,001760	0,000550	282 749	275 304

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (roczne): mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (roczne): kobiety	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet
34	0,001900	0,000590	288 506	279 465
35	0,002050	0,000640	300 729	293 269
36	0,002220	0,000690	319 157	310 450
37	0,002400	0,000750	329 334	319 963
38	0,002590	0,000820	337 876	330 290
39	0,002800	0,000890	328 034	318 984
40	0,003030	0,000990	312 622	306 526
41	0,003290	0,001100	317 676	312 478
42	0,003580	0,001220	316 228	309 257
43	0,003910	0,001360	305 811	300 986
44	0,004280	0,001520	303 007	297 968
45	0,004680	0,001700	302 386	299 332
46	0,005130	0,001890	291 257	288 662
47	0,005620	0,002100	280 022	277 180
48	0,006170	0,002330	267 493	266 483
49	0,006780	0,002570	256 684	256 121
50	0,007460	0,002820	244 294	246 212
51	0,008210	0,003100	236 240	237 536
52	0,009020	0,003400	225 488	229 378
53	0,009900	0,003740	220 413	224 465
54	0,010840	0,004130	216 921	222 064
55	0,011850	0,004570	215 783	223 085
56	0,012960	0,005070	216 553	225 359
57	0,014180	0,005640	219 542	230 222
58	0,015520	0,006280	221 304	235 284
59	0,017020	0,007000	220 707	236 999
60	0,018680	0,007810	225 021	245 855
61	0,020500	0,008710	233 592	259 974
62	0,022480	0,009680	245 028	275 944
63	0,024650	0,010730	248 857	284 291
64	0,026980	0,011850	247 916	288 457
65	0,029430	0,013060	241 229	284 364
66	0,031970	0,014340	237 416	285 585
67	0,034600	0,015730	221 569	273 366
68	0,037240	0,017250	214 134	269 853
69	0,039960	0,018900	204 354	263 106

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (roczne): mężczyźni	Prawdopodobieństwo zgonu (roczne): kobiety	Liczba mężczyzn	Liczba kobiet
70	0,042780	0,020720	194 049	257 454
71	0,045810	0,022730	180 785	242 327
72	0,049100	0,024960	166 210	229 178
73	0,052750	0,027430	156 166	218 580
74	0,056770	0,030180	139 510	201 366
75	0,061230	0,033240	120 499	179 885
76	0,066080	0,036640	82 210	126 887
77	0,071350	0,040420	76 595	123 246
78	0,077070	0,044650	70 502	116 269
79	0,083370	0,049490	64 608	111 316
80	0,090330	0,055050	64 071	115 121
81	0,098170	0,061520	61 819	116 665
82	0,107070	0,069080	56 404	112 055
83	0,117130	0,077900	51 394	105 641
84	0,128220	0,087920	46 505	99 693
85	0,140250	0,099130	41 544	93 578
86	0,152970	0,111410	35 714	83 477
87	0,166130	0,124570	29 893	73 078
88	0,179500	0,138400	25 074	63 113
89	0,193100	0,152890	21 478	57 127
90	0,206920	0,168040	17 661	48 703
91	0,220990	0,183810	14 231	40 801
92	0,235360	0,200210	10 238	31 023
93	0,250030	0,217250	7 621	24 327
94	0,264930	0,234800	5 160	17 570
95	0,279990	0,252760	3 460	13 031
96	0,295140	0,270980	2 546	10 025
97	0,310290	0,289310	1 599	6 603
98	0,325360	0,307600	1 221	4 642
99	0,340290	0,325720	793	2 950
100	0,355000	0,343500	1 040	3 835

Tablica zawiera dane GUS [65, 66].

8.8. Ceny przetargowe

Tabela 71. Obinutuzumab: ceny przetargowe

Szpital	Link	Sygnatura zamówienia	Część	Wielkość zamówienia [mg]	Dawk/opak (mg)	Ilość (liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia	Kwota netto [zł]	Kwota brutto [zł]	Cena brutto /mg [zł]
Szpital Specjalistyczny im. Jędrzeja Śniadeckiego ul. Młyńska 10, 33-300 Nowy Sącz	https://szpitalnowysacz.pl/2022/08/dostawa-produktow-leczniczych-programy-lekowe-S2-22/	DA.271-52 /22	26	45000	1 000,00	45	26.09.2022	Nie podano	277 020,00	6,156
Szpital Wojewódzki im. Mikołaja Kopernika w Koszalinie	Dostawy - 558563-2022 - TED Tenders Electronic Daily (europa.eu)	2022/S 197-558563	93	80000	1 000,00	80	31.01.2023	456 000,00	492 480,00	6,156
Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. ul. Peowiaków 1, 22-400 Zamość	Dostawa leków do apteki szpitalnej: leki do chemioterapii i inne - ogłoszenia i przetargi i- przetargi.com.pl	12-08-2022/4045398	5	5000	1 000,00	5	07.09.2022	28 500,00	30 780,00	6,156
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Lublin	Proceding: Dostawa leków onkologicznych - 37 części - Platforma Zakupowa	COZL/DZP/ED/3411/PN-149/21	6	150000	1 000,00	150	18.03.2022	855 000,00	923 400,00	6,156
Zamojski Szpital Niepubliczny Sp. z o.o. ul. Peowiaków 1, 22-400 Zamość	Platforma Marketplanet (ezamawiajacy.pl)	1/PN/2023	4	100000	1 000,00	100	08.03.2023	Nie podano	615 600,00	6,156

Tabela 72. Ibrutynib: ceny przetargowe

Szpital	Link	Sygnatura zamówienia	Część	Wielkość zamówienia [mg]	Dawk/opak (mg)	Ilość (liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia	Kwota netto [zł]	Kwota brutto [zł]	Cena brutto /mg [zł]
Szpital Wojewódzki im. dr. Ludwika Rydygiera w Suwałkach	Moje postępowanie - 1/PN/MN/2023 – Dostawa leków stosowanych w ramach chemioterapii i programów lekowych dla Szpitala Wojewódzkiego im. dr Ludwika Rydygiera w Suwałkach - e-ProPublico	2023/S 006-013283	73	693000	12600	55	13.02.2023	Nie podano	512 490,00	0,740
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	Proceding: DOSTAWA LEKÓW 5 - Platforma Zakupowa	Z P-23-016UN	14	756000	12600	60	27.02.2023	517666,8	559080,14	0,740
				42000	4200	10	27.02.2023	28 759,30	31 060,04	0,740
				168000	8400	20	27.02.2023	115 037,00	124 239,96	0,740

Tabela 73. Akalabrutynib: ceny przetargowe

Szpital	Link	Sygnatura zamówienia	Część	Wielkość zamówienia [mg]	Dawk/opak (mg)	Ilość (liczba opakowań)	Data rozstrzygnięcia	Kwota netto [zł]	Kwota brutto [zł]	Cena brutto /mg [zł]
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie	Postępowanie: Dostawa produktów leczniczych (DFP.271.12.2023.KK) - Platforma Zakupowa	DFP.271.12.2023.KK	1	228000	6000	38	28.02.2023	Nie podano	380 000,00	1,667
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego Oddziału w Gliwicach	https://ezamowienia.gov.pl/mp-client/search/list/ocds-148610-983eb5cf-a875-11ed-b8d9-2a18c1f2976f	DO/DZ-381-1-4/23	1	720000	6000	120	23.03.2023	Nie podano	1 200 000,10	1,667

Parametr modelu	Wprowadzona wartość / zmiana	Oczekiwana wpływ zmiany na wyniki modelu	Czy uzyskano oczekiwany wpływ
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr modelu	Wprowadzona wartość / zmiana	Oczekiwana wpływ zmiany na wyniki modelu	Czy uzyskano oczekiwany wpływ
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr modelu	Wprowadzona wartość / zmiana	Oczekiwana wpływ zmiany na wyniki modelu	Czy uzyskano oczekiwany wpływ
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016. https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf, dostęp dnia 15.02.2023.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2021 poz. 74.
4. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020, Monitor Polski (M.P. z 2022 r., poz. 1039), <https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/9/1/obw.pkb.miesz.2018-2020.pdf>; data dostępu: 15.02.2023.
5. ██████████ Produkt leczniczy Venclxyto® (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków, marzec 2023. Praca niepublikowana stanowiąca załącznik do wniosku o refundację
6. ██████████ Produkt leczniczy Venclxyto® (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana. Kraków, marzec 2023. Praca niepublikowana stanowiąca załącznik do wniosku o refundację.
7. ██████████ Produkt leczniczy Venclxyto® (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza wpływu na budżet. Instytut Arcana. Kraków, marzec 2023. Praca niepublikowana stanowiąca załącznik do wniosku o refundację.
8. Europejska Agencja Leków (EMA). Charakterystyka produktu leczniczego Venclxyto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_pl.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.
9. ClinicalTrials.gov. Comparison of the Treatments of Obinutuzumab + Venetoclax Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT02242942. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02242942?view=record>, dostęp dnia 30.03.2023.
10. National Institute for Health and Care Excellence. TA429: Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. 2017; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA429/chapter/4-Committee-discussion>, dostęp dnia 30.03.2023.
11. National Institute for Health and Care Excellence. TA343: Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343>, dostęp dnia 30.03.2023.
12. National Institute for Health and Care Excellence. TA216: Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216/history>, dostęp dnia 30.03.2023.
13. National Institute for Health and Care Excellence. TA344: Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia. 2015; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/chapter/4-consideration-of-the-evidence>, dostęp dnia 30.03.2023.
14. AOTMiT. Biuletyn Informacji Publicznej. <https://bipold.aotm.gov.pl>, dostęp dnia 30.03.2023.
15. Aestimo. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.35. Kraków 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AW/143_AW_4231_45_2021%20Calquence%20CLL%20AE_REOPTR.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.

16. HTA Consulting. WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z OBINUTUZUMABEM W I LINII LECZENIA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ. ANALIZA EKONOMICZNA. WERSJA 1.0. Kraków – marzec 2020.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AW/160_AW_OT_4331.32.2020_Venclxyto_PBL_AE.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.
17. HealthQuest. Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AW/173_AW_4231_59_2021_Imbruvica_AE.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.
18. HTA Consulting. ANALIZA EKONOMICZNA. IBRUTYNIB (IMBRUVICA®) W TERAPII PACJENTÓW Z OPORNOŚCIĄ LUB SZYBKĄ WZNOWĄ PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ PO UPRZEDNIO ZASTOSOWANYM LECZENIU SYSTEMOWYM. Wersja 2.0
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AW/17_aw_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_ae.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.
19. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, Fink AM, Kutsch N, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Fischer K. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol.* 2021 Sep 1;96(9):1112-1119.
20. 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. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021 Nov;21(11):766-774.
21. Cochrane T, Enrico A, Gomez-Almaguer D, Hadjiev E, Lech-Maranda E, Masszi T, Nikitin E, Robak T, Weinkove R, Wu SJ, Sail KR, Pesko J, Pai M, Komlosi V, Anderson MA. Impact of venetoclax monotherapy on the quality of life of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results from the phase 3b VENICE II trial. *Leuk Lymphoma.* 2022 Feb;63(2):304-314.
22. Gao L, Nguyen D, Lee P. A systematic review of economic evaluations for the pharmaceutical treatment of chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2022 Sep;15(9):833-847.
23. Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.
24. NFZ. Katalog świadczeń podstawowych. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2022 r.
25. Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 31/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lutego 2023 r. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.
26. Alrawashdh, N., McBride, A., Erstad, B., Sweasy, J., Persky, D. O. and Abraham, I. Cost-Effectiveness and Economic Burden Analyses on All First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Value in Health.* 2022. 25(10)(1685-1695).
27. Chatterjee, A., Shapouri, S., Manzoor, B. S., Ravelo, A., Sail, K., Qendri, V., van de Wetering, G. and Davids, M. S. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* 2021. 27(11):1532-1544.
28. Chatterjee, A., Van De Wetering, G., Goeree, R., Desbois, A. M., Manzi, P., Manzoor, B. S., Owen, C. and Sail, K. Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab versus chemoimmunotherapy and other novel combinations in first-line chronic lymphocytic leukemia in Canada. *Blood.* 2020. 136(SUPPL 1)(31-32).
29. Chatterjee, A., van de Wetering, G., Goeree, R., Owen, C., Desbois, A. M., Barakat, S., Manzoor, B. S. and Sail, K. A Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis of Venetoclax and Obinutuzumab as a First-Line Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *PharmacoEconomics Open.* 2022. 05(05).
30. Davids, M. S., Chatterjee, A., Ravelo, A., Shapouri, S., Manzoor, B. S., Sail, K., De Wetering, G. V. and Hallek, M. Cost-effectiveness of a 12-month fixed duration of venetoclax in combination with obinutuzumab in first-line chronic lymphocytic leukemia in the United States. *Blood. Conference: 61st Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH.* 2019. 134(Supplement 1). <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-123706>, dostęp dnia 30.03.2023.

31. Do, N. and Thielen, F. W. Cost-Effectiveness of Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: An Extended Societal View. *Value in Health*. 2022. 11(11).
32. Kanevsky, D., Elgart, J., Zerga, M., Glancszpigel, M. and Morisset, P. Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First Line Chronic Lymphocytic Leukemia in Argentina: A Cost-Effectiveness Analysis. *HemaSphere*. 2022. 6(Supplement 3)(3004-3005).
33. Moreno-Martinez, E., De la Serna-Torroba, J., Escudero-Vilaplana, V., Hernandez-Rivas, J. A., Sanchez-Cuervo, M. and Sanchez-Hernandez, R. Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain. *Farmacia Hospitalaria*. 2022. 46(3):121-132.
34. Ordonez, J. and Quitian, D. PCN57 Cost-Effectiveness of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in First LINE Chronic Lymphocytic Leukemia in Colombia. *Value in Health*. 2021. 24(Supplement 1)(S29).
35. Załącznik do zarządzenia Nr 45/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r.
36. Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o zawartych umowach. <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>, data dostępu 22.03.2023.
37. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.
38. European Medicines Agency. Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf, dostęp dnia 30.03.2023.
39. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>, dostęp dnia 04.05.2023.
40. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making*. 2013 Aug;33(6):743-54.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
44. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9.
45. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>, dostęp dnia 30.03.2023.
46. UCHWAŁA Nr 8/2023/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-82023iv,6627.html>, dostęp dnia 30.03.2023.
47. Wartość refundacji leków za okres styczeń-grudzień 2022 r – programy lekowe i chemioterapia. [<https://ikarpro.pl/pl>]
48. NFZ Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8382.html>, dostęp dnia 30.03.2023.
49. Hus Iwona, Giannopoulos Krzysztof, Jamrozik Krzysztof, Błoński Jerzy, Wołowicz Dariusz, Roliński Jacek, Smolewski Piotr, Robak Tadeusz: Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group - CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021, *Acta Haematologica Polonica*, vol. 52, no. 5, 2021, pp. 455-482, DOI:10.5603/AHP.a2021.0087.

50. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2021 roku — Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL, Hematologia - Edukacja 2021;1(2):49-80, https://journals.viamedica.pl/hematologia_educacja/article/view/88855, dostęp dnia 03.02.2023.
51. Hus I, Wołowicz D, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020 rok, Tom 2, 2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf, dostęp dnia 03.02.2023 r.
52. NCCN 2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 2.2023 — January 25, 2023. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>, dostęp dnia 12.04.2023.
53. Fisher K, Kramer P, Busch R, et al. German CLL Study Group. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011; 29(26): 3559–3566, doi: 10.1200/JCO.2010.33.8061, indexed in Pubmed: 21844497.
54. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, Wang J, Boyer M, Humphrey K, Mobasher M, Kipps TJ. (2019) Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. Journal of Clinical Oncology 37(4):269–277.
55. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, Wierda W, Jones J, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Luan Y, James DF, Chu AD, et al. (2018) Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. Blood 131(17):1910–1919.
56. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Nov 1;39(31):3441-3452.
57. Statystki NFZ. S22 PRZESZCZEPIENIE ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH OD RODZENSTWA IDENTYCZNEGO W HLA. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=S+-+Choroby+uk%C5%82adu+krwiotw%C3%B3rczego%2C+zatrucia+i+choroby+zaka%C5%BAnie&S.Name=S22+PRZESZCZEPENIE+ALLOGENICZNYCH+KOM%C3%93REK+KRWIOTW%C3%93RCZYCH+OD+RODZE%C5%83TWA+IDENTYCZNEGO+W+HLA+*&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true, dostęp dnia 30.03.2023,
58. Statystki NFZ. S23 PRZESZCZEPIENIE ALLOGENICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH OD DAWCY ALTERNATYWNEGO, Kod:5.51.01.0016023. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=S+-+Choroby+uk%C5%82adu+krwiotw%C3%B3rczego%2C+zatrucia+i+choroby+zaka%C5%BAnie&S.Name=S23+PRZESZCZEPENIE+ALLOGENICZNYCH+KOM%C3%93REK+KRWIOTW%C3%93RCZYCH+OD+DAWCY+ALTERNATYWNEGO+*&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true, 30.03.2023.
59. Katalog produktów do sumowania. Załącznik Nr 3 do Zarządzenia nr 212/023/DSOZ Prezesa NFZ.
60. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition; 2018; San Diego.
61. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):65–75.
62. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. Blood. 2018;131(15):1704–11.
63. ZARZĄDZENIE NR 17/2022/DGLPREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
64. ZARZĄDZENIE NR 31/2023/DGLPREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 10 lutego 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
65. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2021 roku (<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>), dostęp dnia 30.03.2023.
66. Rocznik Demograficzny 2022 (<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html>), dostęp dnia 30.03.2023.
67. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value Health 14(4):539–545, 2011.

68. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. (2010) Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 120(7–8):276–281.
69. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Polish Archives of Internal Medicine* 125(1–2):18–26.
70. AOTMIT. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. nr OT.4331.32.2020. Data ukończenia: 02.10.2020
[r.https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclxyto_PBL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclxyto_PBL.pdf), dostęp dnia 30.03.2023.
71. ClinicalTrials.gov. CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a).
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01010061>, dostęp dnia 12.04.2023.
72. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavadia V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1171-1175. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x.
73. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Paed CLL. *New England journal of medicine* 2018; 379(26):2517-2528.
74. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, Burger JA, Hillmen P, Coutre S, Devereux S, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103(9):1502-1510.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania VEN+OBI vs FCR i BR [REDACTED]	10
Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	23
Tabela 3. Przeżycie bez progresji według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs FCR	25
Tabela 4. Przeżycie bez progresji według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs BR	26
Tabela 5. Przeżycie bez progresji: ocena statystyk dopasowania modelu – kryteria AIC, AICC, BIC	26
Tabela 6. Czas do następnej terapii według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs FCR	28
Tabela 7. Czas do następnej terapii według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs BR	29
Tabela 8. Czas do następnej terapii: ocena statystyk dopasowania modelu – kryteria AIC, AICC, BIC	29
Tabela 9. Przeżycie całkowite według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs FCR	31
Tabela 10. Przeżycie całkowite według krzywych parametrycznych – porównanie VEN+OBI vs BR	32
Tabela 11. Przeżycie całkowite: ocena statystyk dopasowania modelu – kryteria AIC, AICC, BIC	32
Tabela 12. Odsetek pacjentów stosujących leczenie w poszczególnych cyklach; badanie kliniczne CLL13; schematy VEN+OBI, FCR i BR.	33
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
Tabela 15. Ocena profilu bezpieczeństwa: dla porównania VEN+OBI vs FCR i vs BR (CLL13)	38
Tabela 16. Schematy stosowane w kolejnej linii leczenia zgodnie z danymi z badania CLL13, w podziale na poszczególne ramiona w badaniu (ramię VEN+OBI, FCR oraz BR)	39
Tabela 17. Koszty jednostkowe produktu leczniczego Venclxyto®	40
Tabela 18. Koszt jednostkowy obinutuzumabu	41
Tabela 19. Koszty jednostkowe leków wchodzących w skład schematów immunochemioterapii	41
Tabela 20. Koszty jednostkowe inhibitorów kinazy Brutona: IBR i AKAL	42
Tabela 21. Koszty jednostkowe podania leków	43
Tabela 22. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z diagnostyką oraz oceną skuteczności	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	45
[REDACTED]	46
[REDACTED]	46
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47
[REDACTED]	47
Tabela 31. Średni koszt osobodnia w ramach opieki terminalnej	48
Tabela 32. Zestawienie parametrów modelu	50
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych w ramach analizy użyteczności kosztów (porównanie z FCR i BR)	54
Tabela 34. Wyniki analizy użyteczności kosztów [REDACTED]	56
Tabela 35. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR i vs BR [REDACTED]	57

Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla analizy użyteczności kosztów 60



Tabela 56. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych VEN+OBI w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących: kryteria włączenie i wyłączenia..... 116

Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach Cochrane, Embase i PubMed Cochrane (wyszukiwanie poprzez Ovid) 117

Tabela 58. Powody wykluczenia publikacji na etapie selekcji pełnych tekstów w ramach przeglądu analiz ekonomicznych 119

Tabela 59. Przegląd systematyczny użyteczności: kryteria włączenie i wyłączenia..... 120

Tabela 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w BIP AOTMIT 121

Tabela 61. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed..... 121

Tabela 62. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu: stany związane z PBL..... 124

Tabela 63. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu: obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych..... 126

Tabela 64. Średnia cena punktów taryf w ramach świadczeń opieki paliatywnej i hospicyjnej..... 128

Tabela 65. Przeżycie bez progresji: wartości parametrów krzywych parametrycznych; VEN+OBI vs FCR i BR 129

Tabela 66. Czas do następnej terapii: wartości parametrów krzywych parametrycznych; VEN+OBI vs FCR i BR..... 130

Tabela 67. Przeżycie całkowite: wartości parametrów krzywych parametrycznych; VEN+OBI vs FCR i BR.....	131
.....	132
.....	132
Tabela 70. Tablice trwania życia w Polsce	133
Tabela 71. Obinutuzumab: ceny przetargowe	136
Tabela 72. Ibrutynib: ceny przetargowe.....	137
Tabela 73. Akaabrutynib: ceny przetargowe	137
Tabela 74. Wyniki walidacji wewnętrznej	138

11. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Przeżycie bez progresji (PFS): krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda; VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR.....	25
Wykres 2. Przeżycie bez progresji: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs FCR	27
Wykres 3. Przeżycie bez progresji: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR.....	27
Wykres 4. Czas do następnej terapii (TTNT): krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda; VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR.....	28
Wykres 5. Czas do następnej terapii: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs FCR	30
Wykres 6. Czas do następnej terapii: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR	30
Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS): krzywe Kaplana-Meiera, zlogarytmowane hazardy skumulowane oraz reszty Schonefelda; VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR.....	31
Wykres 8. Przeżycie całkowite: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs FCR	33
Wykres 9. Przeżycie całkowite: krzywe Kaplana-Meiera oraz krzywe parametryczne, VEN+OBI vs BR	33
.....	36
.....	37
.....	37
.....	37
Wykres 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR krzywa akceptowalności.....	58
Wykres 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR scatter plot (rozzut wyników inkrementalnych).....	58
Wykres 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs BR krzywa akceptowalności.....	59
Wykres 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs BR scatter plot (rozzut wyników inkrementalnych).....	59
.....	72
.....	74
.....	77
.....	79
.....	80
.....	81
.....	81
.....	82
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne VEN+OBI w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności chorób współistniejących	118
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	123