

# ***GAZYVARO<sup>®</sup> (obinutuzumab)***

***w skojarzeniu z chlorambucylem  
w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej***

***Analiza wpływu na system ochrony zdrowia  
i analiza racjonalizacyjna***

**Wersja 1.1**

**Kraków 2015**

**Wykonawca:**

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

**Autorzy:**

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

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę [REDACTED]

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 08 maja 2015 r.**

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	6
Streszczenie .....	7
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	12
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika.....	13
1.1.1 Cel.....	13
1.1.2 Metodyka .....	13
1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku GAZYVARO® do grupy limitowej .....	14
1.1.4 Perspektywa analizy .....	16
1.1.5 Horyzont czasowy.....	16
1.1.6 Porównywane scenariusze .....	16
1.1.7 Populacja docelowa.....	17
1.1.7.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej .....	17
1.1.7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej chorych, którzy otrzymają leczenie obinutuzumabem .....	22
1.1.7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	33
1.1.7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	34
1.1.8 Struktury leczenia 1. linii chorych z CLL.....	34
1.1.9 Analiza kosztów .....	38
1.1.9.1 Masa ciała i powierzchnia ciała chorego z CLL .....	40
1.1.9.2 Wycena jednostkowa leków stosowanych w pierwszej linii leczenia .....	45
1.1.9.2.1 Obinutuzumab.....	45
1.1.9.2.2 Pozostałe leki.....	46
1.1.9.3 Koszt terapii: obinutuzumab + chlorambucyl (G-Clb) .....	48
1.1.9.4 Koszt terapii: rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb) .....	57
1.1.9.5 Koszt monoterapii chlorambucylem .....	65
1.1.9.6 Koszt terapii: rytuksymab + bendamustyna .....	70
1.1.9.7 Koszt monoterapii bendamustyną .....	76
1.1.9.8 Koszt terapii: RCP .....	80
1.1.9.9 Koszt terapii: FCR-lite .....	87

1.1.9.10	Koszt terapii: cyklofosfamid + prednizon .....	94
1.1.9.11	Koszt terapii: chlorambucyl + prednizon .....	99
1.1.9.12	Koszt leczenia działań niepożądanych.....	104
1.1.9.13	Podsumowanie kosztów terapii 1. linii pacjenta z CLL .....	113
1.1.10	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet .....	115
1.1.11	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet .....	117
1.1.12	Wyniki analizy wpływu na budżet .....	119
1.1.12.1	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	119
1.1.12.2	Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy .....	120
1.1.12.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	120
1.1.12.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	122
1.1.12.3	Analiza wpływu na budżet – wariant minimalny.....	124
1.1.12.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	124
1.1.12.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	126
1.1.12.4	Analiza wpływu na budżet – wariant maksymalny.....	128
1.1.12.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	128
1.1.12.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	130
1.1.12.5	Analiza wpływu na budżet – wariant dodatkowy 1.....	132
1.1.12.5.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	132
1.1.12.5.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	134
1.1.12.6	Analiza wpływu na budżet – wariant dodatkowy 2.....	136
1.1.12.6.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	136
1.1.12.6.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	138
1.1.12.7	Analiza wpływu na budżet – wariant dodatkowy 3.....	140
1.1.12.7.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) .....	140
1.1.12.7.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) .....	142
1.2	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	145
1.3	Aspekty etyczne i społeczne .....	145
1.4	Wnioski końcowe .....	147
2.	Analiza racjonalizacyjna.....	148

2.1	Cel.....	149
2.2	Metodyka .....	149
2.3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	149
2.4	.....	150
2.5	Bilans wydatków płatnika.....	152
3.	Piśmiennictwo .....	153
4.	Załącznik .....	158
4.1	Badanie ankietowe .....	159
4.1.1	Cel.....	159
4.1.2	Metodyka .....	159
4.1.3	Wyniki.....	160
4.1.4	Wzór kwestionariusza .....	165
4.2	Uzgodniony program lekowy .....	173
4.3	Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL.....	175
4.4	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii CLL .....	177
4.5	Odsetek kontynuujących terapię .....	179
4.6	Koszty działań niepożądanych – wycena punktowa świadczeń.....	180
4.7	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	181
4.8	Spis tabel .....	182
4.9	Spis wykresów .....	189

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Benda</b>	bendamustyna
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>body mass index</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>Clb</b>	chlorambucyl
<b>ClbP</b>	chlorambucyl + prednizon
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
<b>CP</b>	cyklofosfamid + prednizon
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>F</b>	fludarabina
<b>FCR-lite</b>	rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina
<b>G-Clb</b>	obinutuzumab + chlorambucyl
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PPP</b>	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>PPP+P</b>	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta
<b>RBenda</b>	rytuksymab + bendamustyna
<b>R-Clb</b>	rytuksymab + chlorambucyl
<b>RCP</b>	rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDI</b>	Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> )
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SLL</b>	chłoniak z małych limfocytów B (z ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

## ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

## Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

## Metodyka

Obinutuzumab jest pierwszym lekiem o statusie terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy designation*) przyznanym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) – produkt otrzymuje taki status, jeśli wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek względem innych dostępnych terapii może przynieść znaczną poprawę osobom z poważnymi lub zagrażającymi życiu chorobami (FDA 2013b).

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach – istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowej refundacji obinutuzumabu w leczeniu CLL) oraz nowym (stan po wprowadzeniu uzgodnionego programu lekowego), w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanego uruchomienia programu.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu GAZYVARO® oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego oraz ankietę własną, uzupełnioną przez sześciu ekspertów klinicznych

[REDAKOWANE]). Dane ekspertów posłużyły również do określenia aktualnych oraz przyszłych pozycji rynkowych opcjonalnych strategii leczenia CLL. W celu obliczenia wielkości populacji docelowej przyjęto następujące założenia:

- za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych by oszacować zapadalność na białaczkę limfatyczną w Polsce w najbliższych latach,
- odsetek chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej (C91) jaki stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (C91.1) oszacowano na podstawie badania ankietowego,
- odsetek chorych poddawanych leczeniu 1. linii (do roku po rozpoznaniu, po roku od rozpoznania, po 2 latach po rozpoznaniu oraz po przynajmniej 3 latach po rozpoznaniu) ustalono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych,
- liczba chorych, u których występują przeciwwskazania do terapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia, odsetek chorych w stanie sprawności ECOG = 1 oraz odsetek chorych, którzy otrzymają terapię opartą na obinutuzumabie ustalono zgodnie ze zdaniem klinicystów.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych włączanych do programu lekowego. [REDAKOWANE]

Ze względu na pełne finansowanie leczenia CLL z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania obinutuzumabu, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie, koszty 1. linii leczenia CLL, koszty leczenia działań niepożądanych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

**Wyniki**

**Liczebność populacji docelowej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wariant podstawowy**

**Analiza z uwzględnieniem RSS**

W wariantcie podstawowym analizie wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą [Redacted] rocznie w scenariuszu nowym oraz [Redacted] rocznie w scenariuszu istniejącym, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka obinutuzumabu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [Redacted] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017).

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt GAZYVARO®, w związku z wprowadzeniem uzgodnionego programu lekowego wyniosą w 2016 roku [Redacted] a w 2017 roku – [Redacted] rocznie.

**Analiza bez uwzględnienia RSS**

W wariantcie podstawowym analizie wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą [Redacted] rocznie w scenariuszu nowym oraz [Redacted] rocznie w scenariuszu istniejącym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka obinutuzumabu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [Redacted] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017).



Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt GAZYVARO®, w związku z wprowadzeniem uzgodnionego programu lekowego wyniosą w 2016 roku [REDACTED], a w 2017 roku – [REDACTED] rocznie.

**Wariant minimalny**

**Analiza z uwzględnieniem RSS**

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED] rocznie w scenariuszu nowym oraz [REDACTED] rocznie w scenariuszu istniejącym, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka obinutuzumabu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017).

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt GAZYVARO®, w związku z wprowadzeniem uzgodnionego programu lekowego wyniosą w 2016 roku [REDACTED], a w 2017 roku – [REDACTED] rocznie.

**Analiza bez uwzględnienia RSS**

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED] rocznie w scenariuszu nowym oraz [REDACTED] rocznie w scenariuszu istniejącym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka obinutuzumabu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017).

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt GAZYVARO®, w związku z wprowadzeniem uzgodnionego programu lekowego wyniosą w 2016 roku [REDACTED], a w 2017 roku – [REDACTED] rocznie.

**Wariant maksymalny**

**Analiza z uwzględnieniem RSS**

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED] rocznie w scenariuszu nowym oraz [REDACTED] rocznie w scenariuszu istniejącym, uwzględniając instrument dzielenia ryzyka obinutuzumabu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno 1 [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017).

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt GAZYVARO®, w związku z wprowadzeniem uzgodnionego programu lekowego wyniosą w 2016 roku [REDACTED], a w 2017 roku – [REDACTED] rocznie.

**Analiza bez uwzględnienia RSS**

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą [REDACTED] rocznie w scenariuszu nowym oraz [REDACTED] rocznie w scenariuszu istniejącym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka obinutuzumabu.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2016-2017).

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt GAZYVARO®, w związku z wprowadzeniem uzgodnionego programu lekowego wyniosą w 2016 roku [REDACTED], a w 2017 roku – [REDACTED] rocznie.

### Wnioski

[REDACTED]

**ANALIZA RACJONALIZACYJNA****Cel**

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab) we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

**Metodyka**

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

[Redacted text block]

**Wyniki**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski**

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu GAZYVARO®.

# Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

## 1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

### 1.1.1 Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u osób w wieku > 18 r.ż z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Ze względu na małą liczbę chorych z CLL, którzy nie mogą otrzymywać standardowej terapii opartej na fludarabinie, choroba ta jest uważana za rzadko występującą, i w dniu 10 października 2012 r. produkt GAZYVARO® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) (EMA 2014).

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym wnioskiem o objęcie refundacją leku GAZYVARO® [REDACTED]

### 1.1.2 Metodyka

Obinutuzumab jest pierwszym lekiem o statusie terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy designation*) przyznanym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) – produkt otrzymuje taki status, jeśli wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek względem innych dostępnych terapii może przynieść znaczną poprawę osobom z poważnymi lub zagrażającymi życiu chorobami (FDA 2013b).

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia obinutuzumabem w programie lekowym;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak systemowej refundacji obinutuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej) oraz nowym (stan po wprowadzeniu programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych, stosowanych w populacji docelowej strategii leczenia;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych

(inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu GAZYVARO®.

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu GAZYVARO® oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego oraz ankietę własną, uzupełnioną przez ekspertów klinicznych ([REDACTED]). Wyniki i wzór ankiety przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 4.1). [REDACTED].

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych włączanych do programu. [REDACTED].

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012).

### **1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych, w tym kwalifikacji leku GAZYVARO® do grupy limitowej**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

#### 1.1.4 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

#### 1.1.5 Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku GAZYVARO® w horyzoncie pierwszych dwóch lat [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin [REDACTED] ustalono styczeń 2016 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2017 r.

#### 1.1.6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).



**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy GAZYVARO® (obinutuzumab) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu GAZYVARO® [REDAKTOWANE]

### 1.1.7 Populacja docelowa

Produkt leczniczy GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (*ChPL GAZYVARO® 2014*). Jest to populacja zgodna także z zapisami uzgodnionego programu lekowego (Rozdział 4.2) oraz rejestracyjnym badaniem klinicznym *Goede 2014*. W raporcie przyjęto, zatem definicję populacji docelowej zgodną z zapisami *ChPL GAZYVARO® 2014*.

#### 1.1.7.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Białaczki dzieli się na ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne oraz białaczki przewlekłe szpikowe i limfocytowe (*Meder 2011*). Poziom zapadalności na białaczki w Polsce wynosi około 7,1/100 000 mieszkańców (*AOTM DS-433-06-2012*).

**Przewlekłą białaczkę limfocytową** (z ang. *chronic lymphocytic leukemia, CLL*) definiuje się jako chorobę nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i innych narządach (*Robak 2014*). Należy ona do klonalnych chorób limfoproliferacyjnych, których cechą charakterystyczną jest zazwyczaj powolny przebieg (*Robak 2014*). W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia z wyszczególnieniem podgrup białaczek limfatycznych (*Cieślik 2011*).

Tabela 2. Białaczka limfatyczna - klasyfikacja WHO ICD-10 (*Cieślik 2011*).

Kod	Podklasa
	<u>C91 Grupa główna grupa białaczek limfatycznych</u>
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa

Kod	Podklasa
C91.2	Podostra białaczka limfocytowa
C91.3	Białaczka prolimfocytarna
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa
C91.5	Białaczka dorosłych z komórek T
C91.7	Inna białaczka limfatyczna
C91.9	Białaczka limfatyczna, bliżej nieokreślona

Przewlekła białaczka limfocytowa jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna na to schorzenie wynosi około 3,5-4,2 na 100 000 osób. W przypadku CLL wskaźnik zachorowalności szybko wzrasta wraz z wiekiem (> 60 lat wynosi 20/100 000, a powyżej 80 roku życia wynosi 30/100 000) i jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet (1,5-2 razy częściej) oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami (*Warzocha 2013, Robak 2014, Eichhorst 2011, Kamińska 2010*). Według informacji KRN częstość nowych zachorowań na CLL wynosi 5/100 000, a u osób powyżej 65 roku życia - 12,8/100 000 (*KRN 2014*).

Tabela 3. Zapadalność na CLL w Polsce.

Źródło	Zapadalność na CLL
<i>Robak 2014</i>	3,8/100 000*
<i>Warzocha 2013</i>	4,2/100 000
<i>KRN 2014</i>	5,0/100 000
<i>Kamińska 2010</i>	3,5/100 000
<i>Redaelli 2004</i>	< 1-5,5/100 000^

\* w odniesieniu do Europy i Ameryki Północnej;

^ na całym świecie.

Na CLL chorują głównie osoby starsze, blisko 60% chorych w momencie diagnozy ma przynajmniej 65 lat, a zaledwie 11-15% chorych mniej niż 50 lat, mediana wieku zachorowań wynosi 72 lata (*KRN 2014, AOTM-OT-431-5/2014*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono badania zawierające regionalne dane dotyczące częstości zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce (*Kin-Dittmann 1991, Brzostko 1994, Janicki 2003*) oraz opracowania z danymi Narodowego Rejestru Nowotworów oraz Rejestru

Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (*Gałązka 2007, Szumera-Ciećkiewicz 2014, Raport PGBCh 2007, Kwiatkowski 1994*).

Najstarsze z odnalezionych badań *Kin-Dittmann 1991* mające na celu podsumowanie zachorowalności na nowotwory limfatyczne zostało przeprowadzone na Dolnym Śląsku w latach 1972-1985. Wówczas najwyższą zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową (z ang. *chronic lymphocyte leukaemia*) odnotowano w województwie wrocławskim (2,10), nieco niższą w legnickim (1,86) jeleniogórskim (1,62) oraz wałbrzyskim (1,28). W dawnych województwach wrocławskim, legnickim, wałbrzyskim i jeleniogórskim średnioroczny współczynnik zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w 1985 roku był równy 2,47 kobiet oraz 2,6 mężczyzn (*Kin-Dittmann 1991*).

Autorzy pracy *Brzosko 1994* przywołują wyniki badania nad zachorowalnością na przewlekłą białaczkę limfatyczną w ośrodku lubelskim (1962-1971), krakowskim (1951-1960, 1961-1968) oraz szczecińskim (1970-1974). Na obszarze lubelskim w latach 1962-1971 wskaźnik zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfatyczną wynosił 1,99/100 000 mieszkańców. Natomiast w ośrodku krakowskim w latach 1951-1960 i 1961-1968 wynosił odpowiednio 1,0/100 000 i 1,6/100 000, a w województwie szczecińskim od 1970 roku do 1974 roku był równy 2/100 000 (*Brzosko 1994*).

Badanie *Gałązka 2007* miało na celu przedstawienie zachorowalności na nowotwory układu limfatycznego w Polsce na podstawie Rejestru Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (z ang. *National Register of Lymphatic Neoplasms*), Krajowego Rejestru Nowotworów (z ang. *National Cancer Register*) a także United States National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Rejestr Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków obejmuje dane dostarczone z 26 ośrodków, czyli blisko 80%, zajmujących się leczeniem nowotworów limfoidalnych. Najczęstszym nowotworem limfoidalnym diagnozowanym według kryteriów WHO w Polsce była przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów B (z ang. *small lymphocytic lymphoma, SLL*) – 25,7% co odpowiadało 1 121 przypadkom.

Tabela 4. Zachorowalność na CLL/SLL w Polsce w 2006 roku wg rejestru PGBCh (*Gałązka 2007*).

Klasyfikacja WHO	Liczba rozpoznań	Udział chłoniaka wśród chłoniaków zaklasyfikowanych wg WHO	Udział chłoniaka wśród wszystkich chłoniaków
CLL/SLL	1 121	25,7%	21,6%

Według KRN w Polsce w 2004 roku rozpoznano łącznie 1 427 chorych z białaczką limfocytową (ICD 10: C91). Natomiast w 2006 roku Polska Grupa Badawcza zarejestrowała 1 332 białaczki limfocytowe. Większa ogólna liczba przypadków C91 w rejestrze KRN może być wynikiem wyższej sprawozdawczości tego rejestru. Poza tym w rejestrze PGBCh nie są uwzględniane przypadki, które nie miały po-

twierdzonego rozpoznania w badaniu histopatologicznym. Natomiast w latach 1992-2001 w amerykańskim rejestrze SEER zostało zakwalifikowane 16 984 przypadki CLL/SLL (*Galęzka 2007*).

W raporcie PGBCh z 2007 roku ujęta została ilość rozpoznań chłoniaków w Polsce. W tym celu program ze wszystkich przeprowadzonych badań wybierał do raportu po jednym badaniu dla pacjenta z chłoniakiem. W pierwszej kolejności poszukiwał pierwszego pewnego rozpoznania wg klasyfikacji WHO, gdy takie nie zostało zidentyfikowane wówczas poszukiwał rozpoznania prawdopodobnego (również wg klasyfikacji WHO). Później poszukiwane było pewne rozpoznanie spoza klasyfikacji WHO, a następnie rozpoznanie prawdopodobne. Pierwsze rozpoznanie oznaczało najstarsze, wg daty badania. Rozpoznanie prawdopodobne, to takie, w którym na formularzu zaznaczono opcję „Rozpoznanie jest prawdopodobne”, a rozpoznanie pewne, to takie, w którym tej opcji nie zaznaczono. W wyniku tego procesu potwierdzono, że w okresie od 1 stycznia do 30 czerwca 2007 roku w Polsce zostało rozpoznanych 533 przypadki CLL/SLL (*Raport PGBCh 2007*).

*Tabela 5. Zachorowalność na CLL/SLL w Polsce za okres 1.01-30.06. 2007 roku wg rejestru PGBCh (Raport PGBCh 2007).*

Klasyfikacja WHO	Liczba rozpoznań	Udział chłoniaka wśród chłoniaków zaklasyfikowanych wg WHO	Udział chłoniaka wśród wszystkich chłoniaków
CLL/SLL	533	27,1%	25,6%

W publikacji *Szumera-Ciećkiewicz 2014* przedstawiono rozpowszechnienie nowotworów limfatycznych w Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych (z ang. *The National Histopathological Lymphoma Register*) z lat 2007-2012 zgodnie z klasyfikacją WHO. Zapadalność na CLL/SLL wyniosła wówczas 2 504 przypadków, co stanowiło blisko 31,37% nowotworów limfatycznych.

*Tabela 6. Zachorowalność na CLL/SLL w Polsce w latach 2007-2012 wg Krajowego Rejestru Nowotworów Limfatycznych (Szumera-Ciećkiewicz 2014).*

Klasyfikacja WHO	Liczba rozpoznań	Udział wśród chłoniaków
CLL/SLL	2 504	21,37%

Przewlekła białaczka limfocytowa z komórek B jest najczęstszym typem białaczki, stanowi około 20-30% wszystkich białaczek u dorosłych, a w Europie Zachodniej - 30-40% białaczek (*Lewandowski 2003*). W publikacji *Kwiatkowski 1994* przeanalizowano dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące białaczki w Polsce w latach 1963-1990. W populacji 38 200 chorych z białaczką u 25% chorych występowała przewlekła białaczka limfatyczna (z ang. *chronic lymphatic leukaemia*) (*Kwiatkowski 1994*). Celem badania *Janicki 2003* była kompleksowa analiza epidemiolo-

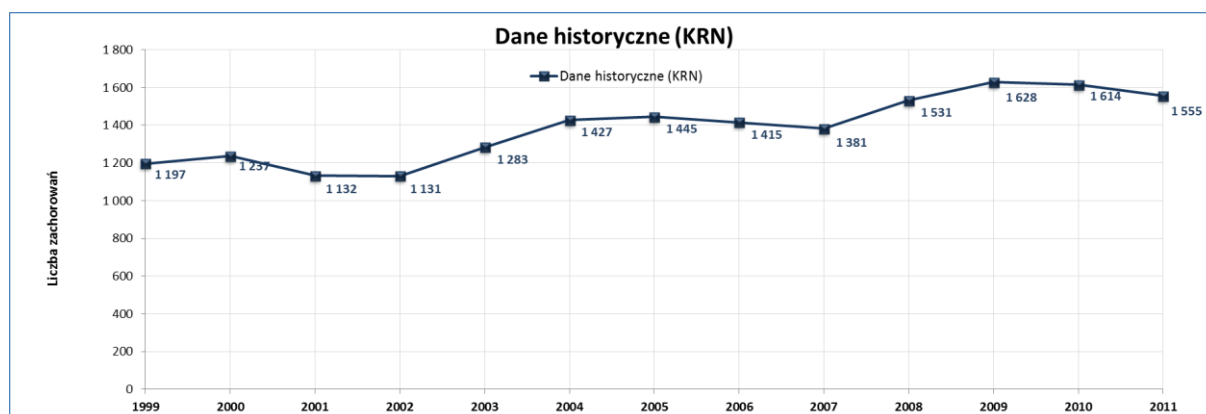
giczna przeżyć wszystkich przypadków zachorowań na białaczkę, które wystąpiły w Krakowie w latach 1980-1990. Na podstawie ksiąg klinicznych ruchu chorych oddziałów wewnętrznych i oddziałów chorób dzieci we wszystkich szpitalach miejskich na terenie Krakowa, klinikach Collegium Medicum UJ oraz specjalistycznych przychodniach hematologicznych zidentyfikowano 568 przypadków zachorowań na białaczkę, z czego 330 (58%) z białaczką limfatyczną przewlekłą (Janicki 2003).

Tabela 7. Odsetek CLL wśród wszystkich rozpoznań białaczki ogółem.

Udział CLL w białaczkach	Okres i region	Źródło
25%	1963-1990	Kwiatkowski 1994
58%	1980-1990 Kraków	Janicki 2003
25%	nd.	KRN 2014
35%	Polska	AOTM DS.-433-06-2012
20-30%	nd.	Lewandowski 2003
22-30%	globalnie	Redaelli 2004
25-30%	Europa, Ameryka Północna	SRP 128/2012
34%	Wielka Brytania	Watson 2008

Z kolei wśród białacek limfoidalnych przewlekła białaczka limfocytowa stanowi od około 70% do 95% rozpoznań (KRN 2014, Badanie ankietowe (Rozdział 4.1)). Dane dotyczące rocznej zachorowalności na białaczkę limfatyczną, bez podziału na podgrupy raportowane są w Krajowym Rejestrze Nowotworów, który od 1999 roku prowadzi szczegółowy rejestr przypadków zachorowań na nowotwory. Dane dotyczące liczby zarejestrowanych przypadków białaczki limfatycznej (ICD-10: C91), pochodzące z KRN w latach 1999-2011 przedstawiono na poniższym wykresie (KRN 2014).

Wykres 1. Liczba zarejestrowanych przypadków białaczki limfatycznej w latach 1999-2011 w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2014).



Liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną wynosiła w 2011 roku 1 555, z czego 925 u mężczyzn i ponad 630 u kobiet. Wartości te odpowiadają standaryzowanym współczynnikom zachorowalności (standaryzacja: populacja świata) na poziomie 3,96 u mężczyzn oraz 2,2 u kobiet w 2011 roku (KRN 2014).

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Polsce wynosiła 10 272 w 2011 roku, 11 604 w 2012 roku oraz 12 276 w 2013 roku (AOTM-OT-431-5/2014).

Na podstawie opisanych wyżej danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wykonano oszacowanie liczebności populacji docelowej dla obinutuzumabu, w przypadku jego refundacji w ramach uzgodnionego programu lekowego.

#### **1.1.7.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej chorych, którzy otrzymają leczenie obinutuzumabem**

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego GAZYVARO® jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (ChPL GAZYVARO® 2014).

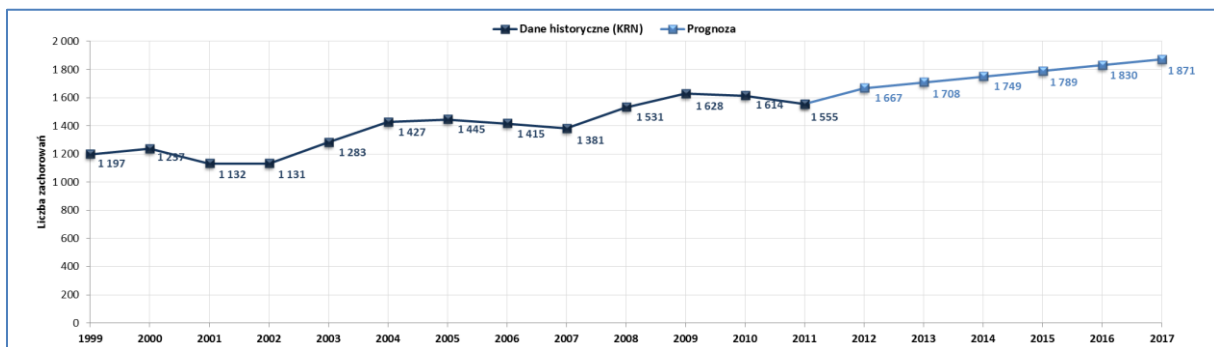
Oszacowanie liczebności populacji docelowej w kolejnych latach ustalono w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz opinie ekspertów klinicznych.

W celu obliczenia wielkości populacji docelowej przyjęto następujące założenia:

- za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych by oszacować zapadalność na białaczkę limfatyczną w Polsce w najbliższych latach,
- odsetek chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej (C91) jaki stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (C91.1) oszacowano na podstawie badania ankietowego,
- odsetek chorych poddawanych leczeniu 1. linii (do roku po rozpoznaniu, po roku od rozpoznania, po 2 latach po rozpoznaniu oraz po przynajmniej 3 latach po rozpoznaniu) ustalono w oparciu o opinie ekspertów klinicznych specjalizujących się w hematologii i chorobach wewnętrznych,
- liczba chorych, u których występują przeciwwskazania do terapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia oraz odsetek chorych, którzy otrzymają terapię opartą na obinutuzumabie ustalono zgodnie ze zdaniem klinicystów.

W pierwszym kroku mającym na celu oszacowanie liczby chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową kwalifikujących się do programu leczenia za pomocą obinutuzumabu było ustalenie liczby chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce. Dane dotyczące rocznej zachorowalności na białaczkę limfatyczną zostały zaczerpnięte z internetowych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów, który w latach 2010-2013 został usprawniony za sprawą projektu „Utworzenia pierwszej w Polsce informatycznej platformy naukowej do wymiany wiedzy o zagrożeniu nowotworami w Polsce”. Podczas realizacji projektu powstała centralna, ogólnopolska baza zachorowań na nowotwory, z której między innymi wyeliminowano podwójny zapis pacjentów w bazie oraz różnice w informacji o pacjencie wynikające z rozproszenia. W wyniku prognozowania na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów obejmujących okres od 1999 do 2011 roku wykonano liniową ekstrapolację liczby chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce w okresie od 2012 do 2017 roku (KRN 2014).

Wykres 2. Prognoza liczby nowo zdiagnozowanych przypadków białaczki limfatycznej (C91) w Polsce na podstawie KRN 2014.



Obliczona na podstawie KRN liczba chorych w 2015, 2016 oraz 2017 roku wynosi odpowiednio 1 789, 1 830 oraz 1 871 chorych.

W kolejnym etapie należało uwzględnić udział chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wśród chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej. Dane epidemiologiczne dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce zaczerpnięto z badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. Celem ankiety było zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzaniem refundacji preparatu GAZYVARO® (obinutuzumab) w ramach programu lekowego obejmującego chorych wcześniej nieleczonych.

[Redacted text block]

[REDACTED] Szczegółowe wyniki badania ankietowego zostały dołączone w formie elektronicznej do składanego wniosku. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych na co dzień zajmujących się chorymi na przewlekłą białaczkę limfocytową. W związku z tym otrzymane dane odzwierciedlają faktyczny stan praktyki lekarskiej w Polsce oraz są wiarygodnym źródłem informacji. Poza tym kwestionariusz ankietowy został starannie opracowany, tak by pozwolił udokumentować i usystematyzować wiedzę ekspercką dotyczącą wnioskowanego wskazania.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

*1.1.7.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

**1.1.7.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**

Na chwilę obecną obinutuzumab nie jest finansowany systemowo ze środków budżetowych w Polsce, zatem roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 osób.

### 1.1.8 Struktury leczenia 1. linii chorych z CLL

Mając na celu ustalenie struktury leczenia 1. linii w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u której nie należy stosować fludarabiny w Polsce w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym oszacowano:

- częstość stosowania poszczególnych metod leczenia 1. linii CLL w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym;
- liczbę chorych z CLL, u których w 1. linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.

Oszacowanie częstości stosowania poszczególnych metod leczenia 1. linii CLL w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu przyszłym wykonano w oparciu o wyniki badania ankietowego (Rozdział 4.1). Eksperti kliniczni określili jakie metody leczenia są obecnie stosowane (scenariusz istniejący) oraz będą stosowane (scenariusz nowy) w 1. linii chorych z CLL, którzy nie otrzymują fludarabiny w pełnej dawce. Na podstawie średniej ważonej z udziałów poszczególnych metod leczenia wybrano najczęściej wskazywane przez klinicystów schematy leczenia. Następnie udziały wybranych schematów skorygowano proporcjonalnie w taki sposób, aby ich suma była równa 100%. W poniższej tabeli przedstawiono najczęstsze metody leczenia 1. linii stosowane w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

Tabela 21. Najczęściej stosowane metody leczenia 1. linii CLL w Polsce w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym.

Schemat leczenia	Scenariusz aktualny		Scenariusz nowy	
	Średnia ważona	Korekta	Średnia ważona	Korekta
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Grupa krwi	Grupa AB0	Grupa Rh	Grupa AB0Rh	Grupa AB0Rh
1								

2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

[Redacted text block]

[Redacted text block]

№	Imię i nazwisko	Wiek	Płeć	Grupa krwi	Grupa AB0	Grupa Rh	Grupa AB0Rh	Grupa AB0Rh
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								

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

### 1.1.9 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Wyróżnione w modelu kategorie kosztów scharakteryzowano w poniższej tabeli.

Tabela 25. Kategorie kosztów leczenia CLL uwzględnione w modelu BIA.

Kategoria kosztów	Uwzględnione koszty
Obinutuzumab	█
Podanie leku w programie	█
Diagnostyka / monitorowanie w programie	█
Leczenie AEs ≥ 3 stopnia	█
Leczenie 1. linii (leki, podanie leków, ocena skuteczności leczenia)	█

W analizie wpływu na budżet płatnika nie uwzględniono kosztów stanu PFS do rozpoczęcia leczenia 2. linii, kosztów 2. linii oraz BSC, ponieważ wykraczają one poza horyzont czasowy przyjęty w analizie.

Całkowita maksymalna długość leczenia 1. linii uwzględniona w analizie wynosi sześć 28-dniowych cykli leczenia.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Naro-

dowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Komunikatu Centrali NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych i komunikatu:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (*MZ 19/12/2014*);
- Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 74/2014*);
- Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 81/2014*);
- Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (*NFZ 80/2014*);
- Komunikat Centrali NFZ przedstawiający informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do września 2014 r.

Koszty leków stosowanych w chemioterapii obliczano w oparciu o wysokość urzędowych cen zbytu refundowanych preparatów, umieszczonych w wykazie leków refundowanych (*MZ 19/12/2014*) (wariant bez RSS) oraz na podstawie komunikatu Centrali NFZ (dane z okresu styczeń-wrzesień 2014 r.) (wariant z RSS). Zgodnie z treścią ustawy refundacyjnej, obowiązująca w przyjętym horyzoncie analizy (2016-2017), wysokość marży hurtowej wynosi 5% urzędowej ceny zbytu (*Ustawa 2011*).

Wycena punktu rozliczeniowego została oparta na informatorze o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2014, publikowane na stronach internetowych Funduszu. Obowiązująca w 2014 roku cena punktu w przypadku świadczeń szpitalnych, w tym realizowanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł.

W przypadku kosztów świadczeń podania leków w programie lekowym lub w ramach chemioterapii, przyjęto, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazywany jest do rozliczenia, jako jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za 1. osobodzień.

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]



Rzeczywiste zużycie leków oraz odsetki chorych kontynuujących kolejne cykle leczenia zostały zaczerpnięte z modelu centralnego Roche, w którym zawarte są niepublikowane dane z 1. i 2. etapu badania *Goede 2014*. Dokładną charakterystykę modelu centralnego dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono w analizie ekonomicznej.

### 1.1.9.1 Masa ciała i powierzchnia ciała chorego z CLL

Ze względu na sposób dawkowania leków stosowanych w 1. linii leczenia chorych z CLL istotnym parametrem mającym wpływ na zużycie jest średnia masa ciała oraz powierzchnia ciała chorych z CLL.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

### 1.1.9.2 Wycena jednostkowa leków stosowanych w pierwszej linii leczenia

#### 1.1.9.2.1 Obinutuzumab

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu GAZYVARO® we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, w analizie założono realizację leczenia obinutuzumabem w ramach programu lekowego „Obinutuzumab w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono preparaty obinutuzumabu, które będą dostępne w ramach programu lekowego.

Tabela 35. Preparat obinutuzumabu dostępny w ramach programu lekowego.

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Postać farmaceutyczna	Droga podania
GAZYVARO®	25 mg/ml	40 ml	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	dożylnie

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu GAZYVARO® w dostępnej postaci wynosi:

- [Redacted] (GAZYVARO® 25 mg/ml, 1 fiolka 40 ml, zawierająca 1000 mg obinutuzumabu).

Po uwzględnieniu 8% stawki VAT oraz założeniu wysokości limitu finansowania leku GAZYVARO® na poziomie ceny hurtowej brutto, koszt refundacji obinutuzumabu ze strony płatnika publicznego jest równy [Redacted] przy marży hurtowej obowiązującej dla leków finansowanych w ramach programów lekowych w horyzoncie analizy (5%).

Szczegółowe zestawienie poszczególnych cen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Kwota refundacji produktu GAZYVARO® w przypadku umieszczenia w katalogu leków stosowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Zawartość	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa [zł/mg]	Podstawa limitu	Limit [zł]
GAZYVARO	1000 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt jednostkowy miligrama substancji czynnej obinutuzumab z perspektywy płatnika publicznego wynosi [redacted]

[redacted]

### 1.1.9.2.2 Pozostałe leki

Substancje czynne stosowane w schematach chemioterapii 1. linii CLL są finansowane ze środków budżetowych w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii. Koszty obliczano w oparciu o wysokość limitu finansowania refundowanych preparatów, umieszczonych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia zawierającym listę refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 stycznia 2015 roku z katalogu C oraz A1 oraz komunikat NFZ dotyczący kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (NFZ 19/12/2014). W analizie przedstawiono koszty jednostkowe leków w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oszacowano koszty jednost-

kowe (za miligram lub tabletkę) z podstawy limitu każdego preparatu zawierającego określoną substancję czynną. Następnie obliczoną średnią ważoną z tych kosztów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do września 2014 roku (*NFZ 19/12/2014*). Koszty jednostkowe leków w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku (*NFZ 19/12/2014*). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych opakowań leku. Założono, że tak oszacowane koszty jednostkowe odpowiadają cenie leków z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (patrz: Tabela 167). Odmienne założenia przyjęto w przypadku bendamustyny. Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Sytuacja taka nastąpi od 1 stycznia 2015 roku w przypadku bendamustyny. Zgodnie z *MZ 19/12/2014* od stycznia 2015 roku na liście refundacyjnej znajdują się: Bendamustine Accord (EAN 5909991198145) oraz Bendamustine Accord (EAN 5909991198183). Oznacza to, że cena oszacowana na podstawie liczby i wartości zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w okresie 01-09.2014 roku, traktowana w niniejszej analizie dla pozostałych substancji czynnych jako cena z uwzględnieniem RSS w przypadku bendamustyny będzie znacząco zawyżona. W tej sytuacji założono, że w wariancie z uwzględnieniem cen z RSS w przyjętym horyzoncie analizy cena jednostkowa substancji czynnej bendamustyna będzie nie wyższa niż cena oszacowana na podstawie przewidywanego limitu finansowania tj. 8,165 zł/mg (*MZ 19/12/2014*).

Ceny jednostkowe refundowanych preparatów oraz szczegółowe dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w załącznikach (Rozdział 4.2, Rozdział 4.4.).

Zestawienie obliczonych średnich kosztów jednostkowych substancji czynnych w wariancie z RSS oraz bez RSS zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Średni koszt jednostki substancji czynnych stosowanych w chemioterapii 1. linii CLL.

Substancja czynna	Koszt jednostkowy	
	bez RSS	z RSS
chlorambucyl	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.
rytuksymab	12,836 zł/mg	██████████
bendamustyna	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg
cyklofosfamid	0,060 zł/mg	0,064 zł/mg
prednizon	0,059 zł/mg*	0,031 zł/mg
fludarabina	6,359 zł/mg	5,067 zł/mg

\* Pomimo występowania leku w postaci tabletek w analizie uwzględniono koszty jednostkowe za mg substancji czynnej, ponieważ poszczególne opakowania Encorton zawierają tabletki o różnej zawartości prednizonu (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg).

^ cena jednostkowa z RSS ustalona na podstawie danych NFZ dostarczonych przez wnioskodawcę.

Ostatecznie, w analizie przedstawiono wyniki jedynie dla wariantów, w których uwzględniających lub nie uwzględniających RSS dla obinutuzumabu, a jednocześnie zawsze uwzględniających RSS dla pozostałych leków.

### 1.1.9.3 Koszt terapii: obinutuzumab + chlorambucyl (G-Clb)

Obliczenie kosztów terapii opartej na obinutuzumabie w skojarzeniu z chlorambucylem (G-Clb) wykonano w oparciu o badanie III fazy z randomizacją, w którym populację docelową stanowili dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współwystępujących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (Goede 2014). Jest to populacja zgodna z zapisem uzgodnionego programu lekowego (Rozdział 4.2) oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego GAZYVARO® (ChPL GAZYVARO® 2014).

W celu oszacowania kosztów leków w schemacie G-Clb w pierwszej kolejności należało ustalić zużycie leków w czasie terapii (6 cykli po 28 dni). W analizie podstawowej przedstawiono koszty leków skorygowane o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków, wykorzystując dane z badania Goede 2014, które miało na celu porównanie skuteczności obinutuzumabu podawanego z chlorambucylem z dwoma terapiami kontrolnymi: chlorambucylem stosowanym w monoterapii (Clb) i rytuksymabem podawanym w skojarzeniu z chlorambucylem (R-Clb). Analiza została wykonana w dwóch etapach i w dwóch różnych liczebnie kohortach. W pierwszym etapie analizy porównywano terapie skojarzone z monoterapią chlorambucylem, G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb, a w drugim – terapie skojarzone, G-Clb vs R-Clb. W wariantcie podstawowym przyjęto zużycie leków odpowiednie dla 1. etapu z badania Goede 2014 (założenie konserwatywne). W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie obinutuzumabu oraz chlorambucylu z 1. etapu Goede 2014.



Tabela 38. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – 1. etap Goede 2014
Obinutuzumab	1	3 (w 1-2., 8. i 15 dniu)	██████████
	2	1 (w 1. dniu)	██████████
	3	1 (w 1. dniu)	██████████
	4	1 (w 1. dniu)	██████████
	5	1 (w 1. dniu)	██████████
	6	1 (w 1. dniu)	██████████
	łącznie		
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	łącznie		

Cena jednostkowa substancji czynnej chlorambucyl (10,142 zł/tabł. bez uwzględnienie RSS oraz 9,922 zł/mg z uwzględnieniem RSS) została oszacowana na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Natomiast koszt jednostkowy obinutuzumabu równy ██████████ w wariantcie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka, oraz ██████████ w wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowano na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny (Rozdział 1.1.9.2.1). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, zużycia leków w czasie leczenia oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na obinutuzumabie i chlorambucylu. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę 6 cykli leczenia G-Clb.

Tabela 39. Koszt terapii G-Clb – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Obinutuzumab</b>						
Cykl 1, dzień 1 i 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 1, dzień 8						
Cykl 1, dzień 15						
Cykl 2, dzień 1						
Cykl 3, dzień 1						
Cykl 4, dzień 1						
Cykl 5, dzień 1						
Cykl 6, dzień 1						
<b>łącznie</b>						
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 1, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 6, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 6, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
<b>łącznie</b>						

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariancie podstawowym, gdzie zużycie leków zostało zaczerpnięte z niepublikowanych danych z 1. etapu *Goede 2014* łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na obinutuzumabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio [ ] (z RSS) i [ ] (bez RSS).

Dodatkowo w analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe, w przypadku terapii G-Clb zgodnie z *ChPL GAZYVARO® 2014* (wariant dodatkowy 2).

W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie obinutuzumabu oraz chlorambucylu z 2. etapu *Goede 2014*.

Tabela 40. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb: 2. etap *Goede 2014* – wariant dodatkowy 1.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie: 2. etap <i>Goede 2014</i>
Obinutuzumab	1	3 (w 1-2., 8. i 15 dniu)	██████████
	2	1 (w 1. dniu)	██████████
	3	1 (w 1. dniu)	██████████
	4	1 (w 1. dniu)	██████████
	5	1 (w 1. dniu)	██████████
	6	1 (w 1. dniu)	██████████
			<b>łącznie</b>
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
			<b>łącznie</b>

Całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia obliczono analogicznie jak w przypadku zużycia leków z 1. etapu *Goede 2014*. W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii G-Clb oszacowane na podstawie zużycia z 2. etapu *Goede 2014*.

Tabela 41. Koszt terapii G-Clb w wariantcie dodatkowym 1.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Obinutuzumab</b>						
Cykl 1, dzień 1 i 2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cykl 1, dzień 8	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cykl 1, dzień 15	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cykl 2, dzień 1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 3, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	████	████	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b><u>Chlorambucyl</u></b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 1, dzień 15	████	████	████	████	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 2, dzień 15	████	████	████	████	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 3, dzień 15	████	████	████	████	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 4, dzień 15	████	████	████	████	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 5, dzień 15	████	████	████	████	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	████	████	████	████
Cykl 6, dzień 15	████	████	████	████	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W dodatkowym wariantcie 1 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na obinutuzumabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████ (z RSS) i ██████████ (bez RSS).

Wyniki analizy z uwzględnieniem rzeczywistego zużycia z 2. etapu badania *Goede 2014* przedstawiono w Rozdział 1.1.12.5. Należy zaznaczyć, że w wariantcie dodatkowym 1 w porównaniu z warianttem podstawowym analizy zmianie uleganie wyłącznie zużycie i co za tym idzie koszt schematu G-Clb oraz R-Clb. Wynika to z faktu, że w *Goede 2014* w pierwszym etapie analizy porównywano terapie skojarzone z monoterapią chlorambucylem, G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb, a w drugim – terapie skojarzone (G-Clb vs R-Clb).

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie leków w schemacie G-Clb na podstawie dawkowania z ChPL GAZYVARO® 2014.

Tabela 42. Schemat dawkowania G-Clb na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Obinutuzumab	i.v.	6 cykli po 28 dni	1.	1-2.	1 000 mg
				8.	1 000 mg
				15.	1 000 mg
				2-6.	1.
Chlorambucyl	p.o.	6 cykli po 28 dni	1-6.	1.	0,5 mg/kg m.c.
				15.	0,5 mg/kg m.c.

Masę ciała chorego z CLL równą ██████████ zaczerpnięto z NICE 2014, gdzie przytoczono niepublikowane dane dotyczące charakterystyki chorych z badania klinicznego Goede 2014, która z kolei jest zgodna z charakterystyką populacji docelowej w niniejszej analizie. Znając średnią masę ciała chorego z CLL możliwe było oszacowanie planowanego zużycia chlorambucylu w czasie cyklu chemioterapii. Zużycie chlorambucylu w pojedynczym podaniu jest iloczynem średniej masy ciała chorego z CLL i jednokrotnej dawki leku, tj. ██████████. Chlorambucyl jest dostępny w postaci tabletek, z których każda zawiera po 2 mg substancji czynnej założono, że chory będzie otrzymywał wyłącznie całe tabletki. W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie obinutuzumabu oraz chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia.

Tabela 43. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb: ChPL GAZYVARO® 2014– wariant dodatkowy 2.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
Obinutuzumab	1	3 (w 1-2., 8. i 15 dniu)	██████████
	2	1 (w 1. dniu)	██████████
	3	1 (w 1. dniu)	██████████
	4	1 (w 1. dniu)	██████████
	5	1 (w 1. dniu)	██████████
	6	1 (w 1. dniu)	██████████
			<b>łącznie</b>
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	
	<b>łącznie</b>		

Analogicznie jak w przypadku wariantu podstawowego obliczono całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia zgodnie z założeniami przyjętymi w wariantcie dodatkowym 2. W poniższej tabeli przedstawiono koszty terapii G-Clb oszacowane przy planowym zużyciu leków stosowanych w schemacie G-Clb.

Tabela 44. Koszt terapii G-Clb w wariantcie dodatkowym 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Obinutuzumab</b>						
Cykl 1, dzień 1 i 2						
Cykl 1, dzień 8						
Cykl 1, dzień 15						
Cykl 2, dzień 1						
Cykl 3, dzień 1						
Cykl 4, dzień 1						
Cykl 5, dzień 1						
Cykl 6, dzień 1						
		<b>łącznie</b>				
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 1, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 2, dzień 1	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 2, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 3, dzień 1	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 3, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 4, dzień 1	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 4, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 5, dzień 1	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 5, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 6, dzień 1	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
Cykl 6, dzień 15	█	█	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	█	█
<b>łącznie</b>					█	█

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na obinutuzumabie i chlorambucylu wynosi █ oraz █ (bez RSS).

█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█

Tabela 45. Koszt podania leków G-Clb (NFZ 74/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu	9	52 zł	█	█
5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52 zł	█	█
<b>Całkowity koszt podania G-Clb</b>				█

Zakładając realizację leczenia obinutuzumabem w ramach programu lekowego, badania diagnostyczne przy kwalifikacji do programu oraz w trakcie aktywnego leczenia będą finansowane w ramach ryczałtu za diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok). █

Tabela 46. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 74/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [pkt]	Koszt punktu rozliczeniowego	Roczny koszt ryczałtu diagnostycznego
█	█	█	█	█

Tabela 47. Koszty ryczałtu diagnostycznego w czasie trwania terapii G-Clb.

Długość terapii	Roczny koszt ryczałtu diagnostycznego	Całkowity koszt ryczałtu diagnostycznego
█	█	█

Koszt ryczałtu diagnostycznego w czasie terapii G-Clb jest równy 1 291,56 zł.



W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii G-Clb z perspektywy płatnika publicznego z RSS oraz bez RSS.

Tabela 48. Koszty składowe terapii G-Clb (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Obinutuzumab	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Monitorowanie	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████
<b>Wariant dodatkowy 1</b>		
Obinutuzumab	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Monitorowanie	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>#</sup></b>		
Obinutuzumab	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Monitorowanie	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████

\* Zużycie na podstawie 1. etapu *Goede 2014*;

^ Zużycie na podstawie 2. etapu *Goede 2014*;

# Zużycie na podstawie dawkowania z *ChPL GAZYVARO® 2014*.

Całkowite koszty terapii G-Clb w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████  
 ██████████.

#### 1.1.9.4 Koszt terapii: rytuksymab + chlorambucyl (R-Clb)

W analizie podstawowej przedstawiono koszty leków skorygowane o rzeczywiste zużycie planowanych dawek leków z 1. etapu *Goede 2014*, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb: 1. etap badania Goede 2014 – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – 1. etap Goede 2014
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	██████
	2	1 (w 1. dniu)	██████
	3	1 (w 1. dniu)	██████
	4	1 (w 1. dniu)	██████
	5	1 (w 1. dniu)	██████
	6	1 (w 1. dniu)	██████
	<b>łącznie</b>		
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	<b>łącznie</b>		

Ceny jednostkowe substancji czynnych chlorambucyl (10,142 zł/tab. bez uwzględnienia RSS oraz 9,922zł/mg z uwzględnieniem RSS) oraz rytuksymab (12,836 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz ████████ z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na rytuksymabie i chlorambucylu. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę 6 cykli leczenia R-Clb.

Tabela 50. Koszt terapii R-Clb – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	██████
Cykl 2, dzień 1	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	██████
Cykl 3, dzień 1	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	██████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 4, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	12,836 zł/mg	████	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 1, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████ i ██████████.

W analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania z *Goede 2014* (wariant dodatkowy 2).

W poniższej tabeli znajduje rzeczywiste zużycie rytuksymabu oraz chlorambucylu z 2. etapu z badania *Goede 2014*.

Tabela 51. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb: 2. etap badania Goede 2014 – wariant dodatkowy 1.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – 2. etap Goede 2014
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	████████
	2	1 (w 1. dniu)	████████
	3	1 (w 1. dniu)	████████
	4	1 (w 1. dniu)	████████
	5	1 (w 1. dniu)	████████
	6	1 (w 1. dniu)	████████
	Łącznie		
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	Łącznie		

Analogicznie jak w przypadku wariantu podstawowego oszacowano całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia w wariantcie dodatkowym 1.

Tabela 52. Koszt terapii R-Clb w wariantcie dodatkowym 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	████████	████████	12,836 zł/mg	████████	████████	████████
Cykl 2, dzień 1	████████	████████	12,836 zł/mg	████████	████████	████████
Cykl 3, dzień 1	████████	████████	12,836 zł/mg	████████	████████	████████
Cykl 4, dzień 1	████████	████████	12,836 zł/mg	████████	████████	████████
Cykl 5, dzień 1	████████	████████	12,836 zł/mg	████████	████████	████████
Cykl 6, dzień 1	████████	████████	12,836 zł/mg	████████	████████	████████
		Łącznie			████████	████████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 1, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W dodatkowym wariantcie 1 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████ i ██████████ (bez RSS).

Wyniki analizy z uwzględnieniem rzeczywistego zużycia z 2 etapu badania *Goede 2014* przedstawiono w Rozdziale 1.1.12.5. W wariantcie dodatkowym 1 w porównaniu z wariantem podstawowym analizy zmianie uleganie wyłącznie zużycie schematu G-Clb oraz R-Clb. Wynika to z faktu, że w badaniu *Goede 2014* w pierwszym etapie analizy porównywano terapie skojarzone z monoterapią chlorambucylem, G-Clb vs Clb i R-Clb vs Clb, a w drugim – terapie skojarzone, G-Clb vs R-Clb.

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie leków w schemacie R-Clb na podstawie schematu dawkowania z *Goede 2014*.

Tabela 53. Schemat dawkowania R-Clb na podstawie *Goede 2014*.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Rytuksymab	i.v.	6 cykli po 28 dni	1.	1	375 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1.	500 mg/m <sup>2</sup>

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Chlorambucyl	p.o.	6 cykli po 28 dni	1-6.	1.	0,5 mg/kg m.c.
				15.	0,5 mg/kg m.c.

Założono, że średnia powierzchni ciała chorego z CLL wynosi [REDACTED] (Rozdział 1.1.9.1.). Iloczyn średniej powierzchni ciała chorego z CLL oraz planowej dawki leku stanowi zużycie rytuksymabu w czasie pojedynczego podania, przykładowo w 1. cyklu leczenia wynosi [REDACTED]. Na podstawie badania *Goede 2014* w analizie przyjęto, że średnia masa ciała chorego z CLL wynosi [REDACTED]. By oszacować całkowite planowe zużycie chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia należało w pierwszej kolejności obliczyć jednorazową ilość leku jaką przyjmuje chory, będącą iloczynem średniej masy ciała chorego z CLL oraz dawki leku w czasie podania. Następnie znając liczbę podań w czasie cyklu oraz liczbę wszystkich cykli oszacowano całkowite zużycie leku. Sposób dawkowania chlorambucylu w schemacie G-Clb oraz R-Clb jest taki sam, a co za tym idzie planowe zużycie leku również jest identyczne. W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie rytuksymabu i chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia.

Tabela 54. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	2	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	3	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	4	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	5	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
	6	1 (w 1. dniu)	[REDACTED]
		<b>łącznie</b>	
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	[REDACTED]

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	
	<b>łącznie</b>		

Analogicznie jak w przypadku wariantu podstawowego został obliczony całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia w wariantcie dodatkowym 2, przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 55. Koszt terapii R-Clb w wariantcie dodatkowym 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 2, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 3, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 4, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 5, dzień 1			12,836 zł/mg			
Cykl 6, dzień 1			12,836 zł/mg			
		<b>łącznie</b>				
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 1, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 2, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 3, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 4, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 5, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 6, dzień 1			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		
Cykl 6, dzień 15			10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.		

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>łącznie</b>						

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i chlorambucylu wynosi [redacted] i [redacted] (bez RSS).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 56. Koszt podania leków R-Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000175, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52 zł	6	2 184,00 zł

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia R-Clb wynoszą [redacted].

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. [redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 57. Koszt oceny skuteczności terapii R-Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	1	[redacted]

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na rytuksymabie w skojarzeniu z chlorambucylem wynosi [redacted].

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii R-Clb z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 58. Koszty składowe terapii R-Clb (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia
-----------------	----------------------



	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Rytuksymab	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████
<b>Wariant dodatkowy 1<sup>^</sup></b>		
Rytuksymab	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>#</sup></b>		
Rytuksymab	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████

\* Zużycie na podstawie 1. etapu *Goede 2014*;

<sup>^</sup> Zużycie na podstawie 2. etapu *Goede 2014*;

<sup>#</sup> Zużycie planowe na podstawie dawkowania z *Goede 2014*.

Całkowite koszty terapii R-Clb w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████  
 ██████████

### 1.1.9.5 Koszt monoterapii chlorambucylem

W analizie podstawowej zużycie chlorambucylu w ciągu sześciu 28-dniowych cykli leczenia zostało zaczerpnięte z badania *Goede 2014*. W pierwszym etapie badania *Goede 2014* porównywano terapie skojarzone (G-Clb oraz R-Clb) z monoterapią chlorambucylem (Clb). W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste zużycie chlorambucylu z 1. etapu z badania *Goede 2014*.

Tabela 59. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb: 1. etap badania Goede 2014 – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – 1. etap Goede 2014
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	████████████████████
	<b>łącznie</b>		████████████████████

Cena jednostkowa substancji czynnej chlorambucyl (10,142 zł/tab. bez uwzględnienie RSS oraz 9,922 zł/mg z uwzględnieniem RSS) została oszacowana na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt monoterapii chlorambucylem. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę 6 cykli leczenia Clb.

Tabela 60. Koszt terapii Clb – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 1, dzień 15	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 2, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 2, dzień 15	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 3, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 3, dzień 15	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 4, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 4, dzień 15	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 5, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 5, dzień 15	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████
Cykl 6, dzień 1	██████	██████	10,142 zł/tab.	9,922 zł/tab.	██████	██████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Cykl 6, dzień 15	████	████	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt chlorambucylu wynosi odpowiednio ██████████ ██████████.

Ponieważ w wariantcie dodatkowym 1 przyjęto rzeczywiste zużycie leków z 2. etapu badania *Goede 2014*, w którym porównywano wyłącznie terapie skojarzone G-Clb i R-Clb, zużycie chlorambucylu oraz jego koszt nie ulegną zmianie w porównaniu z wariantem podstawowym.

Natomiast w wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie chlorambucylu na podstawie schematu dawkowania z *Goede 2014*.

Tabela 61. Schemat dawkowania Clb na podstawie *Goede 2014*.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Chlorambucyl	p.o.	6 cykli po 28 dni	1-6.	1.	0,5 mg/kg m.c.
				15.	0,5 mg/kg m.c.

Planowe zużycie chlorambucylu w czasie pojedynczego podania jest iloczynem masy ciała chorego z CLL (73,68 kg, rozdział 1.1.9.1) oraz jednorazowej dawki leku (0,5 mg/kg m.c.). W czasie 6 cykli leczenia chory otrzymuje 12 pojedynczych dawek leku (2 podania/cykl × 6 cykli). W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie chlorambucylu w czasie 6 cykli leczenia.

Tabela 62. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
Chlorambucyl	1	2 (w 1. i 15. dniu)	██████████
	2	2 (w 1. i 15. dniu)	██████████
	3	2 (w 1. i 15. dniu)	██████████
	4	2 (w 1. i 15. dniu)	██████████
	5	2 (w 1. i 15. dniu)	██████████
	6	2 (w 1. i 15. dniu)	██████████

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Planowane zużycie
łącznie			

Znając rzeczywiste (Tabela 60) oraz planowe (Tabela 62) zużycie chlorambucylu możliwe było oszacowanie względnej intensywności dawki będącej iloczynem rzeczywistego oraz planowego zużycia leku. Względna intensywność dawki chlorambucylu stosowanego w monoterapii oszacowana na podstawie danych z badania *Goede 2014* wynosi [REDACTED]

Analogicznie jak w przypadku zużycia chlorambucylu w analizie podstawowej oszacowano całkowity koszt leków w czasie 6 cykli leczenia w wariantcie dodatkowym 2.

Tabela 63. Koszt terapii Clb w wariantcie dodatkowym 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Planowane zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 1, dzień 15	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 2, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 2, dzień 15	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 3, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 3, dzień 15	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 4, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 4, dzień 15	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 5, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 5, dzień 15	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 6, dzień 1	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 6, dzień 15	[REDACTED]	[REDACTED]	10,142 zł/tabł.	9,922 zł/tabł.	[REDACTED]	[REDACTED]
łącznie					[REDACTED]	[REDACTED]

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 koszt chlorambucylu wynosi [REDACTED] oraz [REDACTED]  
[REDACTED]

Ponieważ chlorambucyl występuje w postaci tabletek, założono, że nie będzie wymagana hospitalizacja chorego przyjmującego lek. W przypadku podania lub wydania pacjentowi leku w postaci tabletek lub kapsułek realizowane jest zazwyczaj świadczenie w trybie ambulatoryjnym. Założono, że wystarczająca będzie jednokrotna wizyta ambulatoryjna w czasie cyklu celem wydania leku, rozliczana z płatnikiem poprzez świadczenie „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń” (NFZ 80/2014). Porada ta może być realizowana przez świadczeniodawcę, który jest ośrodkiem koordynującym lub, który posiada umowę o współpracy z ośrodkiem koordynującym w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Wycenę świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Koszt podania Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000172, porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	3	52 zł	█	█

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia Clb wynoszą 936,00 zł.

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. █

Tabela 65. Koszt oceny skuteczności terapii Clb (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	█	█

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na chlorambucylu wynosi █

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli monoterapii Clb z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 66. Koszty składowe monoterapii Clb (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
Analiza podstawowa*		

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
Chlorambucyl	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>^</sup></b>		
Chlorambucyl	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████

\* zużycie monoterapii Clb w wariantcie podstawowym analizy oraz w wariantcie dodatkowym 1, jest takie samo, ponieważ w etapie 2 badania *Goede 2014* nie przedstawiono rzeczywistego zużycia chlorambucylu w monoterapii;

<sup>^</sup> zużycie na podstawie dawkowania planowego z *Goede 2014*.

Całkowite koszty monoterapii Clb w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████  
 ██████████

### 1.1.9.6 Koszt terapii: rytuksymab + bendamustyna

W analizie podstawowej przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków, ustalone w oparciu o badania kliniczne. Schemat dawkowania terapii opartej na rytuksymabie w skojarzeniu z bendamustyną (RBenda) ustalono na podstawie badań *Fischer 2012* i *Eichhorst 2013*. W poniższej tabeli przedstawiono schemat dawkowania RBenda.

Tabela 67. Schemat dawkowania RBenda na podstawie Fisher 2012 i Eichhorst 2013.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Rytuksymab	i.v.	6 cykli po 28 dni	1.	1	375 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1.	500 mg/m <sup>2</sup>
Bendamustyna	i.v.	6 cykli po 28 dni	1-6.	1 + 2	90 mg/m <sup>2</sup>

Wariant podstawowy analizy uwzględnia rzeczywiste zużycie schematów dawkowania, w związku z tym należało oszacować intensywność dawki leków stosowanych w schemacie RBenda. W przypadku rytuksymabu założono, że rzeczywiste zużycie leku stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną będzie takie samo jak przedstawione w 1. etapie badania *Goede 2014* zużycie rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Zatem oszacowanie kosztu rytuksymabu stosowanego

w skojarzeniu z bendamustyną w analizie podstawowej jest tożsame z kosztem rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem (Tabela 55).

Tabela 68. Rzeczywiste zużycie rytuksymabu w czasie 6 cykli terapii RBenda: Goede 2014, 1. etap – wariant podstawowy.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Rzeczywiste zużycie – 1. etap Goede 2014
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	████████
	2	1 (w 1. dniu)	████████
	3	1 (w 1. dniu)	████████
	4	1 (w 1. dniu)	████████
	5	1 (w 1. dniu)	████████
	6	1 (w 1. dniu)	████████
			<b>łącznie</b>

Aby oszacować rzeczywiste zużycie bendamustyny w pierwszej kolejności należało ustalić planowe zużycie leku wynikające ze schematu dawkowania. Następnie w oparciu o dane z badania klinicznego *Eichhorst 2013* ustalono intensywność dawki leku. Założono, że średnia powierzchnia ciała chorego z CLL wynosi ██████████ (Rozdział 1.1.9.1.). Iloczyn średniej powierzchni ciała chorego z CLL oraz dawki bendamustyny stanowi planowe zużycie bendamustyny w czasie pojedynczego podania, przykładowo w 1 cyklu leczenia wynosi ██████████. Natomiast intensywność dawki bendamustyny oszacowano na podstawie próby *Eichhorst 2013*, której celem była ocena skuteczności leczenia pierwszej linii rytuksymabem w skojarzeniu z bendamustyną w porównaniu z chemioterapią FCR w populacji uprzednio nieleczonych chorych z CLL. Dawka bendamustyny została zredukowana o co najmniej 10% u 31,6% chorych, co jest równoznaczne z tym, że 68,4% chorych otrzymało pełną dawkę leku. Intensywność dawki bendamustyny przyjęto na poziomie 96,84% (= 90% × 31,6% + 100% × 68,4%). Iloczyn intensywności dawki bendamustyny oraz jej planowego zużycia stanowi rzeczywiste zużycie leku, przyjęte do oszacowania kosztu leczenia w analizie podstawowej.

Tabela 69. Rzeczywiste zużycie bendamustyny w czasie 6 cykli terapii RBenda – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
Bendamustyna	1	1 (w 1-2 dniu)	████████	96,84%	████████
	2	1 (w 1-2 dniu)	████████	96,84%	████████
	3	1 (w 1-2 dniu)	████████	96,84%	████████

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
	4	1 (w 1-2 dniu)	██████	96,84%	██████
	5	1 (w 1-2 dniu)	██████	96,84%	██████
	6	1 (w 1-2 dniu)	██████	96,84%	██████
	<b>łącznie</b>		██████	-	██████

Ceny jednostkowe substancji czynnych bendamustyna (8,165 zł/mg zarówno z RSS i bez RSS) oraz rytuksymab (12,836 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz ██████ z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Sposób oszacowania cen jednostkowych bendamustyny i rytuksymabu w wariantach z RSS oraz bez RSS został opisany w rozdziale 1.1.9.2.2. Założono, że odsetki chorych kontynuujących terapię skojarzoną bendamustyna + rytuksymab odpowiadają odsetkom chorych otrzymujących kolejne cykle leczenia opartego na rytuksymabie i chlorambucylu (Tabela 168). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, rzeczywistego zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na bendamustynie i rytuksymabie w analizie podstawowej.

Tabela 70. Koszt terapii RBenda - analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]		
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	
<b>Rytuksymab</b>							
Cykl 1, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	
Cykl 2, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	
Cykl 3, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	
Cykl 4, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	
Cykl 5, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	
Cykl 6, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████	
<b>łącznie</b>						██████	██████
<b>Bendamustyna</b>							
Cykl 1, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 2, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 3, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	



Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Cykl 4, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i bendamustynie wynosi odpowiednio ██████████

Dodatkowo w analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania z *Fisher 2012* i *Eichhorst 2013* (wariant dodatkowy 2).

W wariantcie dodatkowym 1 w porównaniu z wariantem podstawowym analizy w przypadku schematu bendamustyna + rytuksymab, zmianie ulegnie wyłącznie zużycie rytuksymabu. Założono, analogicznie jak w wariantcie podstawowym, że zużycie rytuksymabu w wariantcie dodatkowym 1 będzie takie samo jak przedstawione w 2. etapie badania *Goede 2014* zużycie rytuksymabu w skojarzeniu z chlorambucylem. Natomiast zużycie rzeczywiste oraz koszt bendamustyny w wariantcie podstawowym oraz w wariantcie dodatkowym 1 pozostanie na tym samym poziomie. W poniższej tabeli przedstawiono planowe zużycie oraz koszt terapii skojarzonej bendamustyny z rytuksymabem w czasie 6 cykli leczenia w wariantcie dodatkowym 1.

Tabela 71. Koszt terapii RBenda - analiza dodatkowa 1.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>łącznie</b>						
<b>Bendamustyna</b>						
Cykl 1, dzień 1-2			8,165 zł/mg	8,165 zł/mg		
Cykl 2, dzień 1-2			8,165 zł/mg	8,165 zł/mg		
Cykl 3, dzień 1-2			8,165 zł/mg	8,165 zł/mg		
Cykl 4, dzień 1-2			8,165 zł/mg	8,165 zł/mg		
Cykl 5, dzień 1-2			8,165 zł/mg	8,165 zł/mg		
Cykl 6, dzień 1-2			8,165 zł/mg	8,165 zł/mg		
<b>łącznie</b>						

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie dodatkowej 1 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie i bendamustynie wynosi odpowiednio [redacted].

W kolejnym wariantcie analizy (wariant dodatkowy 2) założono planowe zużycie leków w schemacie RBenda na podstawie dawkowania przyjętego z badań klinicznych *Fisher 2012* i *Eichhorst 2013*, które zostało przedstawione w Tabeli 67. Aby oszacować rzeczywiste zużycie bendamustyny, należało wcześniej obliczyć dawkę planową tego leku, co zostało opisane powyżej (Tabela 51). W analogiczny sposób wyznaczono planową dawkę rytuksymabu. Koszt leków w czasie 6 cykli leczenia jest równy iloczynowi zużycia leków, kosztów jednostkowych substancji czynnych oraz odsetek chorych otrzymujących kolejne cykle terapii.

Tabela 72. Koszt terapii RBenda – analiza dodatkowa 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie planowe	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1				12,836 zł/mg		
Cykl 2, dzień 1				12,836 zł/mg		
Cykl 3, dzień 1				12,836 zł/mg		
Cykl 4, dzień 1				12,836 zł/mg		
Cykl 5, dzień 1				12,836 zł/mg		

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie planowe	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]		
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	
Cykl 6, dzień 1	█	█	█	12,836 zł/mg	█	█	
<b>łącznie</b>						█	█
<b>Bendamustyna</b>							
Cykl 1, dzień 1-2	█	█	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	█	█	
Cykl 2, dzień 1-2	█	█	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	█	█	
Cykl 3, dzień 1-2	█	█	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	█	█	
Cykl 4, dzień 1-2	█	█	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	█	█	
Cykl 5, dzień 1-2	█	█	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	█	█	
Cykl 6, dzień 1-2	█	█	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	█	█	
<b>łącznie</b>						█	█

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 koszt leków stosowanych w schemacie opartym na bendamustynie i rytuksymabie wynosi █ i █

Rytuksymab podawany jest w postaci wlewu dożylnego w 1. dniu każdego cyklu, a bendamustyna w 1. i 2. dniu każdego cyklu. Należność za świadczenie „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” określa się przyjmując, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za jeden osobodzień (*NFZ 80/2014*). Zatem w czasie chemioterapii wymagane jest 6 pełnych „hospitalizacji hematologicznych u dorosłych/zakwaterowanie” celem podania dożylnego rytuksymabu oraz bendamustyny. Wycena świadczenia w pierwszych trzech dniach hospitalizacji wynosi 12 punktów za osobodzień (*NFZ 80/2014*). Chory przebywa w szpitalu nieprzerwanie przez 2 pierwsze dni cyklu, po czym zostaje wypisany i ponownie stawia się w szpitalu dopiero w 1. dniu kolejnego cyklu (analogicznie jak w 1. cyklu na 2 dni). Każdy kolejny ciągły pobyt chorego w szpitalu celem podania leków traktowany jest jako odrębne świadczenie.

Tabela 73. Koszt podania RBenda (*NFZ 80/2014*).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12*	52 zł	█	█

\* w 1., 2., i 3. osobodniu. Od 4 osobodnia wartość punktowa wynosi 11 punktów;

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia RBenda wynoszą [REDACTED]

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. [REDACTED]

Tabela 74. Koszt oceny skuteczności terapii RBenda (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	█	[REDACTED]

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na rytuksymabie w skojarzeniu z bendamustyną wynosi [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii RBenda z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 75. Koszty składowe terapii RBenda (6 cykli).

Składowe kosztu	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]
Bendamustyna	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Ocena skuteczności	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>łącznie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant dodatkowy 1<sup>^</sup></b>		
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]
Bendamustyna	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Ocena skuteczności	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>łącznie</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>#</sup></b>		
Rytuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
Bendamustyna	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████

\* zużycie rzeczywiste na podstawie *Goede 2014, 1. etap* (rytuksymab) i *Eichhorst 2013* (bendamustyna)

^ zużycie na podstawie *Goede 2014, 2. etap* (rytuksymab) i *Eichhorst 2013* (bendamustyna)

# zużycie na podstawie dawkowania planowego z *Fisher 2012, Eichhorst 2013*.

Całkowite koszty terapii RBenda w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████  
 ██████████

### 1.1.9.7 Koszt monoterapii bendamustyną

W analizie podstawowej przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków, ustalone w oparciu o badania kliniczne. Schemat dawkowania monoterapii z bendamustyną ustalono na podstawie badania *Knauf 2009*. Dawkowanie w badaniu *Knauf 2009* jest tożsame ze schematem dawkowania i sposobem podania zawartym w *ChPL Levact 2011*. Celem badania *Knauf 2009* była ocena skuteczności monoterapii bendamustyną (n = 162) w porównaniu z monoterapią chlorambucylem (n = 157) w populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie monoterapii bendamustyną.

Tabela 76. Schemat dawkowania bendamustyny na podstawie *Knauf 2009* oraz *ChPL Levact 2011*.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Bendamustyna	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1-6.	1 + 2	100 mg/m <sup>2</sup>

Wariant podstawowy analizy uwzględnia rzeczywiste zużycie schematów dawkowania, w związku z tym należało oszacować intensywność dawki bendamustyny. W pierwszej kolejności obliczono planowe zużycie leku, będące iloczynem średniej powierzchni ciała chorego z CLL (██████████) oraz jednorazowej dawki. Następnie należało uwzględnić intensywność dawki bendamustyny. Założono, że intensywność bendamustyny w monoterapii będzie odpowiadała intensywności dawki bendamustyny stosowanej w terapii skojarzonej z rytuksymabem (96,84%), oszacowanej na podstawie badania *Eichhorst 2013* (Rozdział 1.1.9.6.).

Tabela 77. Rzeczywiste zużycie bendamustyny w czasie 6 cykli terapii – analiza podstawowa.

Cykl	Dawka	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
1	100 mg/m <sup>2</sup>	1 (1 + 2 dzień)	██████	96,84%	██████
2	100 mg/m <sup>2</sup>	1 (1 + 2 dzień)	██████	96,84%	██████
3	100 mg/m <sup>2</sup>	1 (1 + 2 dzień)	██████	96,84%	██████
4	100 mg/m <sup>2</sup>	1 (1 + 2 dzień)	██████	96,84%	██████
5	100 mg/m <sup>2</sup>	1 (1 + 2 dzień)	██████	96,84%	██████
6	100 mg/m <sup>2</sup>	1 (1 + 2 dzień)	██████	96,84%	██████
Łącznie			██████	-	██████

Ceny jednostkowe substancji czynnej bendamustyna (8,165 zł/mg zarówno z RSS i bez RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Założono, że odsetki chorych kontynuujących terapię skojarzoną bendamustyna + rytuksymab odpowiadają odsetkom chorych otrzymujących kolejne cykle leczenia opartego wyłącznie na bendamustynie (Tabela 168). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, rzeczywistego zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na bendamustynie w analizie podstawowej.

Tabela 78. Koszt terapii bendamustyną - analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie rzeczywiste	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]		
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	
<b>Bendamustyna</b>							
Cykl 1, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 2, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 3, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 4, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 5, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Cykl 6, dzień 1-2	██████	██████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	██████	██████	
Łącznie						██████	██████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania Goede 2014 przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej koszt leku wynosi ████████ (z RSS oraz bez RSS).

W analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania z *Knauf 2009* (wariant dodatkowy 2).

W przypadku monoterapii bendamustyną założenia wariantu dodatkowego 1 w porównaniu z wariantem podstawowym nie ulegną zmianie. Wariant dodatkowy 1 został oparty na zużyciu leków z 2. etapu badania *Goede 2014*, w którym porównywano wyłącznie terapie skojarzone G-Clb i R-Clb.

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie bendamustyny na podstawie schematu dawkowania z *Knauf 2009*. Aby oszacować rzeczywiste zużycie bendamustyny, należało wcześniej obliczyć dawkę planową tego leku, co zostało opisane powyżej (Tabela 77). Koszt leków w czasie 6 cykli leczenia jest równy iloczynowi zużycia leków, kosztów jednostkowych substancji czynnych oraz odsetka chorych otrzymujących kolejne cykle terapii.

Tabela 79. Koszt terapii bendamustyną – analiza dodatkowa 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie planowe	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]		
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	
<b>Bendamustyna</b>							
Cykl 1, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████	
Cykl 2, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████	
Cykl 3, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████	
Cykl 4, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████	
Cykl 5, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████	
Cykl 6, dzień 1-2	████	████	8,165 zł/mg	8,165 zł/mg	████	████	
<b>łącznie</b>						████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 koszt leków stosowanych w schemacie opartym na bendamustynie wynosi █████ (z RSS i bez RSS).

Zgodnie z treścią *ChPL Levact 2011* bendamustynę należy podawać we wlewie dożylnym w 1 i 2 dniu cyklu co 4 tygodnie. Należność za świadczenie „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” określa się przyjmując, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za jeden osobodzień (*NFZ 80/2014*). Z tego względu w ciągu 6 cykli chemioterapii wymagane jest 6 „hospitalizacji hematologicznych u doro-

słych/zakwaterowanie” celem podania dożylnego bendamustyny. Wycena świadczenia w pierwszych trzech dniach hospitalizacji wynosi 12 punktów za osobodzień (NFZ 80/2014). Chory przebywa w szpitalu nieprzerwanie przez 2 pierwsze dni cyklu, po czym zostaje wypisany i ponownie stawia się w szpitalu dopiero w 1. dniu kolejnego cyklu (analogicznie jak w 1. cyklu na 2 dni). Każdy kolejny ciągły pobyt chorego w szpitalu celem podania leków traktowany jest jako odrębne świadczenie.

Tabela 80. Koszt podania Benda (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12*	52 zł	■	■

\* w 1., 2., i 3. osobodniu. Od 4 osobodnia wartość punktowa wynosi 11 punktów;

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia bendamustyną wynoszą ■

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. ■

Tabela 81. Koszt oceny skuteczności monoterapii bendamustyną (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	■	■

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na bendamustynie wynosi 1 560,00 zł.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii bendamustyną z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 82. Koszty składowe terapii bendamustyną (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Bendamustyna	■	■
Podanie leków	■	■
Ocena skuteczności	■	■



Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>łącznie</b>	██████████	██████████
<b>Wariant dodatkowy 2</b>		
Bendamustyna	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████
Ocena skuteczności	██████████	██████████
<b>łącznie</b>	██████████	██████████

\* Zużycie rzeczywiste na podstawie *Knauf 2009* i *Eichhorst 2013*, w przypadku monoterapii bendamustyną założenia wariantu podstawowy oraz wariant dodatkowy 1 nie różnią się;

^ Zużycie na podstawie dawkowania planowego z *Fisher 2012*, *ChPL Levact 2011*.

Całkowite koszty monoterapii bendamustyną w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████, a w wariancie z RSS – ██████████.

### 1.1.9.8 Koszt terapii: RCP

Schemat dawkowania terapii trójlekowej rytuksymab, cyklofosfamid i prednizon (RCP) ustalono na podstawie badania ankietowego, mającego na celu zebranie danych o aktualnej praktyce klinicznej w Polsce (Rozdział 4.1).

Tabela 83. Schemat dawkowania RCP na podstawie badania ankietowego.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Rytuksymab	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1.	1	375 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1.	500 mg/m <sup>2</sup>
Cyklofosfamid	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1-6.	1 - 3.	750 mg/m <sup>2</sup>
Prednizon	<i>p.o.</i>	6 cykli po 28 dni	1-6.	1 - 5.	100 mg

Wariant podstawowy analizy uwzględnia rzeczywiste zużycie schematów dawkowania, w związku z tym należało oszacować intensywność dawki leków stosowanych w schemacie RCP. Oszacowanie intensywności dawki oparto na podstawie retrospektywnego badania *Bouvet 2013*. Populację docelową próby *Bouvet 2013* stanowili uprzednio nieleczeni chorzy z CLL (n = 106) będący pod opieką lekarską w latach 2004-2011 we Francji, którzy otrzymywali 1. linię leczenia w postaci terapii trójlekowej fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR). W ramach badania oszacowano wartość względnej intensywności dawek (RDI) leków po 24 tygodniach (6 cykli) leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono wartość RDI w populacji ogólnej z *Bouvet 2013*.

Tabela 84. Względna intensywność dawki FCR z badania Bouvet 2013.

Parametr	Udział w populacji całkowitej (n =106)
RDI > 80%	48,6%
Redukcja dawki rytuksymabu	25,2%
Redukcja dawki fludarabina + cyklofosfamid	15,0%
Redukcja dawki FCR	11,2%

Względna intensywność dawki jest miarą wyrażającą rzeczywiste zużycie leku w stosunku do teoretycznego zużycia wg dawek planowanych, z uwzględnieniem redukcji dawek zleconych leków, opóźnień oraz przerw w stosowaniu chemioterapii. Znając wartości względnej intensywności dawek leków ze schematu FCR możliwe było oszacowanie RDI dla cyklofosfamidu oraz rytuksymabu.

Tabela 85. Intensywność dawki cyklofosfamidu oraz rytuksymabu oszacowana na podstawie badania Bouvet 2013.

Substancja czynna	Intensywność dawki
Cyklofosfamid	76,90%*
Rytuksymab	71,80%*

\* dokładny sposób oszacowania przedstawiono w załączonym pliku Excel.

Cyklofosfamid podawany jest w postaci wlewu dożylnego od 1 do 3 dnia każdego cyklu, natomiast prednizon podawany jest w postaci tabletek od 1 do 5 dni cyklu. Ze względu na wspólny okres przyjmowania tych substancji czynnych (od 1 do 3 dnia), założono, że prawdopodobne jest, że względna intensywność dawki cyklofosfamidu oraz prednizonu jest na tym samym poziomie. Parametr RDI wykorzystano do kalkulacji rzeczywistej ilości leku podanego chorym, zgodnie ze wzorem:

$$\text{Dawka rzeczywista [mg]} = \text{Dawka planowana [mg]} \times \text{RDI},$$

Dawka planowana leków w schemacie RCP stanowi iloczyn pojedynczych dawek leków ustalonych na podstawie opinii polskich ekspertów klinicznych z badania ankietowego oraz średniej powierzchni ciała chorego z CLL (Rozdział 1.1.9.1.).

Tabela 86. Rzeczywiste zużycie schematu RCP w czasie 6 cykl – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	██████	71,80%	██████
	2	1 (w 1. dniu)	██████	71,80%	██████

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste	
	3	1 (w 1. dniu)	████████	71,80%	████████	
	4	1 (w 1. dniu)	████████	71,80%	████████	
	5	1 (w 1. dniu)	████████	71,80%	████████	
	6	1 (w 1. dniu)	████████	71,80%	████████	
	<b>łącznie</b>			████████	-	████████
	Cyklofosfamid	1	dzień 1-3	████████	76,90%	████████
2		dzień 1-3	████████	76,90%	████████	
3		dzień 1-3	████████	76,90%	████████	
4		dzień 1-3	████████	76,90%	████████	
5		dzień 1-3	████████	76,90%	████████	
6		dzień 1-3	████████	76,90%	████████	
<b>łącznie</b>			████████	-	████████	
Prednizon	1	dzień 1-5	████████	76,90%	████████	
	2	dzień 1-5	████████	76,90%	████████	
	3	dzień 1-5	████████	76,90%	████████	
	4	dzień 1-5	████████	76,90%	████████	
	5	dzień 1-5	████████	76,90%	████████	
	6	dzień 1-5	████████	76,90%	████████	
<b>łącznie</b>			████████	-	████████	

Ceny jednostkowe substancji czynnych cyklofosfamid (0,060 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 0,064 zł/mg z uwzględnieniem RSS), prednizon (0,059 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 0,031 zł/mg z uwzględnieniem RSS) oraz rytuksymab (12,836 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Sposób oszacowania cen jednostkowych leków stosowanych w schemacie RCP w wariantach z RSS oraz bez RSS został opisany w rozdziale 1.1.9.2.2. Pomimo, że prednizon występuje w postaci tabletek ze względu na to, że w różnych opakowaniach leku Encorton tabletki zawierają różne zawartości substancji czynnej (od 1 mg do 20 mg) w analizie uwzględniono średni koszt za mg substancji czynnej. Założono, że odsetki chorych kontynuujących terapię trójlekową RCP odpowiadają odsetkom chorych otrzymujących kolejne cykle leczenia oparte go na rytuksymabie i chlorambucylu (Tabela 168). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię,

rzeczywistego zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na rytuksymabie, cyklofosfamidzie oraz prednizonie w analizie podstawowej.

Tabela 87. Koszt terapii RCP – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	10,436 zł/mg	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	10,436 zł/mg	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	10,436 zł/mg	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	10,436 zł/mg	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	10,436 zł/mg	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	10,436 zł/mg	12,836 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Cyklofosfamid</b>						
Cykl 1, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Prednizon</b>						
Cykl 1, dzień 1-5	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-5	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-5	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-5	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-5	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-5	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania Goede 2014 przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt leków w schemacie RCP wynosi odpowiednio [redacted] zł (z RSS) i [redacted] zł (bez RSS).

Dodatkowo w analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania wskazanym przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (wariant dodatkowy2).

W przypadku terapii trójlekowej rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon założenia wariantu dodatkowego 1 w porównaniu z wariantem podstawowym nie ulegną zmianie. Wariant dodatkowy 1 został oparty na zużyciu leków z 2. etapu badania *Goede 2014*, w którym porównywano wyłącznie terapię skojarzone G-Clb i R-Clb.

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie leków ze schematu RCP na podstawie schematu dawkowania ustalonego w oparciu o wyniki badania ankietowego. Aby oszacować rzeczywiste zużycie leków ze schematu RCP, należało wcześniej obliczyć dawkę planową tych substancji czynnych, co zostało opisane powyżej (Tabela 86). Koszt leków w czasie 6 cykli leczenia jest równy iloczynowi zużycia leków, kosztów jednostkowych substancji czynnych oraz odsetków chorych otrzymujących kolejne cykle terapii.

Tabela 88. Koszt terapii RCP – wariant dodatkowy 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12,836 zł/mg	[redacted]	[redacted]
Cykl 2, dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12,836 zł/mg	[redacted]	[redacted]
Cykl 3, dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12,836 zł/mg	[redacted]	[redacted]
Cykl 4, dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12,836 zł/mg	[redacted]	[redacted]
Cykl 5, dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12,836 zł/mg	[redacted]	[redacted]
Cykl 6, dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12,836 zł/mg	[redacted]	[redacted]
<b>łącznie</b>					[redacted]	[redacted]
<b>Cyklofosfamid</b>						
Cykl 1, dzień 1-3	[redacted]	[redacted]	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	[redacted]	[redacted]
Cykl 2, dzień 1-3	[redacted]	[redacted]	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	[redacted]	[redacted]

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Cykl 3, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Prednizon</b>						
Cykl 1, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i prednizonem wynosi ██████████ zł (z RSS) i ██████████ zł (bez RSS).

W czasie terapii trójlekowej RCP rytuksymab oraz cyklofosfamid należy podawać dożylnie, natomiast prednizon chorzy otrzymują w formie tabletek doustnych. Ze względu na dożylną postać farmaceutyczną rytuksymabu i cyklofosfamidu leki te powinny być stosowane pod nadzorem onkologa klinicznego.

Rytuksymab podawany jest pierwszego dnia każdego cyklu, a cyklofosfamid przez 3 kolejne dni (1, 2 i 3 dzień każdego cyklu). Należność za świadczenie „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” określa się przyjmując, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazany jest do rozliczenia jako jeden osobdzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za jeden osobdzień (*NFZ 80/2014*). W ciągu 6 cykli chemioterapii wymagane jest 12 „hospitalizacji hematologicznych u dorosłych/zakwaterowanie” celem podania dożylnego tych substancji czynnych. Chory przebywa w szpitalu nieprzerwanie przez 3 pierwsze dni cyklu, po czym zostaje wypisany i ponownie stawia się w szpitalu dopiero w 1. dniu kolejnego cyklu (na 3 dni). Każdy kolejny ciągły pobyt chorego w szpitalu celem podania leków traktowany jest jako odrębne świadczenie. Wycena świadczenia w pierwszych trzech dniach hospitalizacji

wynosi 12 punktów za osobodzień (NFZ 80/2014). Ze względu na doustny sposób przyjmowania prednizonu założono, że nie są wymagane dodatkowe wizyty związane z podaniem leku, ponieważ zostanie on wydany podczas hospitalizacji w czasie podawania dożylnych leków.

Tabela 89. Koszt podania RCP (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12*	52 zł	█	█

\* w 1., 2., i 3. osobodniu. Od 4 osobodnia wartość punktowa wynosi 11 punktów;

^

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia RCP wynoszą 7 488,00 zł.

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. █

Tabela 90. Koszt oceny skuteczności terapii RCP (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	█	█

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na rytuksymabie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i prednizonem wynosi █ zł.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii RCP z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 91. Koszty składowe terapii RCP (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Rytuksymab	█	█
Cyklofosfamid	█	█
Prednizon	█	█
Podanie leków	█	█

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>^</sup></b>		
Rytuksymab	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████
Prednizon	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████

\* Zużycie rzeczywiste na podstawie badania ankietowego i *Bouvert* 2013, w przypadku terapii RCP założenia wariantu podstawowy oraz wariant dodatkowy 1 nie różnią się;

<sup>^</sup> Zużycie na podstawie dawkowania planowego z badania ankietowego.

Całkowite koszty terapii RCP w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████ zł, a w wariancie z RSS - ██████████ zł.

### 1.1.9.9 Koszt terapii: FCR-lite

Schemat dawkowania terapii trójlekowej rytuksymab, cyklofosfamid i fludarabina w zmniejszonej dawce (FCR-lite) ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wśród polskich ekspertów klinicznych (Rozdział 4.1).

Tabela 92. Schemat dawkowania FCR-lite na podstawie badania ankietowego.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Rytuksymab	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1.	1.	375 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1.	500 mg/m <sup>2</sup>
Cyklofosfamid	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1.	2 - 4	150 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1 - 3	150 mg/m <sup>2</sup>
Fludarabina	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1.	2 - 4	20 mg/m <sup>2</sup>
			2-6.	1 - 3	20 mg/m <sup>2</sup>

Wariant podstawowy analizy uwzględnia rzeczywiste zużycie schematów dawkowania, w związku z tym należało oszacować intensywność dawki leków stosowanych w schemacie FCR-lite. Podobnie jak w przypadku oszacowania intensywności dawki schematu RCP obliczenia zostały oparte na da-



nych z badania *Bouvet 2013*. Intensywność dawek fludarabiny oraz cyklofosfamidu ustalono na poziomie 76,90%, natomiast intensywność dawki rytuksymabu wyniosła 71,80% (Tabela 84). Dawka rzeczywista jest iloczynem wartości intensywności dawki oraz dawki planowej leku. Wszystkie leki w schemacie FCR-lite należy podawać w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorego (█ m<sup>2</sup>, Rozdział 1.1.9.1). Przykładowo dawkę rytuksymabu w pierwszym cyklu leczenia równą █. Dla pozostałych leków wykonano analogiczne obliczenia. Iloczyn powierzchni ciała oraz dawki poszczególnych leków stanowi planową dawkę leku. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania rzeczywistego zużycia leków w schemacie FCR-lite.

Tabela 93. Rzeczywiste zużycie schematu FCR-lite w czasie 6 cykli terapii: badanie ankietowe i Bouvet 2013 – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
Rytuksymab	1	1 (w 1. dniu)	█	71,80%	█
	2	1 (w 1. dniu)	█	71,80%	█
	3	1 (w 1. dniu)	█	71,80%	█
	4	1 (w 1. dniu)	█	71,80%	█
	5	1 (w 1. dniu)	█	71,80%	█
	6	1 (w 1. dniu)	█	71,80%	█
	<b>łącznie</b>				
Cyklofosfamid	1	3 (w dniach 2-4)	█	76,90%	█
	2	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	3	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	4	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	5	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	6	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	<b>łącznie</b>				
Fludarabina	1	3 (w dniach 2-4)	█	76,90%	█
	2	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	3	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	4	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	5	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█
	6	3 (w dniach 1-3)	█	76,90%	█

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
<b>łącznie</b>					██████████

Ceny jednostkowe substancji czynnych cyklofosamid (0,060 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 0,064 zł/mg z uwzględnieniem RSS), fludarabina (6,375 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 5,081 zł/mg z uwzględnieniem RSS) oraz rytuksymab (12,836 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz ██████████ z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Sposób oszacowania cen jednostkowych leków stosowanych w schemacie FCR-lite w wariacie z RSS oraz bez RSS został opisany w rozdziale 1.1.9.2.2. Założono, że odsetki chorych kontynuujących terapię trójlekową FCR-lite odpowiadają odsetkom chorych otrzymujących kolejne cykle leczenia opartego na rytuksymabie i chlorambucylu (Tabela 168). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, rzeczywistego zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na rytuksymabie, cyklofosamidzie oraz fludarabinie w analizie podstawowej.

Tabela 94. Koszt terapii FCR-lite – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████
Cykl 2, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████
Cykl 3, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████
Cykl 4, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████
Cykl 5, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████
Cykl 6, dzień 1	██████	██████	██████	12,836 zł/mg	██████	██████
<b>łącznie</b>					██████	██████
<b>Cyklofosamid</b>						
Cykl 1, dzień 2-4	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 2, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 3, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 4, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Cykl 5, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Fludarabina</b>						
Cykl 1, dzień 2-4	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt leków wynosi odpowiednio █████ zł (z RSS) i █████ zł (bez RSS).

Dodatkowo w analizie przedstawiono koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania wskazanym przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (wariant dodatkowy 2).

W przypadku terapii trójlekowej rytuksymab + cyklofosfamid + fludarabina założenia wariantu dodatkowego 1 w porównaniu z wariantem podstawowym nie ulegną zmianie, ponieważ wariant dodatkowy 1 został oparty na zużyciu leków z 2. etapu badania *Goede 2014*, w którym porównywano wyłącznie terapię skojarzone G-Clb i R-Clb.

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie leków ze schematu FCR-lite na podstawie schematu dawkowania ustalonego w oparciu o wyniki badania ankietowego. Aby oszacować rzeczywiste zużycie leków ze schematu FCR-lite, należało wcześniej obliczyć dawkę planową tych substancji czynnych, co zostało opisane powyżej (Tabela 86). Koszt leków w czasie 6 cykli leczenia jest równy iloczynowi zużycia leków, kosztów jednostkowych substancji czynnych oraz odsetek chorych otrzymujących kolejne cykle terapii.

Tabela 95. Koszt terapii FCR-lite – wariant dodatkowy 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Rytuksymab</b>						
Cykl 1, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1	████	████	████	12,836 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Cyklofosfamid</b>						
Cykl 1, dzień 2-4	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Fludarabina</b>						
Cykl 1, dzień 2-4	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████	5,067 zł/mg	6,359 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania Goede 2014 przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na rytuksymabie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i fludarabiną wynosi ██████ zł (z RSS) i ██████ zł (bez RSS).

W czasie terapii trójlekowej FCR-lite wszystkie leki należy podawać w postaci wlewu dożylnego. Ze względu na dożylną postać farmaceutyczną rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz fludarabiny leki te powinny być stosowane pod nadzorem onkologa klinicznego. Należność za świadczenie „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” określa się przyjmując, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za jeden osobodzień (NFZ 80/2014). W pierwszym cyklu terapii rytuksymab podawany jest w pierwszym dniu leczenia, natomiast cyklofosfamid oraz fludarabina przez 3 kolejne dni licząc od 2 dnia cyklu. Oznacza to, że chory w czasie pierwszego cyklu leczenia musi spędzić 4 dni (czyli 3 osobodni) w szpitalu podczas których otrzyma leki. W kolejnych cyklach sposób dawkowania ulega niewielkiej zmianie. Podawanie wszystkich leków rozpoczyna się w pierwszym dniu cyklu, rytuksymab podawany jest przez 1 dzień, natomiast cyklofosfamid i fludarabina przez 3 kolejne dni. Podsumowując od 2 do 6 cyklu chory będzie przebywał w szpitalu przez 3 kolejne dni co odpowiada 2 osobodniom, w czasie których otrzyma leki (łącznie 10 = 5 cykli × 2 osobodni hospitalizacji). W czasie pierwszego cyklu chory przebywa w szpitalu nieprzerwanie przez 4 pierwsze dni cyklu (3 osobodni), po czym zostaje wypisany i ponownie stawia się w szpitalu dopiero w 1. dniu kolejnego cyklu (na 3 kolejne dni [2 osobodni] w cyklach 2-6). Każdy kolejny ciągły pobyt chorego w szpitalu celem podania leków traktowany jest jako odrębne świadczenie. Wycena świadczenia w pierwszych trzech dniach hospitalizacji wynosi 12 punktów za osobodzień, natomiast w czwartym dniu hospitalizacji – 11 punktów (NFZ 80/2014).

Tabela 96. Koszt podania FCR-lite (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	13 (1., 2. i 3. dzień)	52 zł	■	■
	11 (od 4. dnia)	52 zł	■	■

\*  $((0,5 \text{ osobodni} \times 12 \text{ pkt (wycena w 1 dni hospitalizacji)}) + 2 \text{ osobodni} \times 12 \text{ pkt (wycena w 2. i 3. dniu hospitalizacji)}) + 0,5 \text{ osobodni} \times 11 \text{ pkt (wycena od 4. dnia hospitalizacji)} + \{5 \times [(0,5 + 1 + 0,5 \text{ osobodni}) \times 12 \text{ pkt}]\}$ .

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia FCR-lite wynoszą ■ zł.

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. ■

■

Tabela 97. Koszt oceny skuteczności terapii FCR-lite (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	█	█ zł

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na rytuksymabie w skojarzeniu z cyklofosfamidem i prednizonem wynosi █ zł.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii FCR-lite z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 98. Koszty składowe terapii FCR-lite (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Rytuksymab	█	█
Cyklofosfamid	█	█
Fludarabina	█	█
Podanie leków	█	█
Ocena skuteczności	█	█
<b>łącznie</b>	█	█
<b>Wariant dodatkowy 2^</b>		
Rytuksymab	█	█
Cyklofosfamid	█	█
Fludarabina	█	█
Podanie leków	█	█
Ocena skuteczności	█	█
<b>łącznie</b>	█	█

\* zużycie rzeczywiste na podstawie badania ankietowego i *Bouvert 2013*, w przypadku terapii RCP założenia wariantu podstawowy oraz wariant dodatkowy 1 nie różnią się;

^ zużycie na podstawie dawkowania planowego z badania ankietowego.

Całkowite koszty terapii FCR-lite w analizie podstawowej bez RSS wynoszą █ zł, a w wariacie z RSS - █ zł.

### 1.1.9.10 Koszt terapii: cyklofosfamid + prednizon

Schemat dawkowania terapii skojarzonej cyklofosfamid + prednizon (CP) ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wśród polskich ekspertów klinicznych (Rozdział 4.1).

Tabela 99. Schemat dawkowania CP na podstawie badania ankietowego.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Cyklofosfamid	<i>i.v.</i>	6 cykli po 28 dni	1-6	1-3	250 mg/m <sup>2</sup>
Prednizon	<i>p.o.</i>	6 cykli po 28 dni	1-6.	1-5.	100 mg

Wariant podstawowy analizy uwzględnia rzeczywiste zużycie schematów dawkowania, w związku z tym należało oszacować intensywność dawki leków stosowanych w schemacie CP. Podobnie jak w przypadku oszacowania intensywności dawki schematów RCP oraz FCR-lite obliczenia zostały oparte na danych z badania *Bouvet 2013*. Intensywność dawek cyklofosfamidu ustalono na poziomie 76,90% (Tabela 84). Konsekwentnie, jak w przypadku terapii RCP założono, że intensywność dawki cyklofosfamidu i prednizonu jest na tym samym poziomie. Dawka rzeczywista jest iloczynem wartości intensywności dawki oraz dawki planowej leku. Cyklofosfamid należy podawać w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorego (■ m<sup>2</sup>, Rozdział 1.1.9.1). Przykładowo planową dawkę cyklofosfamidu w pierwszym cyklu leczenia równą 1 387,5 mg, obliczono  $\approx 250 \text{ mg/m}^2 \times \text{■ m}^2 \times 3 \text{ podania}$ . Pojedyncza dawka prednizonu jest równa 100 mg, w czasie jednego cyklu chory otrzymuje lek przez 5 kolejnych dni, co oznacza, że planowe zużycie wynosi 500 mg/cykl (= 100 mg × 5 podań/cykl). Ponieważ dawka cyklofosfamidu oraz prednizonu stosowanych w leczeniu skojarzonym, są takie same jak w schemacie trójlekowym z rytuksymabem (RCP), również rzeczywiste zużycie cyklofosfamidu i prednizonu w obydwu schematach leczenia są równe. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania rzeczywistego zużycia leków w schemacie CP.

Tabela 100. Rzeczywiste zużycie schematu CP – analiza podstawowa.

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
Cyklofosfamid	1	dzień 1-3	■	76,90%	■
	2	dzień 1-3	■	76,90%	■
	3	dzień 1-3	■	76,90%	■
	4	dzień 1-3	■	76,90%	■
	5	dzień 1-3	■	76,90%	■

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste	
Prednizon	6	dzień 1-3	██████	76,90%	██████	
	<b>łącznie</b>					██████
	1	dzień 1-5	██████	76,90%	██████	
	2	dzień 1-5	██████	76,90%	██████	
	3	dzień 1-5	██████	76,90%	██████	
	4	dzień 1-5	██████	76,90%	██████	
	5	dzień 1-5	██████	76,90%	██████	
	6	dzień 1-5	██████	76,90%	██████	
<b>łącznie</b>					██████	

Ceny jednostkowe substancji czynnych cyklofosfamid (0,060 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 0,064 zł/mg z uwzględnieniem RSS), oraz prednizonu (0,059 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 0,031 zł/mg z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Sposób oszacowania cen jednostkowych leków stosowanych w schemacie CP w wariacie z RSS oraz bez RSS został opisany w rozdziale 1.1.9.2.2. Podobnie jak w przypadku terapii RCP, założono, że odsetki chorych kontynuujących terapię CP odpowiadają odsetkom chorych otrzymujących kolejne cykle leczenia opartego na rytuksymabie i chlorambucylu (Tabela 168). Iloczyn odsetka chorych kontynuujących terapię, rzeczywistego zużycia leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na cyklofosfamidzie oraz prednizonie w analizie podstawowej. Ponieważ w oszacowaniu kosztów terapii RCP i CP przyjęto te same założenia, koszt leków cyklofosfamid i prednizon w obydwu schematach w analizie podstawowej jest równy.

Tabela 101. Koszt terapii CP – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Cyklofosfamid</b>						
Cykl 1, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 2, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 3, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 4, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████
Cykl 5, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████



Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]		
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	
Cykl 6, dzień 1-3	██████	██████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	██████	██████	
<b>łącznie</b>						██████	██████
<b>Prednizon</b>							
Cykl 1, dzień 1-5	0,9870	384,5 mg	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	11,58	22,48	
Cykl 2, dzień 1-5	0,9610	384,5 mg	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	11,28	21,89	
Cykl 3, dzień 1-5	0,9440	384,5 mg	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	11,08	21,50	
Cykl 4, dzień 1-5	0,9230	384,5 mg	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	10,83	21,02	
Cykl 5, dzień 1-5	0,9100	384,5 mg	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	10,68	20,73	
Cykl 6, dzień 1-5	0,8930	384,5 mg	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	10,48	20,34	
<b>łącznie</b>						<b>65,93</b>	<b>127,96</b>

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt leków wynosi odpowiednio ██████ zł (z RSS) i ██████ zł (bez RSS).

W analizie przedstawiono również koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania wskazanym przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (wariant dodatkowy 2).

W przypadku terapii cyklofosfamid + prednizon założenia wariantu dodatkowego 1 w porównaniu z wariantem podstawowym nie ulegną zmianie. Wariant dodatkowy 1 został oparty na zużyciu leków z 2. etapu badania *Goede 2014*, w którym porównywano wyłącznie terapię skojarzone G-Clb i R-Clb.

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie leków ze schematu CP na podstawie schematu dawkowania ustalonego w oparciu o wyniki badania ankietowego. Aby oszacować rzeczywiste zużycie leków ze schematu CP, należało wcześniej obliczyć dawkę planową tych substancji czynnych, co zostało opisane powyżej (Tabela 86). Koszt leków w czasie 6 cykli leczenia jest równy iloczynowi zużycia leków, kosztów jednostkowych substancji czynnych oraz odsetków chorych otrzymujących kolejne cykle terapii. W oszacowaniu kosztów terapii RCP i CP przyjęto te same założenia, koszt leków cyklofosfamid i prednizon w obydwu schematach w analizie dodatkowej 2 są równe.

Tabela 102. Koszt terapii CP – wariant dodatkowy 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię*	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Cyklofosfamid</b>						
Cykl 1, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-3	████	████████	0,064 zł/mg	0,060 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████
<b>Prednizon</b>						
Cykl 1, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 2, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 3, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 4, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 5, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
Cykl 6, dzień 1-5	████	████████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
<b>łącznie</b>					████	████

\* na podstawie niepublikowanych danych z badania Goede 2014 przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na cyklofosfamidzie i prednizonie wynosi █████ zł (z RSS) oraz █████ zł (bez RSS).

W czasie terapii CP - cyklofosfamid należy podawać dożylnie, natomiast prednizon chorzy otrzymują w formie tabletek doustnych. Ze względu na dożylną postać farmaceutyczną cyklofosfamidu lek ten powinien być stosowany pod nadzorem onkologa klinicznego. Należność za świadczenie „hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie” określa się przyjmując, że dzień przyjęcia do leczenia oraz dzień jego zakończenia wykazany jest do rozliczenia jako jeden osobodzień, a wartość punktowa tego osobodnia jest określona na poziomie wyceny punktowej za jeden osobodzień (NFZ 80/2014). Ponieważ cyklofosfamid podawany jest przez 3 kolejne dni (1, 2 i 3 dzień, co odpowiada 2 osobodniom hospitalizacji) każdego cyklu koszt podania leków oszacowano przy założeniu, że w ciągu 6 cykli chemioterapii wymagane jest 12 „hospitalizacji hematologicznych u dorosłych/zakwaterowanie” celem podania dożylnego leku. Chory przebywa w szpitalu nieprzerwanie

przez 3 pierwsze dni cyklu (2 osobodnie), po czym zostaje wypisany i ponownie stawia się w szpitalu dopiero w 1. dniu kolejnego cyklu (na 3 dni). Każdy kolejny ciągły pobyt chorego w szpitalu celem podania leków traktowany jest jako odrębne świadczenie. Wycena świadczenia w pierwszych trzech dniach hospitalizacji wynosi 12 punktów za osobodzień (NFZ 80/2014).

Ze względu na doustny sposób przyjmowania prednizonu nie są wymagane dodatkowe wizyty związane z podaniem leku, ponieważ zostanie on wydany podczas hospitalizacji w czasie podawania cyklofosfamidu.

Tabela 103. Koszt podania CP (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12*	52 zł	■	■

\* w 1., 2. i 3. osobodniu. Od 4 osobodnia wartość punktowa wynosi 11 punktów;

^ w każdym cyklu chory zostaje przyjęty do szpitala w 1. dniu cyklu (rozliczane jako 0,5 osobodnia), a leczenie zostaje zakończone w 3. dniu cyklu (rozliczane jako 0,5 osobodnia). W czasie terapii rozliczane jest łącznie 12 świadczeń = (0,5 + 1.0 + 0,5 osobodni) × 6 cykli.

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia CP wynoszą ■ zł.

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. ■

Tabela 104. Koszt oceny skuteczności terapii CP (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	■	■

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na cyklofosfamidzie w skojarzeniu z prednizonem wynosi ■ zł.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii CP z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Tabela 105. Koszty składowe terapii CP (6 cykli).

Składowe koszty	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Cyklofosfamid	██████	██████
Prednizon	██████	██████
Podanie leków	██████	██████
Ocena skuteczności	██████	██████
<b>łącznie</b>	██████	██████
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>^</sup></b>		
Cyklofosfamid	██████	██████
Prednizon	██████	██████
Podanie leków	██████	██████
Ocena skuteczności	██████	██████
<b>łącznie</b>	██████	██████

\* zużycie rzeczywiste na podstawie badania ankietowego i *Bouvert 2013*, w przypadku terapii CP założenia wariantu podstawowy oraz wariant dodatkowy 1 nie różnią się;

<sup>^</sup> zużycie na podstawie dawkowania planowego z badania ankietowego.

Całkowite koszty terapii CP w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████ zł, a w wariacie z RSS – ██████ zł.

### 1.1.9.11 Koszt terapii: chlorambucyl + prednizon

Schemat dawkowania terapii skojarzonej chlorambucyl + prednizon (ClbP) ustalono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy wśród polskich ekspertów klinicznych (Rozdział 4.1).

Tabela 106. Schemat dawkowania ClbP na podstawie badania ankietowego.

Substancja czynna	Droga podania	Czas leczenia	Cykl	Dzień leczenia	Dawka
Chlorambucyl	<i>p.o.</i>	6 cykli po 28 dni	1 - 6	1 – 5/7*	12 mg/m <sup>2</sup>
Prednizon	<i>p.o.</i>	6 cykli po 28 dni	1 - 6	1 – 5/7*	1 mg/kg m.c.

Wariant podstawowy analizy uwzględnia rzeczywiste zużycie schematów dawkowania, w związku z tym należało oszacować intensywność dawki leków stosowanych w schemacie ClbP. Założono, że intensywność dawki ClbP będzie odpowiadała intensywności dawki chlorambucylu w monoterapii tj.

█%, oszacowanej na podstawie danych z próby *Goede 2014*. Chlorambucyl należy podawać w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorego. Średnie powierzchnia ciała chorego z CLL została oszacowana na █ m<sup>2</sup> (Rozdział 1.1.9.1). Przykładowo planową dawkę chlorambucylu w pierwszym cyklu leczenia równą 444,0 mg, obliczono  $\approx 12 \text{ mg/m}^2 \times \text{█ m}^2 \times 5 \text{ podań} \times (28 \text{ dni} / 7 \text{ dni})$ . Chlorambucyl jest dostępny w postaci tabletek, z których każda zawiera po 2 mg substancji czynnej założono, że chory będzie otrzymywał wyłącznie całe tabletki.

Dawkę prednizonu należy oszacować w przeliczeniu na średnią masę ciała chorego z CLL. Masę ciała chorego z CLL równą █ kg przyjętą w niniejszej analizie zaczerpnięto z *NICE 2014*, gdzie przytoczono niepublikowane dane dotyczące charakterystyki chorych z badania klinicznego *Goede 2014*. Znając średnią masę ciała chorego z CLL możliwe było oszacowanie planowanego zużycia prednizonu w czasie cyklu chemioterapii ( $\text{█ kg} \times 1 \text{ mg/kg m.c.} \times 5 \text{ podań} \times (28 \text{ dni} / 7 \text{ dni}) = \text{█ mg}$ ). Prednizon również występuje w postaci tabletek, jednakże ze względu na to, że w różnych opakowaniach leku Encorton tabletki zawierają różne zawartości substancji czynnej (od 1 mg do 20 mg) w analizie uwzględniono średni koszt za mg substancji czynnej. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania rzeczywistego zużycia leków w schemacie ClbP.

*Tabela 107. Rzeczywiste zużycie schematu ClbP w czasie 6 cykli terapii (na podstawie badania ankietowego i Goede 2014) – analiza podstawowa.*

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
Chlorambucyl	1	20 (1-5/7)	█	█	█
	2	20 (1-5/7)	█	█	█
	3	20 (1-5/7)	█	█	█
	4	20 (1-5/7)	█	█	█
	5	20 (1-5/7)	█	█	█
	6	20 (1-5/7)	█	█	█
<b>łącznie</b>					█
Prednizon	1	20 (1-5/7)	█	█	█
	2	20 (1-5/7)	█	█	█
	3	20 (1-5/7)	█	█	█
	4	20 (1-5/7)	█	█	█
	5	20 (1-5/7)	█	█	█
	6	20 (1-5/7)	█	█	█

Substancja czynna	Cykl	Liczba podań	Dawkowanie planowe	Intensywność dawki	Dawkowanie rzeczywiste
<b>łącznie</b>					[REDACTED]

Ceny jednostkowe substancji czynnych chlorambucylu (10,142 zł/tab. bez uwzględnienia RSS oraz 9,922 zł/tab. z uwzględnieniem RSS), oraz prednizonu (0,059 zł/mg bez uwzględnienia RSS oraz 0,031 zł/mg z uwzględnieniem RSS) zostały oszacowane na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (Tabela 37). Sposób oszacowania cen jednostkowych leków stosowanych w schemacie ClbP w wariantach z RSS oraz bez RSS został opisany w rozdziale 1.1.9.2.2. Założono, że odsetki chorych kontynuujących terapię ClbP odpowiadają odsetkom chorych otrzymujących kolejne cykle leczenia opartego na monoterapii chlorambucylem (Tabela 63). Ilość chorych kontynuujących terapię, rzeczywiste zużycie leków w czasie terapii oraz ich cen jednostkowych stanowi całkowity koszt schematu opartego na chlorambucylu oraz prednizonie w analizie podstawowej.

Tabela 108. Koszt terapii ClbP – analiza podstawowa.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię <sup>^</sup>	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,922 zł/tab.	10,142 zł/tab.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 2, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,922 zł/tab.	10,142 zł/tab.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 3, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,922 zł/tab.	10,142 zł/tab.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 4, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,922 zł/tab.	10,142 zł/tab.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 5, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,922 zł/tab.	10,142 zł/tab.	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 6, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	9,922 zł/tab.	10,142 zł/tab.	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>łącznie</b>					[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Prednizon</b>						
Cykl 1, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 2, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 3, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 4, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	[REDACTED]	[REDACTED]
Cykl 5, 20 podań*	[REDACTED]	[REDACTED]	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	[REDACTED]	[REDACTED]

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię <sup>^</sup>	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Cykl 6, 20 podań*	████	████	0,031 zł/mg	0,059 zł/mg	████	████
		<b>łącznie</b>			████	████

\* podania w dniach: 1-5, 8-12, 15-19, 22-26;

<sup>^</sup> na podstawie niepublikowanych danych z badania *Goede 2014* przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W analizie podstawowej łączny koszt leków wynosi odpowiednio █████ zł (z RSS) i █████ zł (bez RSS).

W analizie przedstawiono również koszty leków uwzględniając zużycie rzeczywiste z badania *Goede 2014* z 2. etapu (wariant dodatkowy 1) oraz dawkowanie planowe zgodne ze schematem dawkowania wskazanym przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym (wariant dodatkowy2).

W przypadku terapii chlorambucyl + prednizon założenia wariantu dodatkowego 1 w porównaniu z wariantem podstawowym nie ulegną zmianie. Wariant dodatkowy 1 został oparty na zużyciu leków z 2. etapu badania *Goede 2014*, w którym porównywano wyłącznie terapię skojarzone G-Clb i R-Clb.

W wariantcie dodatkowym 2 założono planowe zużycie leków ze schematu ClbP na podstawie schematu dawkowania ustalonego w oparciu o wyniki badania ankietowego. Aby oszacować rzeczywiste zużycie leków ze schematu ClbP, należało wcześniej obliczyć dawkę planową tych substancji czynnych, co zostało opisane powyżej (Tabela 107). Koszt leków w czasie 6 cykli leczenia jest równy ilości zużycia leków, kosztów jednostkowych substancji czynnych oraz odsetek chorych otrzymujących kolejne cykle terapii.

Tabela 109. Koszt terapii ClbP – analiza dodatkowa 2.

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię <sup>^</sup>	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Chlorambucyl</b>						
Cykl 1, 20 podań*	████	████	9,922 zł/tabł.	10,142 zł/tabł.	████	████
Cykl 2, 20 podań*	████	████	9,922 zł/tabł.	10,142 zł/tabł.	████	████
Cykl 3, 20 podań*	████	████	9,922 zł/tabł.	10,142 zł/tabł.	████	████
Cykl 4, 20 podań*	████	████	9,922 zł/tabł.	10,142 zł/tabł.	████	████
Cykl 5, 20 podań*	████	████	9,922 zł/tabł.	10,142 zł/tabł.	████	████
Cykl 6, 20 podań*	████	████	9,922 zł/tabł.	10,142 zł/tabł.	████	████

Cykl	Odsetek kontynuujących terapię <sup>^</sup>	Zużycie	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity [zł]	
			z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
<b>Łącznie</b>						
<b>Prednizon</b>						
Cykl 1, 20 podań*			0,031 zł/mg	0,059 zł/mg		
Cykl 2, 20 podań*			0,031 zł/mg	0,059 zł/mg		
Cykl 3, 20 podań*			0,031 zł/mg	0,059 zł/mg		
Cykl 4, 20 podań*			0,031 zł/mg	0,059 zł/mg		
Cykl 5, 20 podań*			0,031 zł/mg	0,059 zł/mg		
Cykl 6, 20 podań*			0,031 zł/mg	0,059 zł/mg		
<b>Łącznie</b>						

\* podania w dniach: 1-5, 8-12, 15-19, 22-26.

<sup>^</sup> na podstawie niepublikowanych danych z badania Goede 2014 przedstawionych w modelu GA101\_CLL.

W wariantcie dodatkowym 2 łączny koszt leków stosowanych w schemacie opartym na chlorambucylu i prednizonie wynosi [redacted] zł (z RSS) oraz [redacted] zł (bez RSS).

W czasie terapii skojarzonej chlorambucylu z prednizonom chorzy otrzymują obydwa leki w formie tabletek doustnych. Ze względu na doustny sposób przyjmowania leków założono, że jedna „porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)” na cykl w czasie której pacjent odbierze leki będzie wystarczająca. Porada ta może być realizowana przez świadczeniodawcę, który jest ośrodkiem koordynującym lub, który posiada umowę o współpracy z ośrodkiem koordynującym w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Wycenę świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Koszt podania ClbP (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt podania leków
5.08.05.0000172, porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)	3	52 zł		[redacted]

Koszty związane z podaniem sześciu 28-dniowych cykli leczenia ClbP wynoszą [redacted] zł.

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta ponadto należy doliczyć koszt oceny skuteczności chemioterapii. [redacted]



Tabela 111. Koszt oceny skuteczności terapii ClbP (NFZ 80/2014).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Liczba wizyt	Koszt o ceny skuteczności
5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	6	████████ zł

Całkowity koszt okresowej oceny skuteczności terapii opartej na chlorambucylu w skojarzeniu z prednizonem wynosi 1 560,00 zł.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty składowe 6 cykli chemioterapii ClbP z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnianiem RSS oraz bez RSS.

Tabela 112. Koszty składowe terapii ClbP (6 cykli).

Składowe kosztu	Koszt kursu leczenia	
	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa*</b>		
Chlorambucyl	████████	████████
Prednizon	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████
<b>Wariant dodatkowy 2<sup>^</sup></b>		
Chlorambucyl	████████	████████
Prednizon	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Ocena skuteczności	████████	████████
<b>łącznie</b>	████████	████████

\* zużycie rzeczywiste na podstawie badania ankietowego i Goede 2014, w przypadku terapii ClbP założenia wariantu podstawowy oraz wariant dodatkowy 1 nie różnią się;

<sup>^</sup> zużycie na podstawie dawkowania planowego z badania ankietowego i Goede 2014.

Całkowite koszty terapii ClbP w analizie podstawowej bez RSS wynoszą ██████████ zł, a w wariancie z RSS - ██████████ zł.

### 1.1.9.12 Koszt leczenia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia działań niepożądanych w stopniu  $\geq 3$ . Częstość występowania poszczególnych zdarzeń w ramionach G-Clb, R-Clb i Clb zaczerpnięto z badania *Goede 2014*. Uwzględniono istotne klinicznie działania niepożądane, które zostały równocześnie wskazane przez ekspertów klinicznych jako generujące obciążenie finansowe i świadczeniodawców i płatnika publicznego.

Tabela 113. Liczba i odsetek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi  $\geq 3$ . stopnia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie *Goede 2014* i badanie ankietowe.

Działania niepożądane*	G-Clb vs R-Clb	G-Clb vs Clb
Reakcje związane z podaniem leków	<b>5,33 (2,98; 9,62) NNH = 7 (5; 9)</b>	-
Neutropenia	1,17 (0,93; 1,47) NS	<b>2,25 (1,45; 3,58) NNH = 6 (4; 11)</b>
Gorączka neutropeniczna	1,91 (0,62; 5,92) NS	0,39 (0,11; 1,31) NS
Niedokrwistość (anemia)	1,11 (0,53; 2,33) NS	1,06 (0,40; 2,87) NS
Trombocytopenia	<b>3,34 (1,71; 6,57) NNH = 14 (9;28)</b>	<b>2,60 (1,07; 6,43) NNH = 15 (9; 151)</b>
Leukopenia	<b>4,78 (1,50; 15,32) NNH = 29 (16; 86)</b>	<b>13,02 (1,36; 128,24) NNH = 20 (11; 40)</b>
Limfopenia	-	-
Zapalenie płuc	0,73 (0,37; 1,46) NS	0,96 (0,32; 2,97) NS
Infekcje	0,87 (0,58; 1,29) NS	0,81 (0,46; 1,45) NS
Wysypka grudkowo-plamista	-	-
Nudności	-	-

\* działania niepożądane wskazane przez ekspertów klinicznych

Dla działań niepożądanych występujących z istotnie statystycznie różną częstością podczas leczenia porównywanymi terapiami oszacowano udziały chorych leczonych ambulatoryjnie, szpitalnie oraz farmakologicznie (poza szpitalnie). Odsetki chorych leczonych ambulatoryjnie lub szpitalnie z powodu wystąpienia reakcji związanej z podaniem leków ustalono na podstawie danych z badania *Goede 2014* oraz badania ankietowego. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia reakcji związanej z podaniem leku na podstawie badania *Goede 2014*.

Tabela 114. Metody leczenia działania niepożądanego: reakcja związana z podaniem leku (na podstawie *Goede 2014*).

Liczba chorych

	G-Clb	R-Clb
Reakcje związane z wlewem 3-4. stopnia prowadzące do:	67	12
hospitalizacji	26	5
modyfikacji leczenia	121	67
przerwania leczenia	25	3

Reakcje związane z wlewem prowadzące do hospitalizacji wystąpiły u 38,8% (26/67) chorych, pozostali chorzy zostali poddani leczeniu ambulatoryjnemu 61,2%.

Tabela 115. Metody leczenia reakcji związanej z podaniem leków (na Goede 2014).

	Odsetek chorych leczonych		
	ambulatoryjnie	farmakologicznie (poza szpitalnie)	szpitalnie
Reakcje związane z podaniem leków	61,2%	42,8%*	38,8%

\* Odsetek chorych otrzymujących leczenie farmakologiczne równy 42,8 %, stanowi iloraz ważonych udziałów chorych otrzymujących farmakoterapię i leczenia szpitalne wskazanych przez ekspertów klinicznych (67,2%/96,0%).

Ustalenie udziałów chorych poddanych leczeniu z powodu działań niepożądanych możliwe było również w oparciu o wyniki badania ankietowego. Odsetki chorych leczonych ambulatoryjnie farmakologicznie oraz szpitalnie z powodu poszczególnych działań niepożądanych wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym zostały zważone liczbą nowo zdiagnozowanych chorych na CLL leczonych w ostatnim roku w poszczególnych ośrodkach.

Tabela 116. Metody leczenia działań niepożądanych (na podstawie badania ankietowego).

	Odsetek chorych leczonych		
	ambulatoryjnie	farmakologicznie (poza szpitalnie)	szpitalnie
Reakcje związane z podaniem leków	■	■	■
Neutropenia	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■
Leukopenia	■	■	■

W obliczeniu kosztów leczenia działań niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia) odsetki chorych leczonych ambulatoryjnie, farmakologicznie i szpitalnie oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego. Jedynie w przypadku reakcji związanej z podaniem leku udział chorych poddanych leczeniu ambulatoryjnemu i szpitalnemu przyjęto na podstawie badania Goede 2014. Jest to podejście konserwatywne, gdyż odsetki chorych leczonych szpitalnie i ambulatoryjnie oszacowane na podstawie badania Goede 2014 są wyższe niż otrzymane w wyniku badania ankietowego.

Koszty jednostkowe leków i świadczeń zaczerpnięto z publicznie dostępnych danych Ministerstwa Zdrowia (MZ 19/12/2014). W przypadku leczenia poza szpitalnego farmakologicznego uwzględniono wyłącznie produkty medyczne wskazane przez ekspertów klinicznych, które znajdują się w „wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. W Rozdziale 4.6 znajdują się świadczenia, z których korzystano w czasie szacowania kosztu działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów reakcji związanej z podaniem leków.

Tabela 117. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: reakcje związane z podaniem leku.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172 <sup>^</sup>	3	52,00 zł	156,00 zł	■	■
Farmakoterapia	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.	nd.
Hospitalizacja	5.08.05.0000001* i 5.08.05.0000013 <sup>^^</sup>	12 + 1	52,00 zł	676,00 zł	■	■
<b>Łącznie</b>						■

<sup>^</sup> porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (NFZ 80/2014);

\* hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (NFZ 80/2014);

<sup>^^</sup> leczenie działań niepożądanych 3 stopnia (NFZ 80/2014).

Łączny jednorazowy koszt leczenia reakcji związanej z podaniem leku wynosi ■ zł.

Eksperci kliniczni wskazali, że podczas farmakoterapii neutropenii pacjenci przyjmują czynniki stymulujące granulopoezę. Wycena jednostkowa preparatów stosowanych w leczeniu neutropenii możliwa była na dwa sposoby. W pierwszym oszacowano koszty jednostkowe (miligram) z podstawy limitu wybranych preparatów zawierających określoną substancję czynną. Następnie obliczoną średnią ważoną z tych kosztów, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek (miligramów) przez płatnika w okresie od stycznia do września 2014 r. (NFZ 19/12/2014). Założono, że ceny jednostkowe obliczone w ten sposób nie uwzględniają instrumentów dzielenia ryzyka (bez RSS).

Tabela 118. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie MZ 19/12/2014 – ceny oficjalne (bez RSS).

Preparat	Substancja	Dawka	Opakowanie	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit [zł]	Zrefundowana ilość [mg]	PPP [zł/mg]	PPP - cena ważona [zł/mg]
Lonquex	Lipegfilgrastimum	10,0 mln j.m./ml	0,6 ml	2 936,00	3 170,88	3 329,42	414,0	555,90	574,82

Preparat	Substancja	Dawka	Opakowanie	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit [zł]	Zrefundowana ilość [mg]	PPP [zł/mg]	PPP - cena ważona [zł/mg]
Neulasta	Pegfilgrastimum	10,0 mln j.m./ml	0,6 ml	3 043,50	3 286,98	3 451,33	20 536,5	575,22	

Średni koszt bez RSS opakowania leku stosowanego w leczeniu neutropenii wynosi [redacted] zł (= [redacted]).

Drugi sposób polegał na oszacowaniu kosztów jednostkowych leków w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku. Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. W poniższej tabeli przedstawiono wycenę jednostkową wybranych preparatów z grupy limitowej „1045.0, czynniki stymulujące granulopoezę”.

Tabela 119. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie komunikatów NFZ (01-09.2014 r) – ceny rzeczywiste.

Substancja	Liczba opakowań	Wartość refundacji [zł]	Zawartość opakowania	Łączna ilość substancji	Koszt jednostkowy [zł]	Ważony koszt substancji [zł]
Lipegfilgrastimum	69	87 217,37	6,0 mg	354,0 mg	1 264,02	3 091,859
Pegfilgrastimum	3 423	10 708 780,06	6,0 mg	17 334,5 mg	3 128,71	

Średni koszt z RSS opakowania leku stosowanego w leczeniu neutropenii wynosi 3 091,86 zł.

W poniższej tabeli oszacowano koszty farmakoterapii leków stosowanych w przypadku wystąpienia neutropenii w przeliczeniu na cykl leczenia.

Tabela 120. Koszt farmakoterapii – neutropenia.

Wariant	Koszt jednostkowy [zł]	Zużycie na cykl	Koszt na cykl [zł]	Odsetek	Średni koszt/cykl [zł]
Bez RSS	3 448,92	1	3 448,92	[redacted]	[redacted]
Z RSS	3 091,86	1	3 091,86	[redacted]	[redacted]

W oszacowaniu kosztów neutropenii, oprócz farmakoterapii, uwzględniono koszty leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego.

Tabela 121. Koszty leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego: neutropenia.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172*	3	52,00 zł	156,00 zł	■	■
Hospitalizacja	5.51.01.0016003^	49	52,00 zł	2 548,00 zł	■	■

\* porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (NFZ 80/2014);

^ choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (NFZ 81/2014).

Łączny koszt leczenia neutropenii jest sumą kosztu farmakoterapii, leczenia szpitalnego oraz leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 122. Łączne koszty leczenia neutropenii.

	Średni koszt
Ambulatorium	■
Hospitalizacja	■
Farmakoterapia (bez RSS)	■
Farmakoterapia (z RSS)	■
<b>łącznie (bez RSS)</b>	■
<b>łącznie (z RSS)</b>	■

Łączny koszt leczenia neutropenii wynosi ■ zł (bez RSS) lub ■ zł (z RSS).

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych w przypadku trombocytopenii chorzy wymagają leczenia ambulatoryjnego, szpitalnego lub przetoczenia koncentratu płytek krwi (farmakoterapia).

Tabela 123. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: trombocytopenia.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172^	3	52,00 zł	156,00 zł	■	■
Koncentrat płytek krwi	5.53.01.0000943**	1,74	52,00 zł	90,48 zł	■	■
Hospitalizacja	5.51.01.0016006*	11	52,00 zł	572,00 zł	■	■
<b>łącznie</b>						■

^ porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (NFZ 80/2014);

\*\* Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (NFZ 81/2014);

\* Zaburzenia krzepialności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia (NFZ 81/2014).

Łączny jednorazowy koszt leczenia trombocytopenii wynosi ■ zł.

W badaniu ankietowym nie zostały wskazane żadne preparaty znajdujące się na wykazie leków refundowanych, które eksperci kliniczni zalecaliby do terapii leukopenii. Zatem do składowych kosztów leczenia leukopenii uwzględniono wyłącznie koszty związane z leczeniem ambulatoryjnym oraz szpitalnym.

Tabela 124. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: leukopenia.

	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt za 1 punkt	Koszt świadczenia	Odsetek chorych	Średni koszt
Ambulatorium	5.08.05.0000172 <sup>^</sup>	3	52,00 zł	156,00 zł	█	█
Hospitalizacja	5.51.01.0016003 <sup>*</sup>	49	52,00 zł	2 548,00 zł	█	█
		<b>łącznie</b>				█ zł

<sup>^</sup> porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (NFZ 80/2014);

<sup>\*</sup> Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (NFZ 81/2014).

Łączny jednorazowy koszt leczenia leukopenii wynosi █ zł.

Następnym etapem prowadzącym do oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z terapiami G-Clb, R-Clb, Clb było ustalenie ich częstości występowania (Goede 2014).

Tabela 125. Częstości działań niepożądanych na podstawie Goede 2014.

	G-Clb	R-Clb	Clb
Reakcje związane z podaniem leków	19,94%	3,74%	0,00%
Neutropenia	33,04%	28,35%	15,52%
Trombocytopenia	10,42%	3,12%	4,31%
Leukopenia	4,46%	0,93%	0,00%

Koszty leczenia poszczególnych działań niepożądanych (reakcja związana z podaniem leku, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia) w przeliczeniu na jednego pacjenta leczonego danym schematem terapii, obliczano jako iloczyn częstości występowania i kosztów jednostkowych poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 126. Średnie koszty leczenia reakcji związanej z podaniem leku, trombocytopenii, neutropenii oraz leukopenii.

	G-Clb	R-Clb	Clb
<b>Reakcje związane z podaniem leków</b>			
Częstość występowania	19,94%	3,74%	0,00%

	G-Clb	R-Clb	Clb
Koszt jednostkowy	██████	██████	██████
Średni koszt na pacjenta	██████	██████	██████
<b>Neutropenia</b>			
Częstość występowania	33,04%	28,35%	15,52%
Koszt jednostkowy	██████████████	██████████████	██████████████
Średni koszt na pacjenta	██████████████	██████████████	██████████████
<b>Trombocytopenia</b>			
Częstość występowania	10,42%	3,12%	4,31%
Koszt jednostkowy	██████	██████	██████
Średni koszt na pacjenta	██████	██████	██████
<b>Leukopenia</b>			
Częstość występowania	4,46%	0,93%	0,00%
Koszt jednostkowy	██████	██████	██████
Średni koszt na pacjenta	██████	██████	██████

Koszt leczenia neutropenii oszacowano w przeliczeniu na cykl terapii, w związku z czym należało uwzględnić odsetki chorych otrzymujących leczenie w kolejnych cyklach. Odsetek chorych kontynuujących terapię zaczerpnięto z globalnego modelu Roche, w którym przedstawiono niepublikowane dane z badania *Goede 2014* (Tabela 168).

Tabela 127. Średnie koszty leczenia neutropenii.

Odsetki otrzymujących leczenie	Koszt jednostkowy (z RSS)	Koszt jednostkowy (bez RSS)	Średni koszt (z RSS)	Średni koszt (bez RSS)
<b>Terapia: G-Clb</b>				
Cykl 1	██████	██████	██████	██████
Cykl 2	██████	██████	██████	██████
Cykl 3	██████	██████	██████	██████
Cykl 4	██████	██████	██████	██████
Cykl 5	██████	██████	██████	██████
Cykl 6	██████	██████	██████	██████
<b>łącznie</b>			██████	██████



Odsetki otrzymujących leczenie		Koszt jednostkowy (z RSS)	Koszt jednostkowy (bez RSS)	Średni koszt (z RSS)	Średni koszt (bez RSS)
<b>Terapia: R-Clb</b>					
Cykl 1	0,9880	██████	██████	██████	██████
Cykl 2	0,9757	██████	██████	██████	██████
Cykl 3	0,9678	██████	██████	██████	██████
Cykl 4	0,9807	██████	██████	██████	██████
Cykl 5	0,9836	██████	██████	██████	██████
Cykl 6	0,9800	██████	██████	██████	██████
<b>łącznie</b>				██████	██████
<b>Terapia: Clb</b>					
Cykl 1	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 2	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 3	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 4	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 5	██████	██████	██████	██████	██████
Cykl 6	██████	██████	██████	██████	██████
<b>łącznie</b>				██████	██████

W przypadku schematów 1. linii, które nie zostały uwzględnione w badaniu *Goede 2014*, w których stosowano rytuksymab (RBenda, RCP, FCR-lite), założono, że koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych będą takie same jak w schemacie R-Clb. Natomiast koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z pozostałymi schematami (Benda, CP, ClbP) przyjęto na poziomie kosztów AEs związanych z monoterapią Clb. Koszty leczenia działań niepożądanych towarzyszących poszczególnymi terapiom 1. linii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 128. Koszty leczenia działań niepożądanych towarzyszących poszczególnymi terapiom 1. linii – analiza podstawowa.

Schemat leczenia	Koszt leczenia działań niepożądanych	
	Bez RSS	Z RSS
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████	██████	██████

Schemat leczenia	Koszt leczenia działań niepożądanych	
	Bez RSS	Z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty leczenia działań niepożądanych doliczono do całkowitych kosztów poszczególnych terapii 1. linii pacjentów z CLL.

### 1.1.9.13 Podsumowanie kosztów terapii 1. linii pacjenta z CLL

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty terapii 1. linii przewlekłej białaczki limfocytowej w wariacie podstawowym analizy.

Tabela 129. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – analiza podstawowa.

Schemat	Koszty [zł]	
	Bez RSS	z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty terapii 1. linii przewlekłej białaczki limfocytowej w wariacie dodatkowym 1 analizy.

Tabela 130. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – wariant dodatkowy 1.

Schemat	Koszty [zł]
---------	-------------

	Bez RSS	z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty terapii 1. linii przewlekłej białaczki limfocytowej w wariacie dodatkowym 2 analizy.

Tabela 131. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – wariant dodatkowy 2.

Schemat	Koszty [zł]	
	Bez RSS	z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariacie dodatkowym 3 analizy koszty 1. linii leczenia zostały obliczone z uwzględnieniem masy ciała i powierzchni chorych oszacowanej w oparciu o polskie dane GUS 2011 i KRN 2014. W poniższej tabeli przedstawiono łączne koszty terapii 1. linii przewlekłej białaczki limfocytowej w wariacie dodatkowym 3 analizy.

Tabela 132. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – wariant dodatkowy 3.

Schemat	Koszty [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]

	Bez RSS	z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 1.1.10 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego, zamieszczono poniżej.

Tabela 133. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet.

Parametr modelu	Wartość w modelu	
Wariant podstawowy	[REDACTED]	
Liczebność populacji docelowej	Wariant minimalny	[REDACTED]
	Wariant maksymalny	[REDACTED]
Cena produktu GAZYVARO®	Cena netto	[REDACTED]
	Cena hurtowa	[REDACTED]
Powierzchnia ciała chorego	Wariant podstawowy	[REDACTED]
	Wariant dodatkowy 3	[REDACTED]
Masa ciała	Wariant podstawowy	[REDACTED]
	Wariant dodatkowy 3	[REDACTED]
Ceny jednostkowe leków (z RSS)	chlorambucyl	9,922 zł/tabł.
	rytuksymab	[REDACTED]
	bendamustyna	8,165 zł/mg
	cyklofosfamid	0,064 zł/mg

	Parametr modelu	Wartość w modelu
	prednizon	0,031 zł/mg
	fludarabina	5,067 zł/mg
<b>Ceny jednostkowe leków (bez RSS)</b>	chlorambucyl	10,142 zł/tabł.
	rytuksymab	12,836 zł/mg
	bendamustyna	8,165 zł/mg
	cyklofosfamid	0,060 zł/mg
	prednizon	0,059 zł/mg
	fludarabina	6,359 zł/mg
	5.08.05.0000175, hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (NFZ 80/2014)	364,00 zł
	5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1,2 i 3 dzień) (NFZ 80/2014)	624,00 zł
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (od 4 dnia) (NFZ 80/2014)	572,00 zł	
5.08.05.0000172, porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (NFZ 80/2014)	156,00 zł	
5.08.05.0000008, okresowa ocena skuteczności chemioterapii (NFZ 74/2014)	260,00 zł	
5.08.07.0000003, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (NFZ 74/2014)	468,00 zł	
<b>Wycena świadczeń</b>	5.08.07.0000004, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 74/2014)	104,00 zł
	5.08.07.0000001, hospitalizacja związana z wykonaniem programu (NFZ 74/2014)	468,00 zł
	5.08.08.0000020, Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (NFZ 74/2014)	2 808,00 zł
	5.08.05.0000013, leczenie działań niepożądanych 3 stopnia (NFZ 80/2014)	52,00 zł
	5.51.01.0016003, Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (NFZ 81/2014)	2 548,00 zł
	5.51.01.0016006, Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia (NFZ 81/2014)	572,00 zł
	5.53.01.0000943, Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (NFZ 81/2014)	104,00 zł

Szczegółowe omówienie parametrów i założeń modelu przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

### 1.1.11 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 134. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p><b>Populacja docelowa</b> (Rozdział 1.1.7)</p>	<p>Produkt leczniczy GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (ChPL GAZYVARO® 2014).</p> <p>W celu obliczenia wielkości populacji docelowej przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych by oszacować zapadalność na białaczkę limfatyczną w Polsce w najbliższych latach,</li> <li>➤ odsetek chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej (C91) jaki stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (C91.1) oszacowano na podstawie badania ankietowego,</li> <li>➤ odsetek chorych poddawanych leczeniu 1. linii (do roku po rozpoznaniu, po roku od rozpoznania, po 2 latach po rozpoznaniu oraz po przynajmniej 3 latach po rozpoznaniu) ustalono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych specjalizujących się w hematologii i chorobach wewnętrznych,</li> <li>➤ liczba chorych z ECOG = 1, u których występują przeciwwskazania do terapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia oraz odsetek chorych którzy otrzymają terapię opartą na obinutuzumabie ustalono zgodnie ze zdaniem klinicystów.</li> </ul>
<p><b>Założenie dotyczące refundacji</b> (Rozdział 1.1.3)</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p><b>Perspektywa analizy</b> (Rozdział 1.1.4)</p>	<p>W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).</p>
<p><b>Horyzont czasowy</b> (Rozdział 1.1.5)</p>	<p>Horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2017 r.</p>
<p><b>Porównywane scenariusze</b></p>	<p>Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny),</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>(Rozdział 1.1.6)</p>	<p>zgodnie z którym produkt leczniczy GAZYVARO® (obinutuzumab) nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia dorosłych z wcześniej nieleczonej przewlekłą białaczką, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu GAZYVARO® [REDACTED]</p>
<p><b>Ocena kosztów i zużytych zasobów</b> (Rozdział 1.1.9)</p>	<p>W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniono bezpośrednie koszty, medyczne związane z leczeniem chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.</p> <p>W analizie wykorzystano z następujących aktów prawnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (MZ 19/12/2014);</li> <li>➤ Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 74/2014);</li> <li>➤ Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (NFZ 81/2014);</li> <li>➤ Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (NFZ 80/2014);</li> </ul> <p>W analizie przedstawiono koszty leczenia 1. linii chorych z CLL w trzech wariantach opartych na alternatywnym zużyciu leków.</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.1.2).

### 1.1.12 Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku refundacji obinutuzumabu ze środków publicznych (scenariusz istniejący);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia CLL z udziałem obinutuzumabu (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu GAZYVARO®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu GAZYVARO®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych włączanych do programu. Poza tym w analizie przedstawiono wyniki dodatkowych wariantów z alternatywnym zużyciem leków (wariant dodatkowy 1, wariant dodatkowy 2) oraz masą i powierzchnią ciała chorych z CLL oszacowana w oparciu o polskie dane statystyczne z CLL (wariant dodatkowy 3). W analizie we wszystkich wariantach uwzględniano RSS dla leków innych, niż obinutuzumab.

#### **1.1.12.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano w oparciu o założenia i liczebności chorych w scenariuszu istniejącym w 2014 roku. W oszacowaniu uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie rzeczywistej kwoty refun-



dacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku (z RSS) (NFZ 19/12/2014). Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 135. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki*
<b>RAZEM, w tym:</b>	██████████
GAZYVARO®	█
Rytuksymab	██████████
Bendamustyna	██████████
Chlorambucyl	██████████
Inne leki	██████████
Pozostałe koszty	██████████

\* ceny preparatów leczniczych oszacowano na podstawie MZ 22/10/2014.

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2014 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą ██████████ zł. Aktualnie żaden pacjent nie otrzymuje produktu GAZYVARO® w ramach świadczeń gwarantowanych, w związku z czym składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii wynosi 0 zł.

### 1.1.12.2 Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy

#### 1.1.12.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

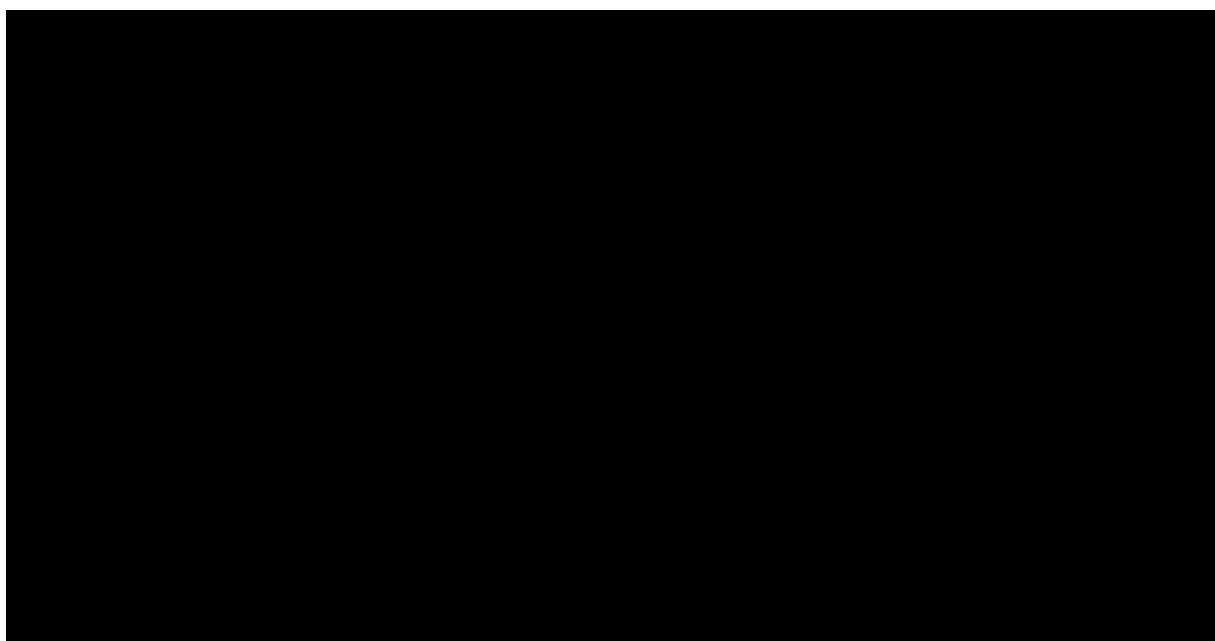
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 136. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████████	██████████	██████████	██████
<b>GAZYVARO®</b>	██████████	█	██████████	█
w tym RSS	██████████	█	██████████	█
Pozostałe koszty PL	██████████	█	██████████	█
Mabthera	██████████	██████████	██████████	██████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>GAZYVARO®</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mabthera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej.

#### 1.1.12.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 137. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariantcie podstawowy (bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>2017 rok</b>				
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
w tym RSS				
Pozostałe koszty PL				
Mabthera				
Pozostałe koszty				

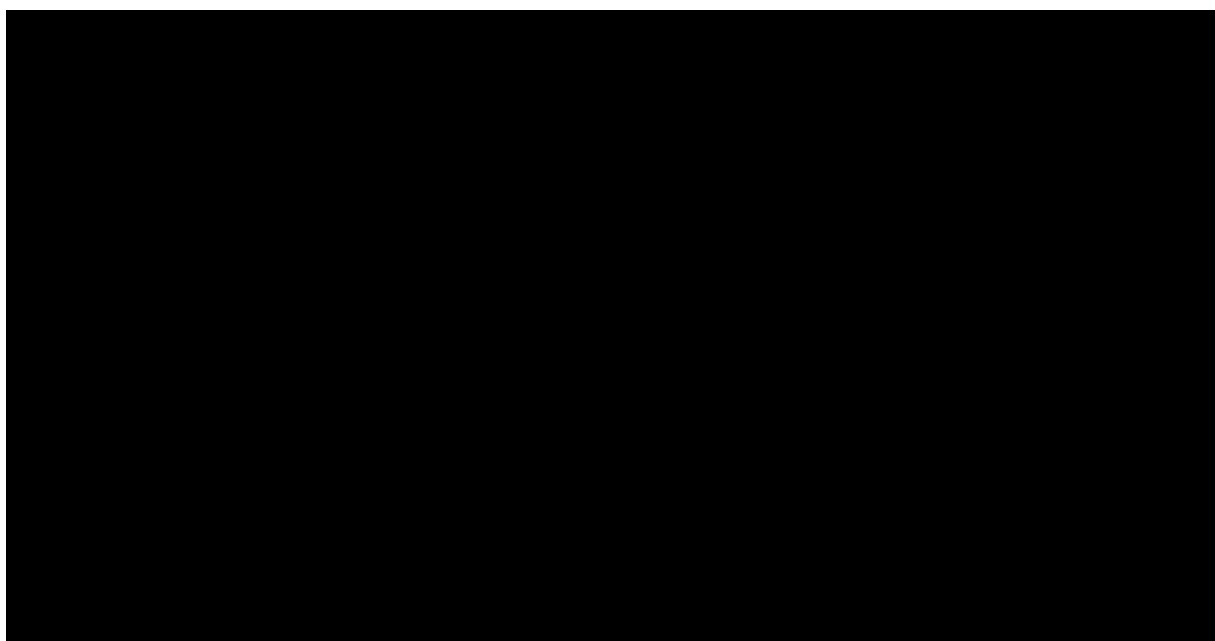
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej.

**1.1.12.3 Analiza wpływu na budżet – wariant minimalny**

1.1.12.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 138. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>GAZYVARO®</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mabthera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

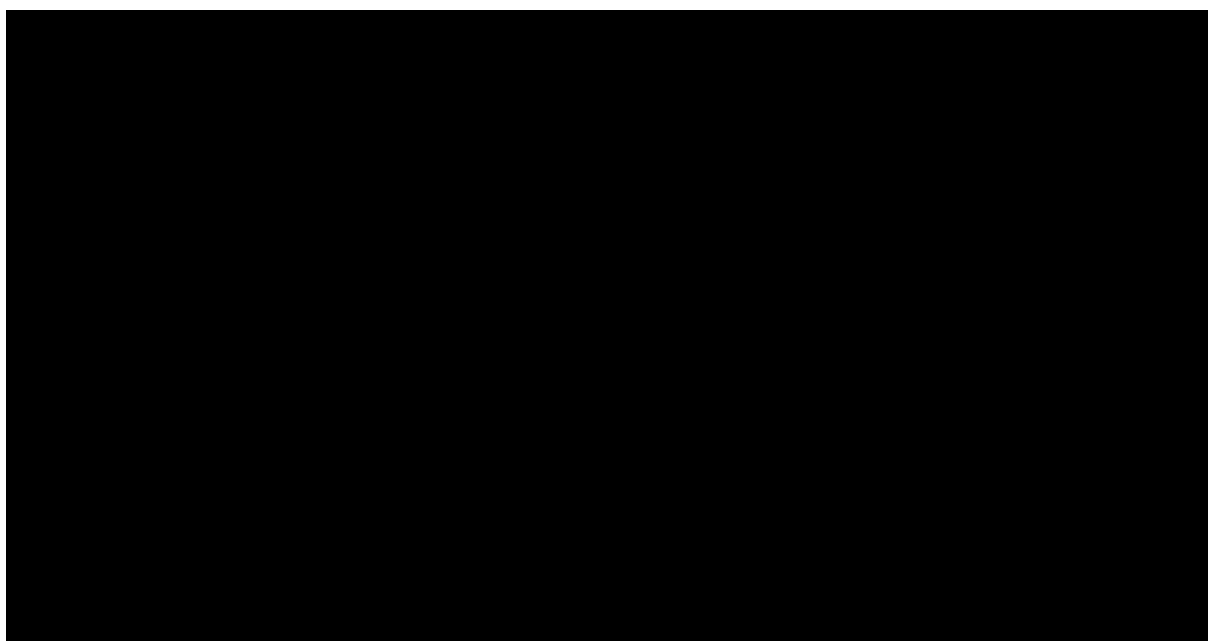
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej.

#### 1.1.12.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 139. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>GAZYVARO®</b>	█	█	█	█
w tym RSS	█	█	█	█
Pozostałe koszty PL	█	█	█	█
Mabthera	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█

W █  
█  
█  
█

█  
█  
█  
█

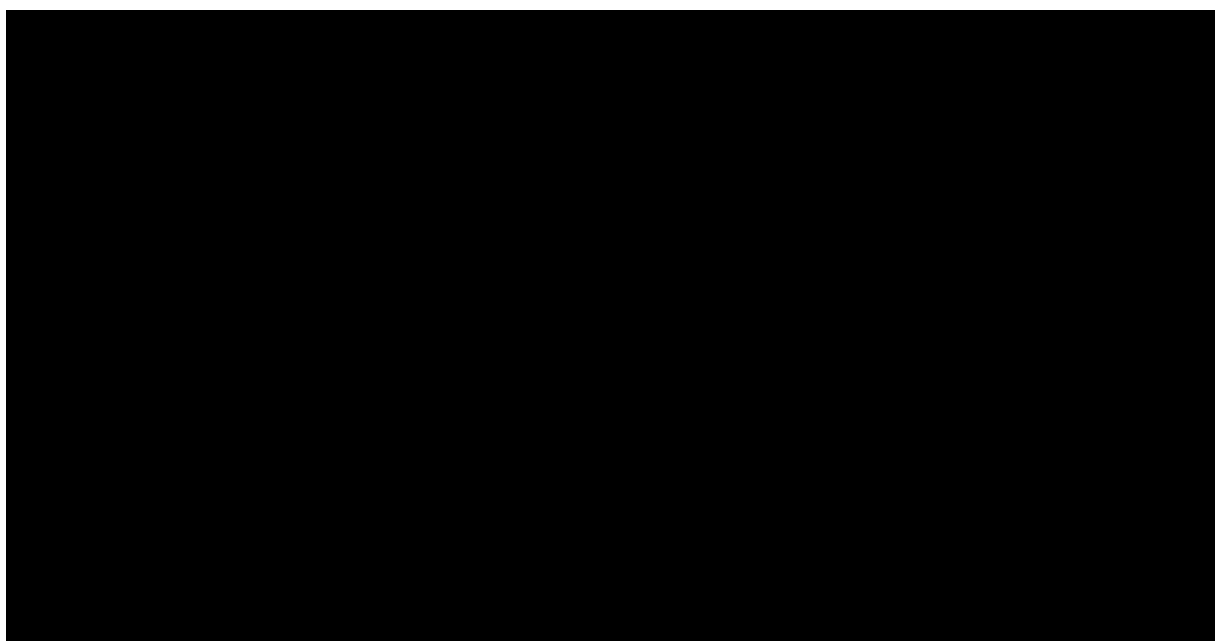
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█  
█

█

█  
█  
█

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.





Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi ██████% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej.

**1.1.12.4 Analiza wpływu na budżet – wariant maksymalny**

1.1.12.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 140. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
Razem	██████	██████	██████	██████
<b>GAZYVARO®</b>	██████	█	██████	█
w tym RSS	██████	█	██████	█
Pozostałe koszty PL	██████	█	██████	█
Mabthera	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty	██████	██████	██████	██████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>GAZYVARO®</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mabthera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

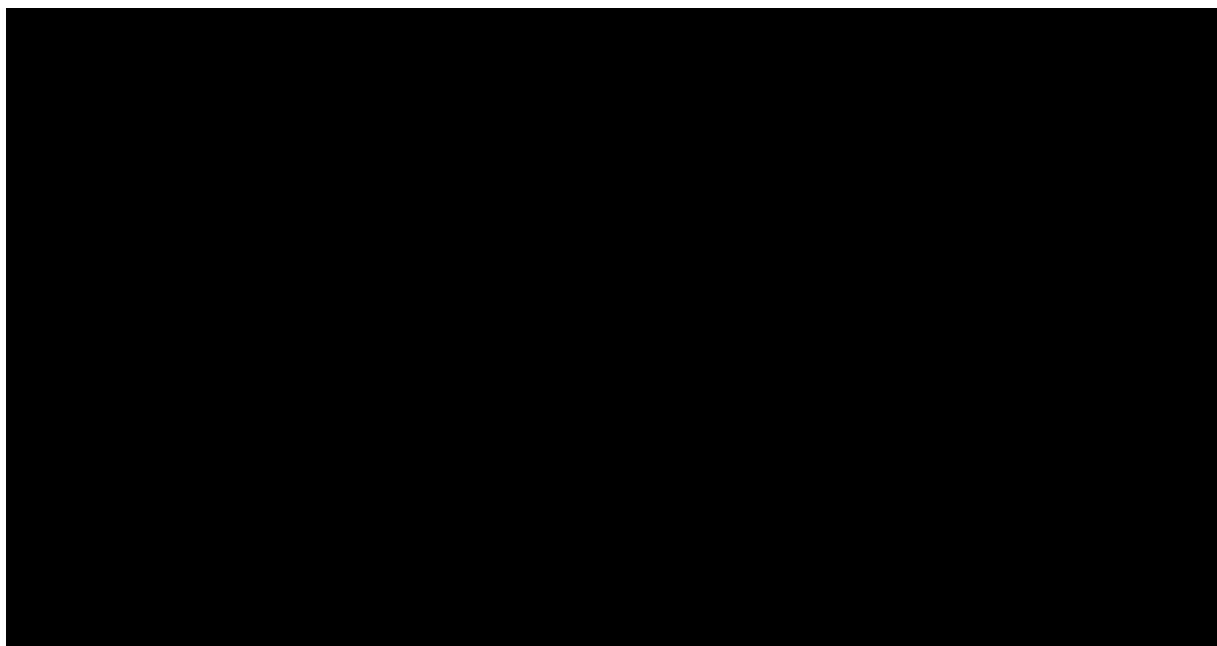
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi ██████% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej.

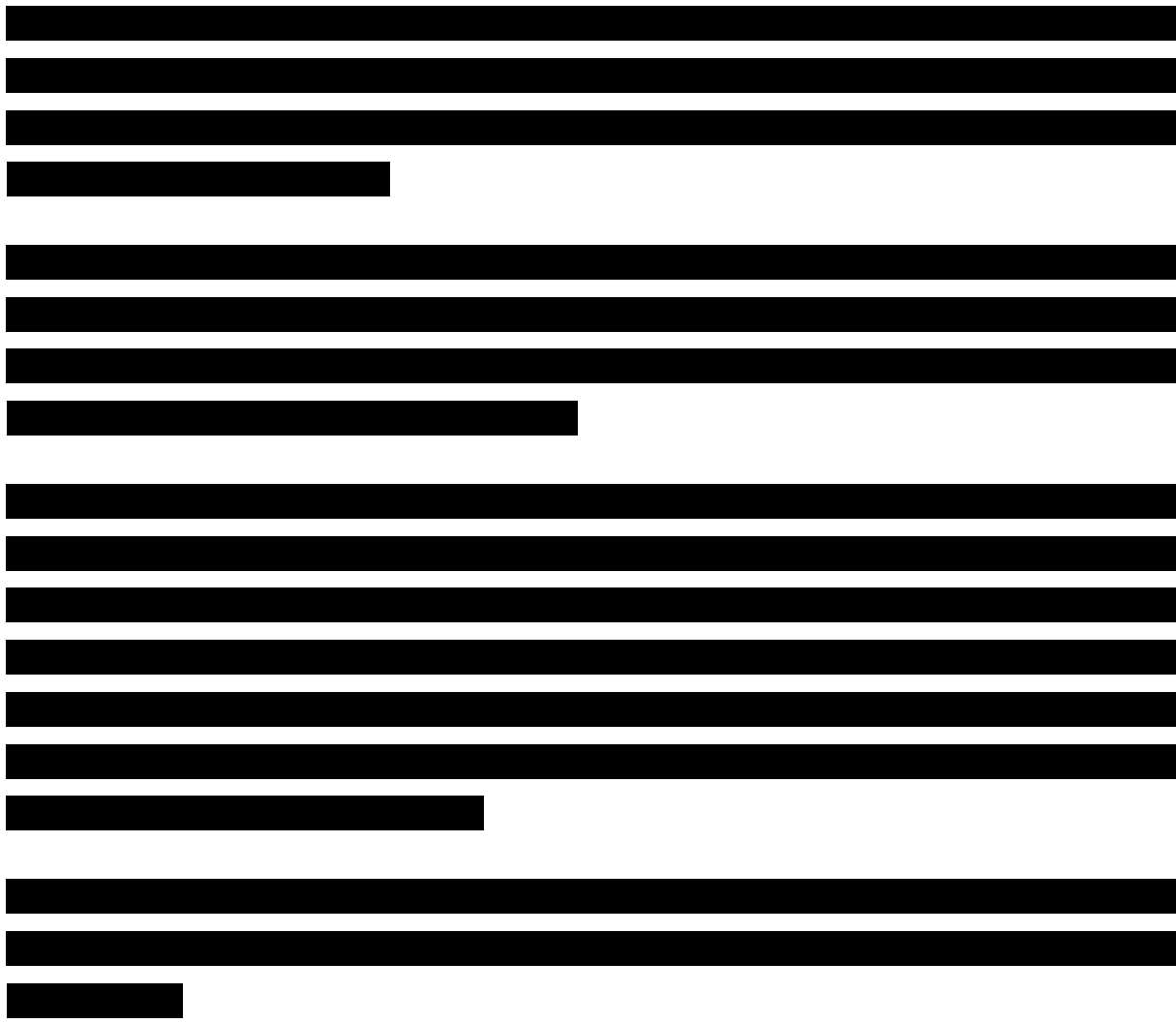
#### 1.1.12.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

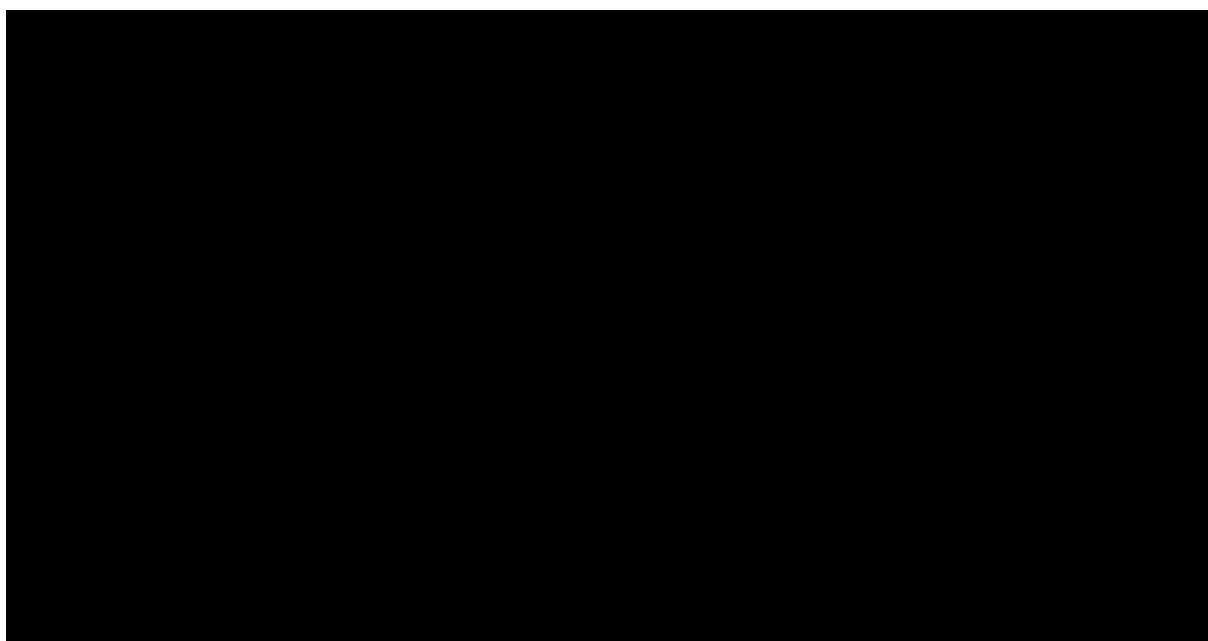
Tabela 141. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██████
<b>GAZYVARO®</b>	██████	█	██████	█
w tym RSS	█	█	█	█
Pozostałe koszty PL	██████	█	██████	█
Mabthera	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty	██████	██████	██████	██████
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>GAZYVARO®</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty PL	██████████	██████████	██████████	██████████
Mabthera	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi ██████% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej.

### 1.1.12.5 Analiza wpływu na budżet – wariant dodatkowy 1

#### 1.1.12.5.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym 1, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 142. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 1 (z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
Razem	██████	██████	██████	██████
<b>GAZYVARO®</b>	██████	█	██████	█
w tym RSS	██████	█	██████	█
Pozostałe koszty PL	██████	█	██████	█
Mabthera	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty	██████	██████	██████	██████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>GAZYVARO®</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mabthera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

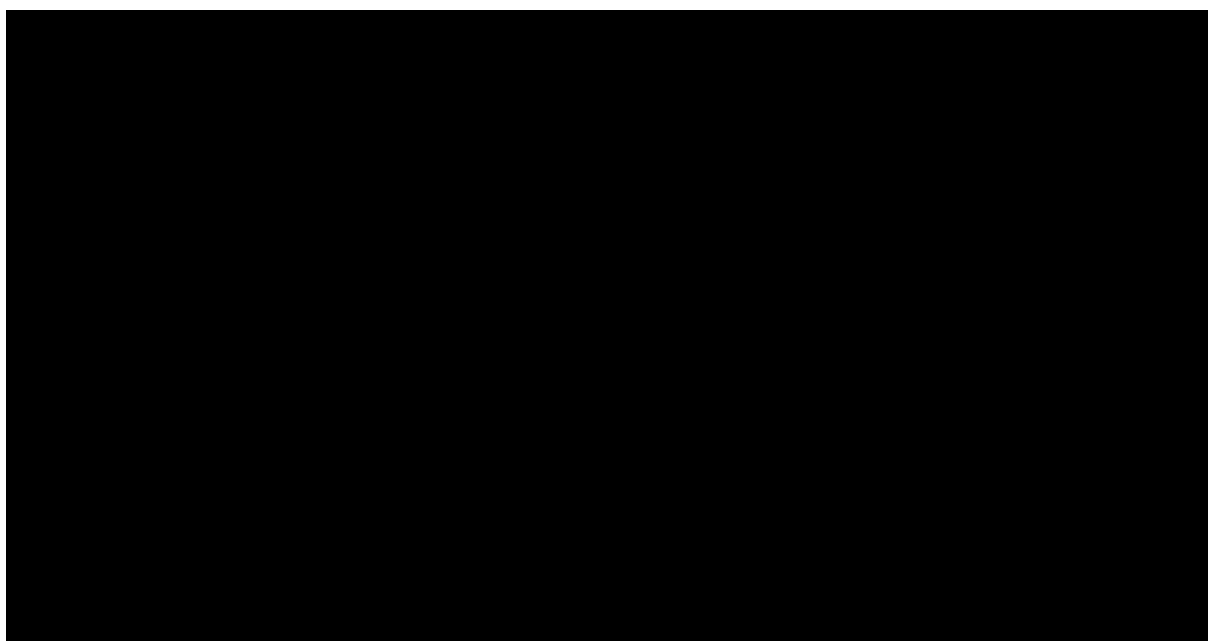
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej

#### 1.1.12.5.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym 1, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 143. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariantcie dodatkowy 1 (bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>GAZYVARO®</b>	█	█	█	█
w tym RSS	█	█	█	█
Pozostałe koszty PL	█	█	█	█
Mabthera	█	█	█	█
Pozostałe koszty	█	█	█	█

█  
█  
█  
█

█  
█  
█  
█

█  
█  
█  
█  
█  
█  
█

█  
█  
█

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.





Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej

**1.1.12.6 Analiza wpływu na budżet – wariant dodatkowy 2**

1.1.12.6.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym 2, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 144. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 2 (z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>GAZYVARO®</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mabthera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

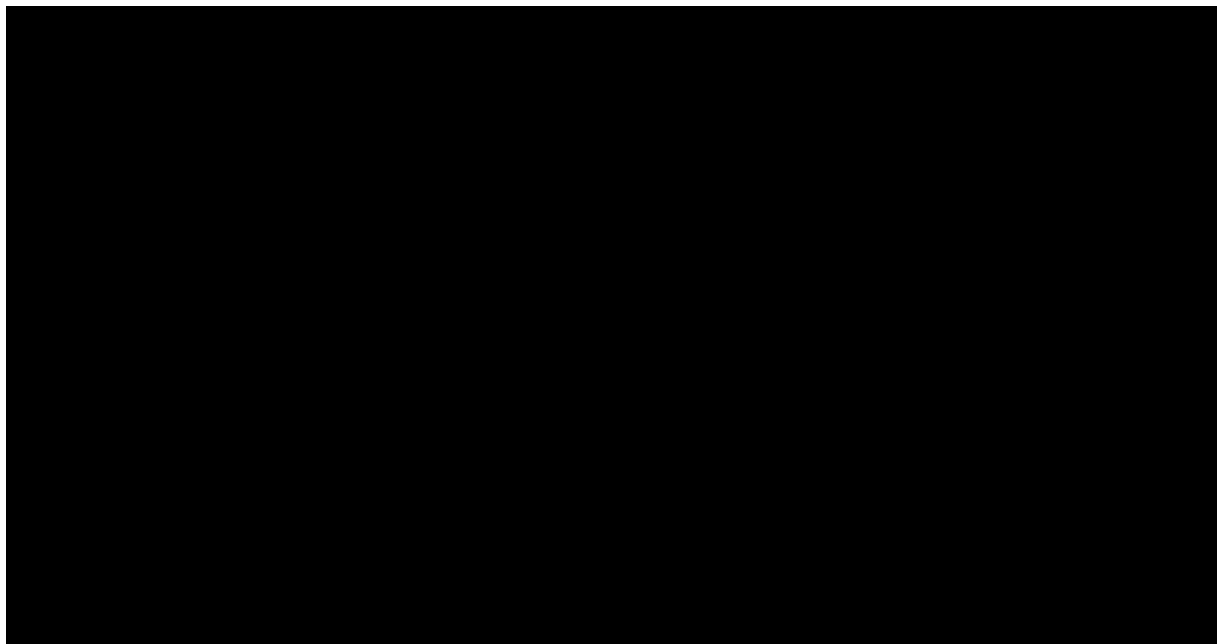
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej

#### 1.1.12.6.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym 2, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 145. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariantcie dodatkowy 2 (bez RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>GAZYVARO®</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty PL	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mabthera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

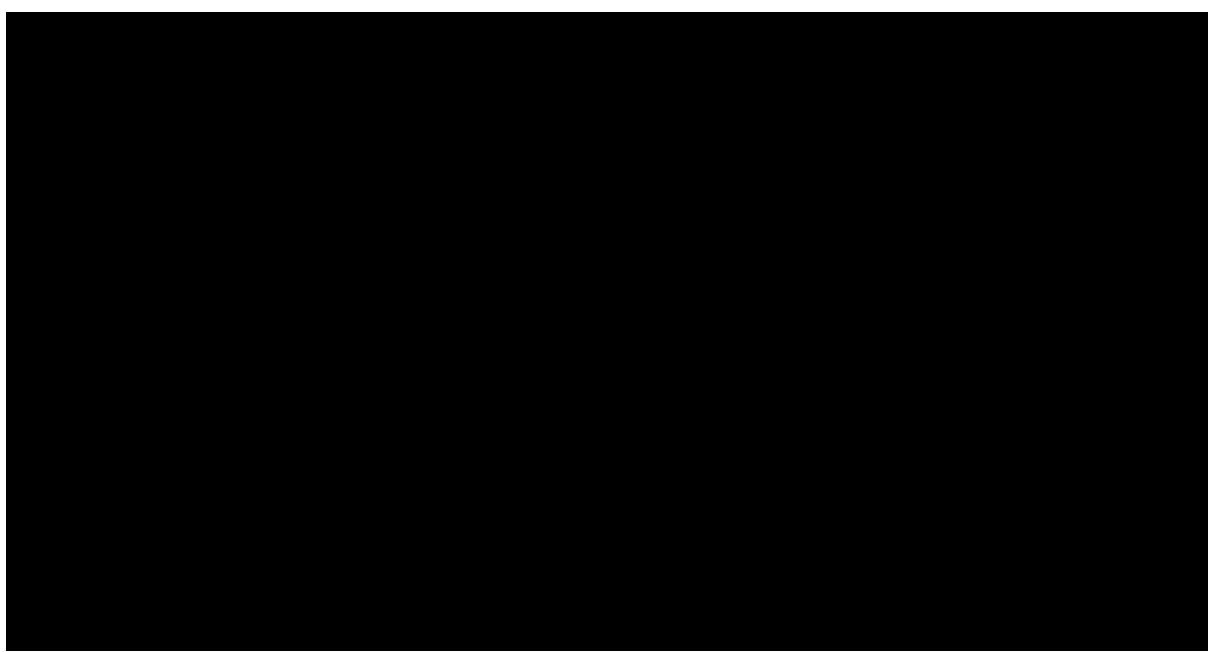
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizej wynosi [redacted] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej

### 1.1.12.7 Analiza wpływu na budżet – wariant dodatkowy 3

#### 1.1.12.7.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizej wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym 3, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 146. Wyniki analizej wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 3 (z RSS).

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>GAZYVARO®</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mabthera	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

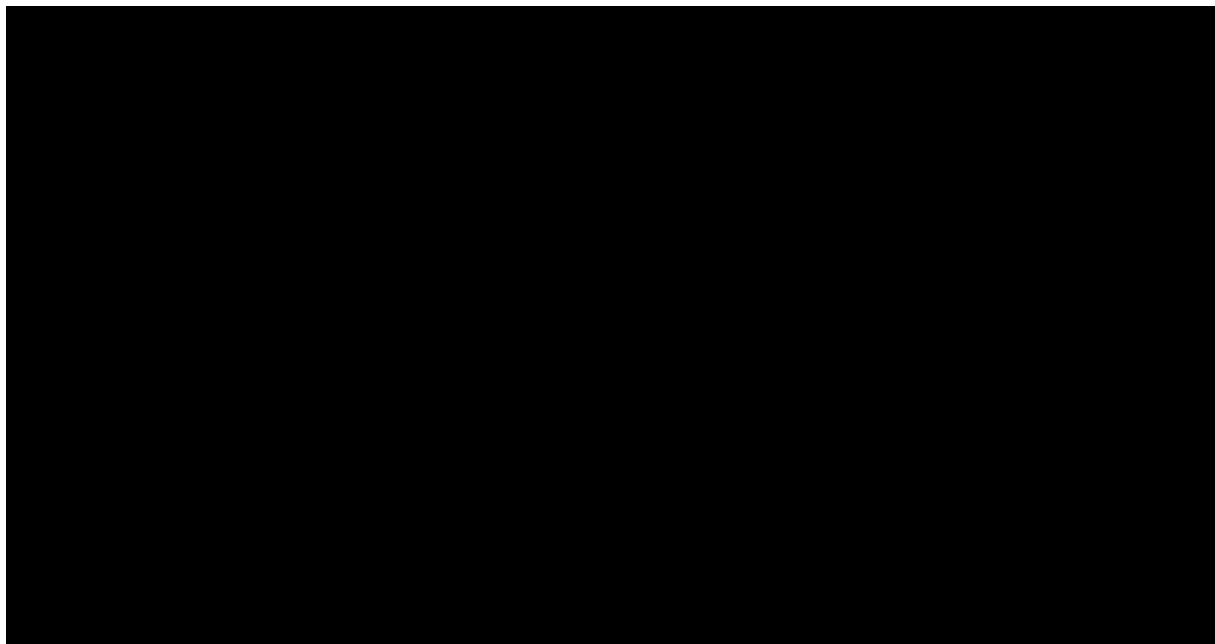
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analizey wynosi ██████% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej

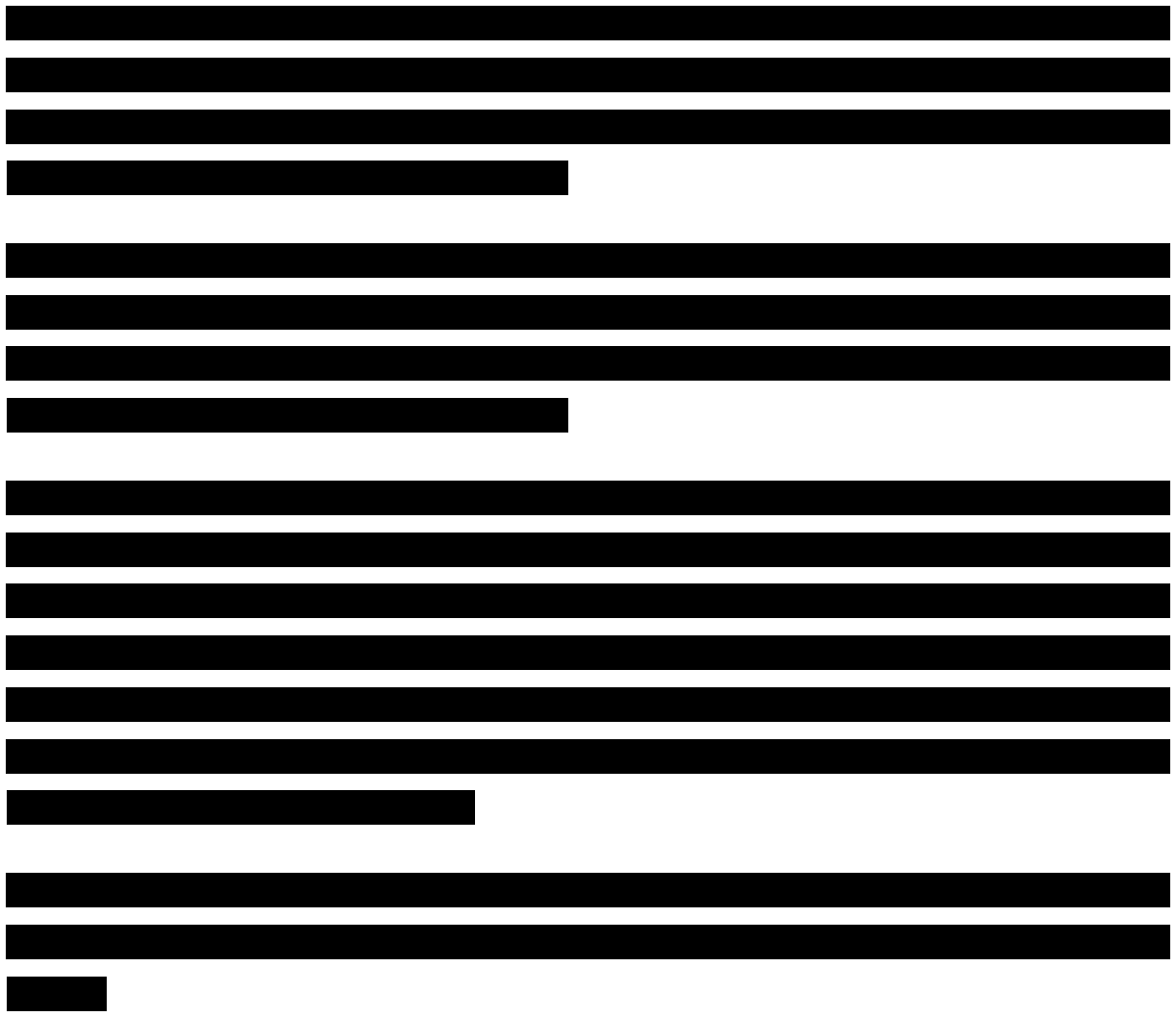
#### 1.1.12.7.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizey wpływu na budżet w wariantcie dodatkowym 3, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 147. Wyniki analizey wpływu na system ochrony zdrowia – wariantcie dodatkowy 3 (bez RSS).

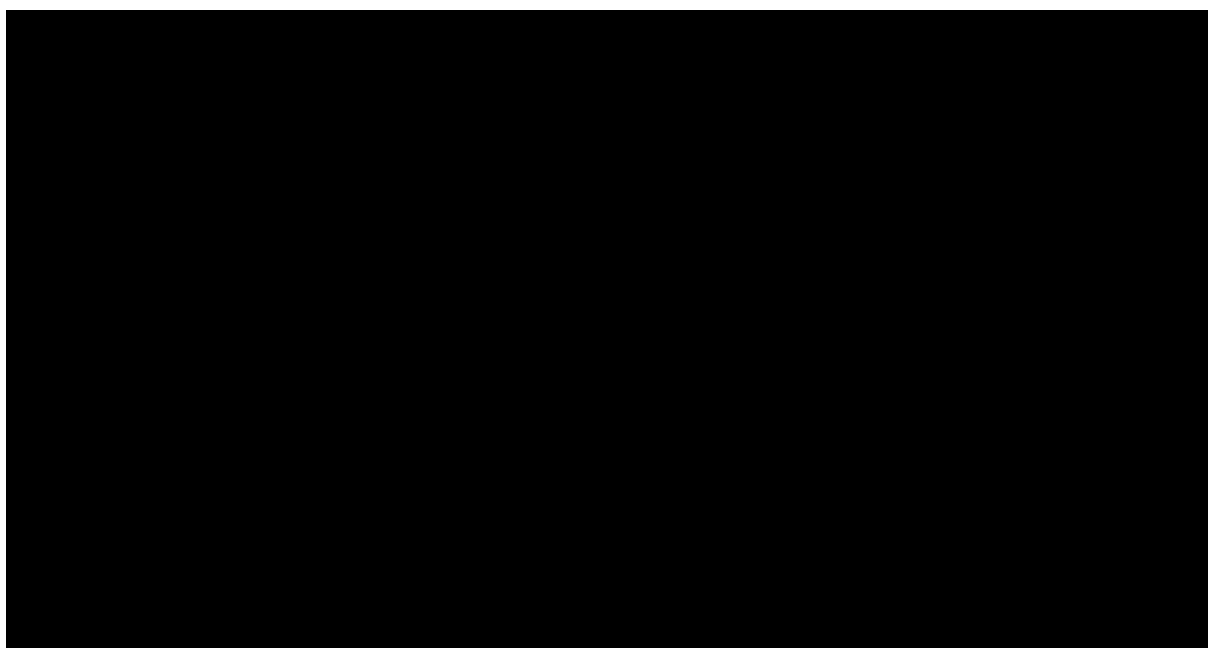
Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>2016 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██████
<b>GAZYVARO®</b>	██████	█	██████	█
w tym RSS	█	█	█	█
Pozostałe koszty PL	██████	█	██████	█
Mabthera	██████	██████	██████	██████
Pozostałe koszty	██████	██████	██████	██████
<b>2017 rok</b>				
<b>Razem</b>	██████	██████	██████	██████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
<b>GAZYVARO®</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym RSS	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty PL	██████████	██████████	██████████	██████████
Mabthera	██████████	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████	██████████



Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.





Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2017, w wariantcie podstawowym analify wynosi [REDACTED] rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej

## 1.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie programu lekowego „Obinutuzumab w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” nie będzie skutkowało dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

## 1.3 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu GAZYVARO® [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Zastosowanie obinutuzumabu generuje dodatkowe korzyści zdrowotne w stosunku do aktualnie refundowanych strategii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu GAZYVARO® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 148).

Tabela 148. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu GAZYVARO®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Tak
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 1.4 Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego GAZYVARO® [REDACTED] w populacji dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny spowoduje umiarkowany (poniżej 10 mln zł rocznie po uwzględnieniu RSS) wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych dwóch lat od zakładanego uruchomienia programu.

Ze względu na niewielkie wskaźniki zachorowalności na CLL, chorzy będą włączani do programu na bieżąco, a prognozowane roczne wydatki na program utrzymują się na stabilnym poziomie. Należy podkreślić, że obecnie możliwości leczenia CLL są ograniczone z powodu licznych chorób współistniejących, a dostępne farmakoterapie pierwszego rzutu nie wpływają istotnie na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

# **Analiza racjonalizacyjna**

Rozdział

**II**

## 2.1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego GAZYVARO® (obinutuzumab) we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

## 2.2 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego GAZYVARO® [REDAKTOWANE] będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

## 2.3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z zakładanym wprowadzeniem programu leczenia CLL z zastosowaniem obinutuzumabu (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji produktu GAZYVARO® w rozważanym wskazaniu (scenariusz istniejący).

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, w horyzoncie pierwszych dwóch lat, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 149. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).

Rok	Dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego [zł]
2016 rok	[REDAKTOWANE]
2017 rok	[REDAKTOWANE]

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi [REDACTED] zł rocznie z uwzględnieniem RSS w pierwszych dwóch latach refundacji i jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować rocznie w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku GAZYVARO® nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 2.4 Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów GAZYVARO® oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 152. Bilans wydatków płatnika.

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
2016 rok	██████████	██████████	██████████
2017 rok	██████████	██████████	██████████

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z realizacji programu leczenia CLL o ██████████ zł rocznie.

### 3. Piśmiennictwo

- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM DS-433-06-2012** Wniosek o objęcie refundacją leku Levact (bendamustinum hydrochloridum) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza weryfikacyjna. Nr: DS.-433-06-2012. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia.  
Dostęp on-line:  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/069/AWA/069\\_AW\\_A\\_Levact\\_%28bendamustyna%29\\_DS\\_433\\_06\\_2012.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/069/AWA/069_AW_A_Levact_%28bendamustyna%29_DS_433_06_2012.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 1 grudzień 2014 rok.
- AOTM-OT-431-5/2014** Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). Raporty ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-5/2014. Agencja oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Warszawa, 2014.  
Dostęp on-line:  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/008/RPT/008\\_AOTM\\_OT\\_431\\_5\\_14\\_%5Bdazatynib%5D\\_CLL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/008/RPT/008_AOTM_OT_431_5_14_%5Bdazatynib%5D_CLL.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 1 grudzień 2014 rok.
- Bouvet 2013** Bouvet E, Borel C, Obéric L, Compaci G, Cazin B, Michallet A-S, Laurent G, Ysebaert L. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2013;98(1):65-70. doi:10.3324/haematol.2012.070755.
- Brzosko 1994** Brzosko M. Występowanie chłoniaków złośliwych na Pomorzu Zachodnim w latach 1980-1984. *Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie*. 1994:15.
- ChPL GAZYVARO® 2014** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro z dnia 20 sierpień 2014 rok.  
Dostęp on-line:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26 listopad 2014 rok.
- ChPL Levact 2011** Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact.  
Dostęp on-line:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 11 grudzień 2014 rok.
- ChPL Transtec 2010** Transtec 35 µg/h (20 mg), system transdermalny z dnia 13 września 2010 r. Dostępne online pod adresem: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Transtec\\_35.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Transtec_35.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 19 listopada 2013 r
- Cieślik 2011** Cieślik A. Epidemiology of leukaemas in Poland. *Studia Medyczne* 2011; 21:53-60.
- Eichhorst 2011** Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2011;22 Suppl 6:vi50-54.

- Eichhorst 2013** Eichhorst B, Fink AM, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger Ch, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner C, Klapper W, Kreuzer AK, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M. Chemoimmunotherapy With Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) In Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) With Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results Of a Planned Interim Analysis Of The CLL10 Trial, An International, Randomized Study Of The German CLL Study Group (GCLLSG). %th ASH Annual Meeting and Exposition. New Orlean, LA. December 7-10, 2013.
- EMA 2014** EPAR summary for the public. Gazyvaro (obinutuzumab).  
Dostępne online:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002799/WC500171597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002799/WC500171597.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 25 listopad 2014 r.
- FDA 2013** CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. MEDICAL REVIEW(S). Obinutuzumab (Gazyva). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/125486Orig1s000M edR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000M edR.pdf). Data ostatniego dostępu: 07 maja 2015 r.
- FDA 2013a** CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. CROSS DISCIPLINE TEAM LEADER REVIEW. Obinutuzumab (Gazyva). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/125486Orig1s000C DTL.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000C DTL.pdf). Data ostatniego dostępu: 07 maja 2015 r.
- FDA 2013b** FDA NEWS RELEASE. FDA approves Gazyva for chronic lymphocytic leukemia. 2013. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm373209.htm>. Data ostatniego dostępu: 10.10.2014 r.
- Fisher 2012** Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, von Tresckow J, Fink A-M, Bühler A, Winkler D, Kreuzer K-A, Staib P, Ritgen M, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Stilgenbauer S, Wendtner C-M. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(26):3209-3216.
- Gałazka 2007** Gałazka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. *Pol J Pathol.* 2007;58(3):199–206.
- Gehan 1970** Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970;54(4):225-235.
- Goede 2014** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, Serna J, Dilhuydy MS, Illmer T, Opat S, Owen CJ, Samoylova O, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Döhner H, Langerak AW, Ritgen M, Kneba M, Asikanius E, Humphrey K, Wenger M, Hallek M. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine.* 2014;370(12):1101-1110.

- GUS 2011** Koehne N, Lednicki B, Piekarzewska M, Wieczorkowski R, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan Zdrowia Ludności Polski w 2009 r. Informacje i opracowani statystyczne. Główny Urząd Statystyczny. Informacje i opracowania statystyczne. Warszawa 2011.
- Janicki 2003** K. Janicki, T. Grodzick, M. Fornal. Evolution of leukemia survival in Cracow city for cases registered in 1980-1990. Epidemiological review 2003, 57(4): 671-682.
- Kamińska 2010** Kamińska W, Kusz L. M, Hus I. Skuteczność schematu bendamustyna i rytuksymab w leczeniu nawrotowej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej. (Efficacy of bendamustine combined with rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia.). Hematologia 2010; 1: 359-363.
- Kin-Dittmann 1991** Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, Kuriata E. [Incidence of neoplasms of the hematopoietic and lymphoreticular systems in the Lower Silesia. III. Neoplasms of the lymphoreticular system in various provinces]. Acta Haematol Pol. 1991;22(2):251-260.
- Knauf 2009** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27(26):4378-4384.
- NFZ 19/12/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do września 2014 r.  
Dostęp on-line:  
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6444>Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 rok
- NFZ 7/07/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.  
Dostęp on-line:  
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>
- KRN 2014** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne on-line:  
<http://onkologia.org.pl/projekcie/>  
Data ostatniego dostępu: 26 listopad 2014 rok
- Kwiatkowski 1994** Kwiatkowski A. Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. Eur. J. Cancer Prev. 1994;3(3):277-283.
- Lewandowski 2003** Lewandowski K, Matuszak M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia. Współcz Onkol (2003) vol. 7, 7 (470-475)
- Meder 2011** Meder J. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Białaczki. Warszawa 2011, 111-119.

- Mucha 2003** Mucha D, Kruczkowska M, Rucińska M, Wojtukiewicz MZ. Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2,4:215-220.
- Mullard 2012** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* (2012); 11; 426-428.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 19/12/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.  
 Dostęp on-line: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2015-r>  
 Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 rok
- MZ 22/10/2014** Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.
- MZ 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
- NFZ 74/2014** Zarządzenie Nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- NFZ 80/2014** Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
- NFZ 81/2014** Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NICE 2014** Leukaemia (chronic lymphocytic) - obinutuzumab (with chlorambucil, 1st line) [ID650]. NICE. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG451>  
 Data ostatniego dostępu: 10.10.2014 r.
- Raport PGBCCh 2007** Lymphonix 1. Raport Polskiej Grupy badawczej Chłoniaków za okres 01.01.2007-30.06.2007. Dostępny on-line: <http://www.plrg.pl/index.php/rejestr-patologiczny-choniakow1/48-lymphonix-1>  
 Data ostatniego dostępu: 26 listopad 2014 rok

- Ratajczak 2013** Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Paczkowska A, Zaprutko T. Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. *Nowiny Lekarskie* 2013, 82, 5, 355–362.
- Redaelli 2004** Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13(3):279-287.
- Robak 2014** Robak T. Przewlekłe białaczki limfatyczne. W Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014: 1686-1690.
- SRP 128/2012** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 128/2012 z dnia 26 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Levaxt (bendamustinum hydrochloridum) (EAN 5909990802210) we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Przejrzystości. Dostęp on-line: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/069/SRP/U\\_32\\_379\\_121126\\_stanowisko\\_128\\_Levact\\_25mg.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/069/SRP/U_32_379_121126_stanowisko_128_Levact_25mg.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 1 grudzień 2014 rok.
- Szumera-Ciećkiewicz 2014** Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3280-3286.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Warzocha 2013** Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa w: Krzakowski M. Warzocha K. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok*, VM Media Sp. z o.o., Gdańsk 2013: 823-834.
- Watson 2008** Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol*. 2008;81(4):253-258.

# Załączniki

Rozdział

IV

## 4.1 Badanie ankietowe

### 4.1.1 Cel

Celem badania ankietowego było zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL) oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzeniem refundacji preparatu GAZYVARO® (obinutuzumab) w ramach programu lekowego obejmującego chorych wcześniej nieleczonych. Ankieta zawiera również pytania dotyczące zasobów systemu ochrony zdrowia zużywanych w procesie leczenia chorych z CLL, które będą wykorzystane do oszacowania kosztu leczenia przeciętnego chorego w okresie rocznym.

### 4.1.2 Metodyka

Ankieta przygotowano w związku z planowanym złożeniem wniosku refundacyjnego dla produktu GAZYVARO® (obinutuzumab). Ankieta została przeprowadzona wśród 6 ekspertów klinicznych, specjalistów z dziedziny hematologii, reprezentujących 6 różnych ośrodków klinicznych. Wzory ankiet drogą elektroniczną przesłano do ekspertów klinicznych. Podstawowe dane dotyczące ekspertów biorących udział w badaniu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 153. Podstawowe dane dotyczące ekspertów klinicznych.

Imię i nazwisko	Specjalizacja	Nazwa reprezentowanego ośrodka	Liczba chorych z CLL leczonych w ostatnim roku w ośrodku	
			Nowo zdiagnozowani	1 linia, leczeni osobiście
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	■

Wątpliwości dotyczące wypełnienia ankiet oraz poprawność udzielonych odpowiedzi wyjaśniano drogą telefoniczną lub elektroniczną.



4.1.3 Wyniki

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

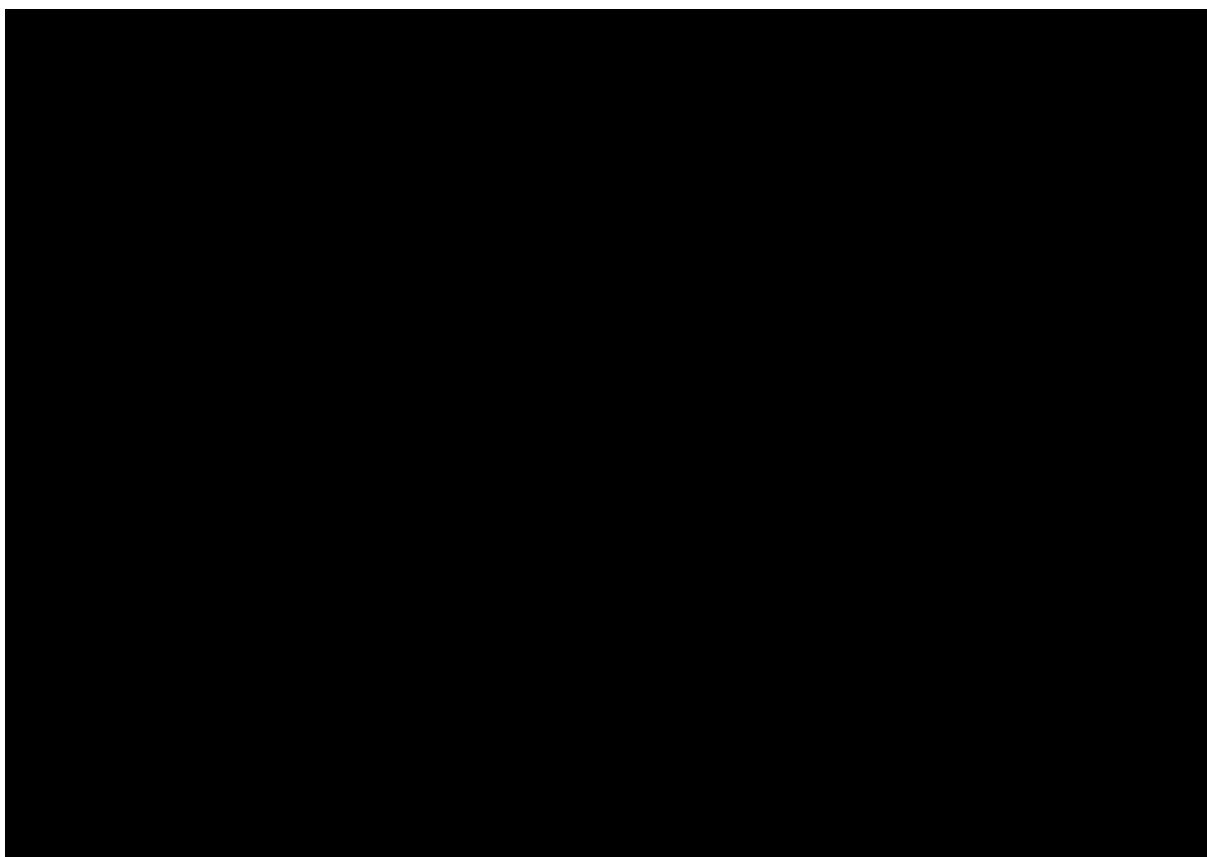
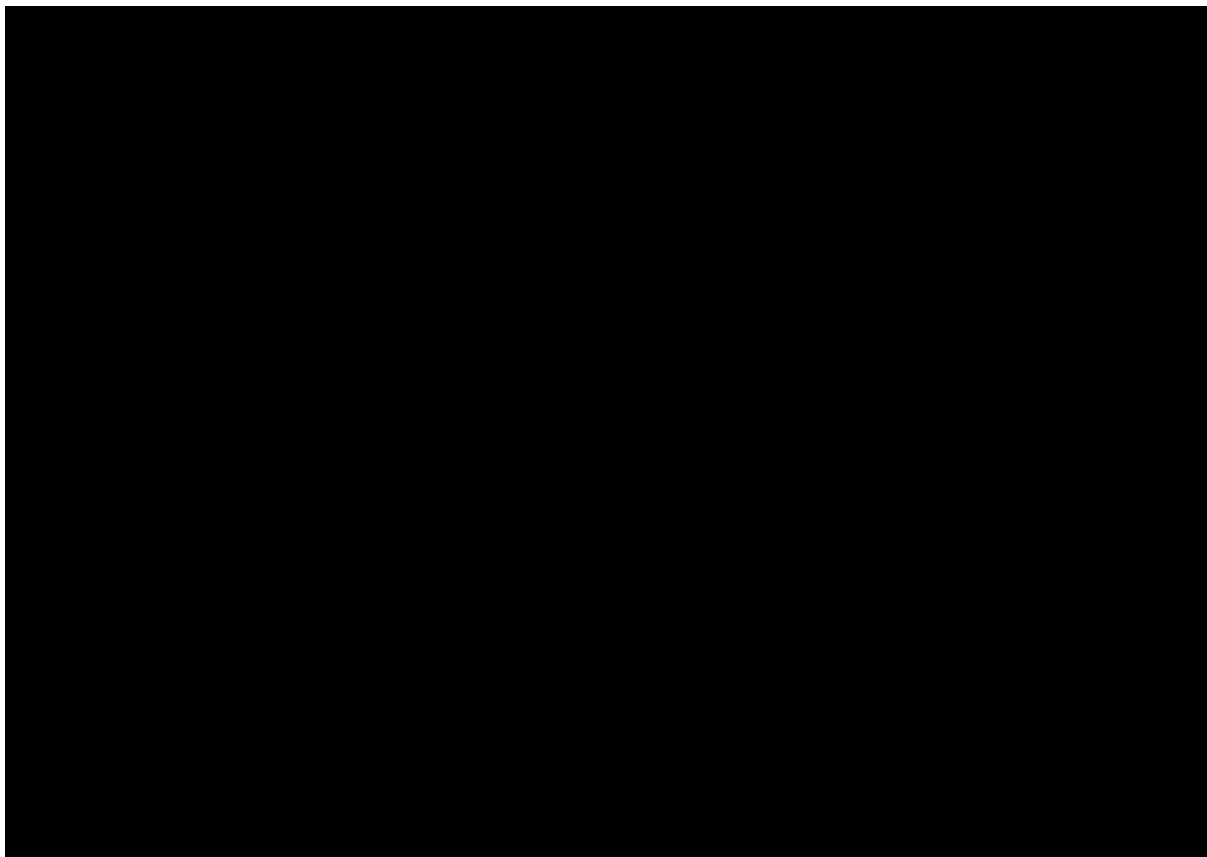
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

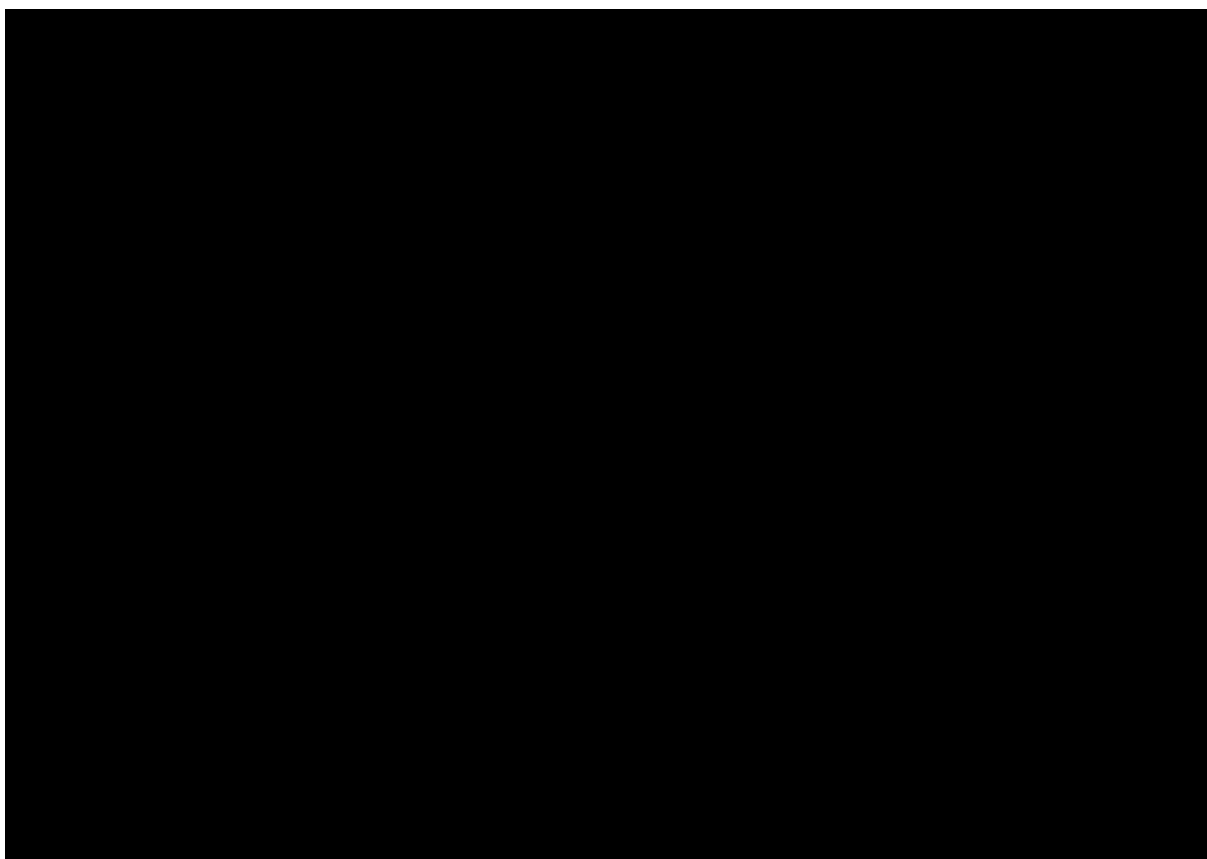
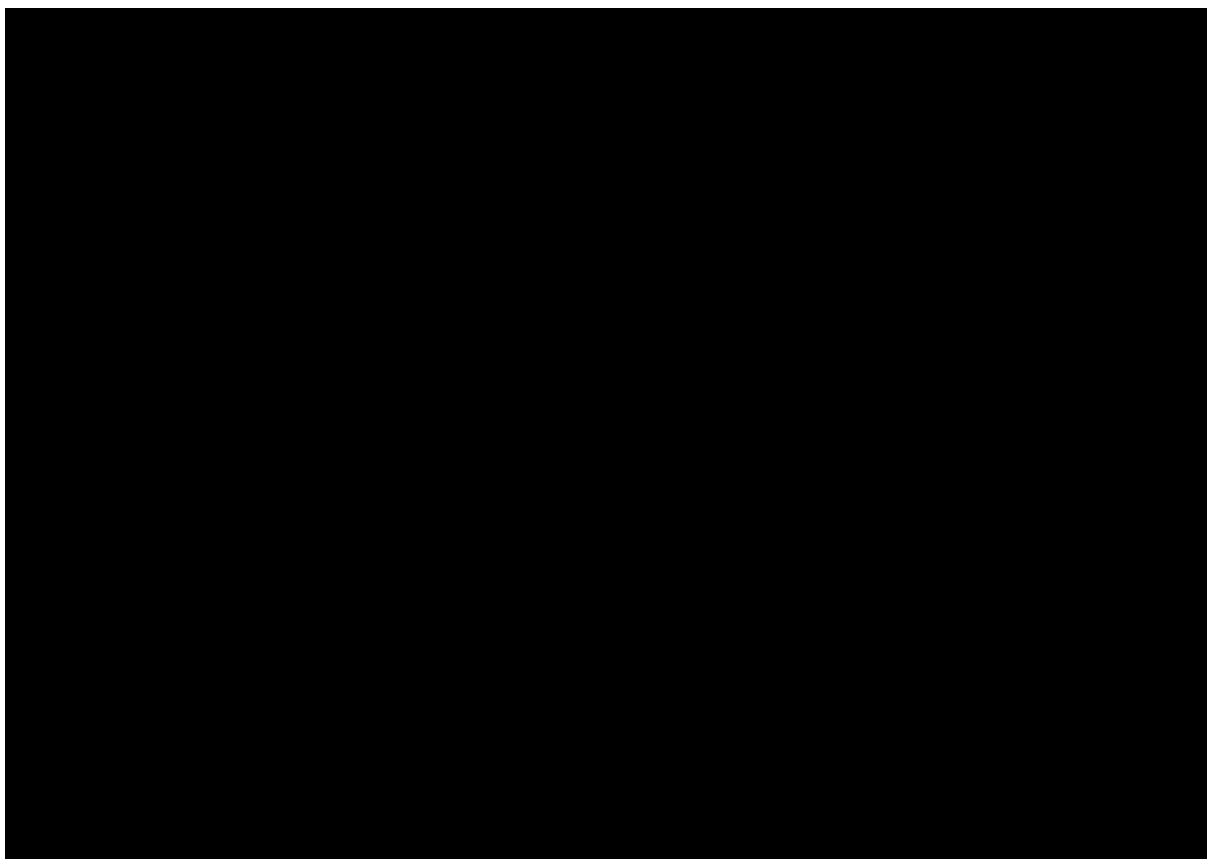
[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

[Redacted text]

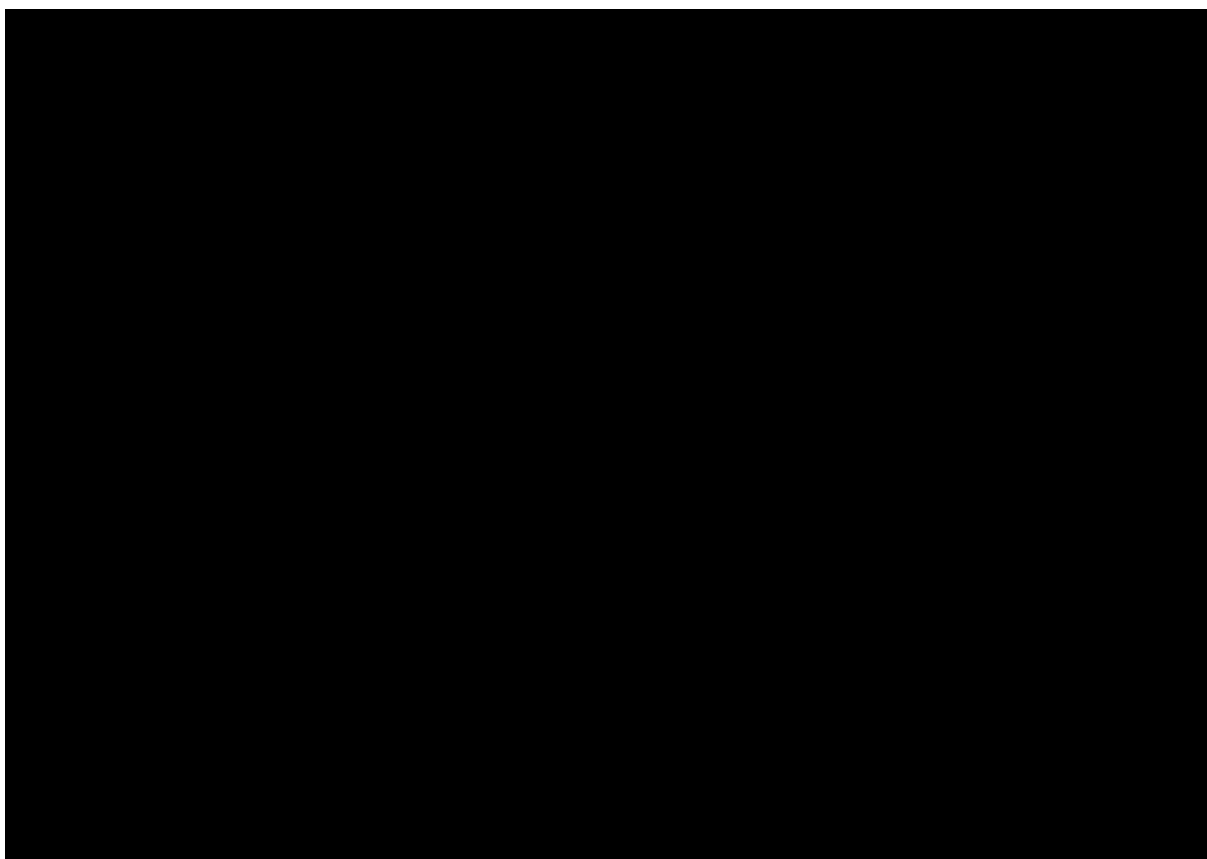
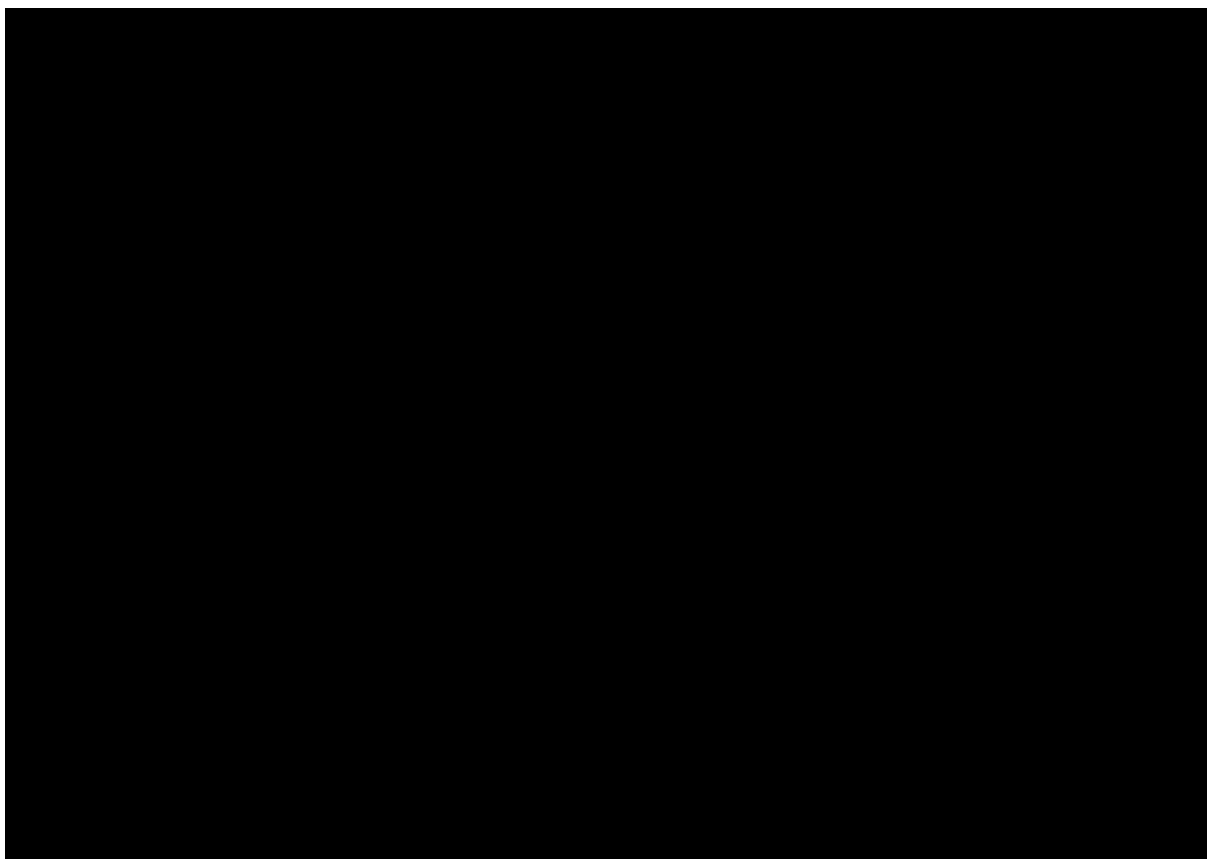
[Redacted text]

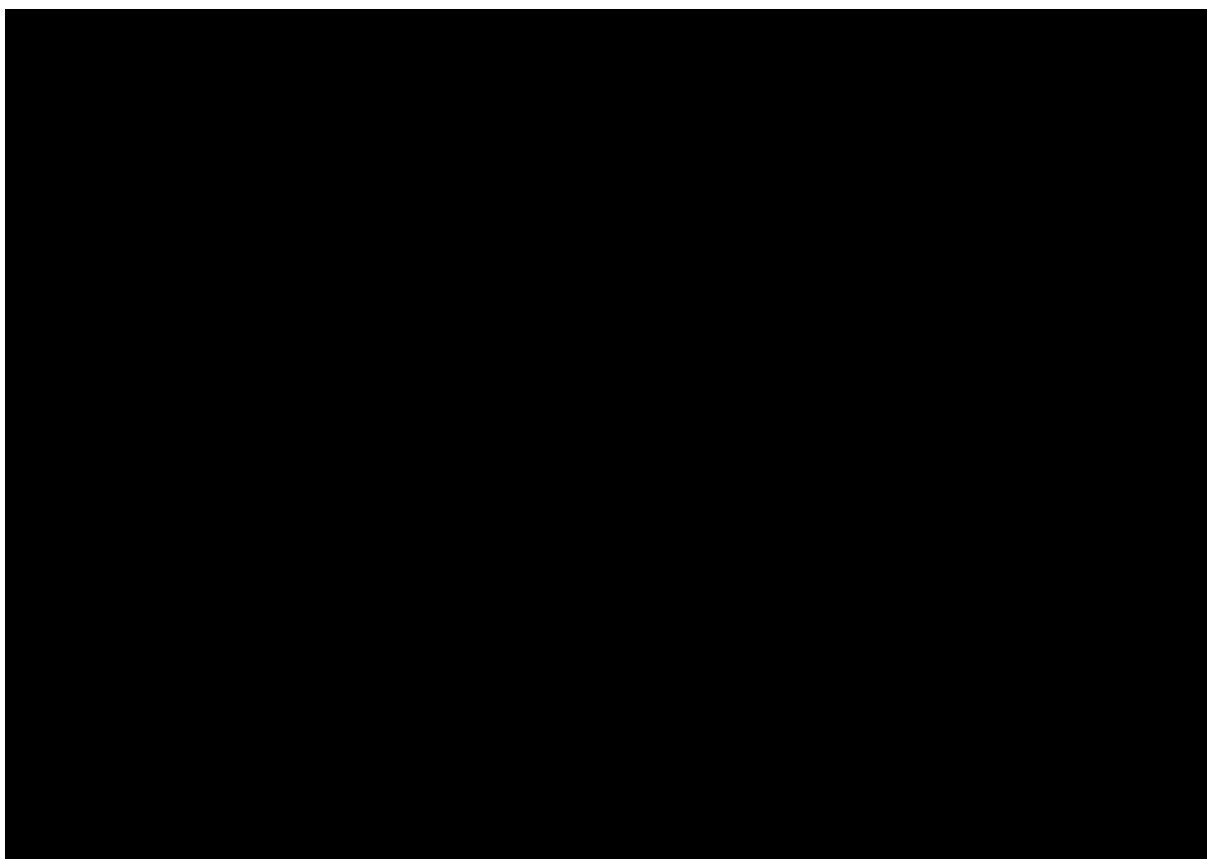
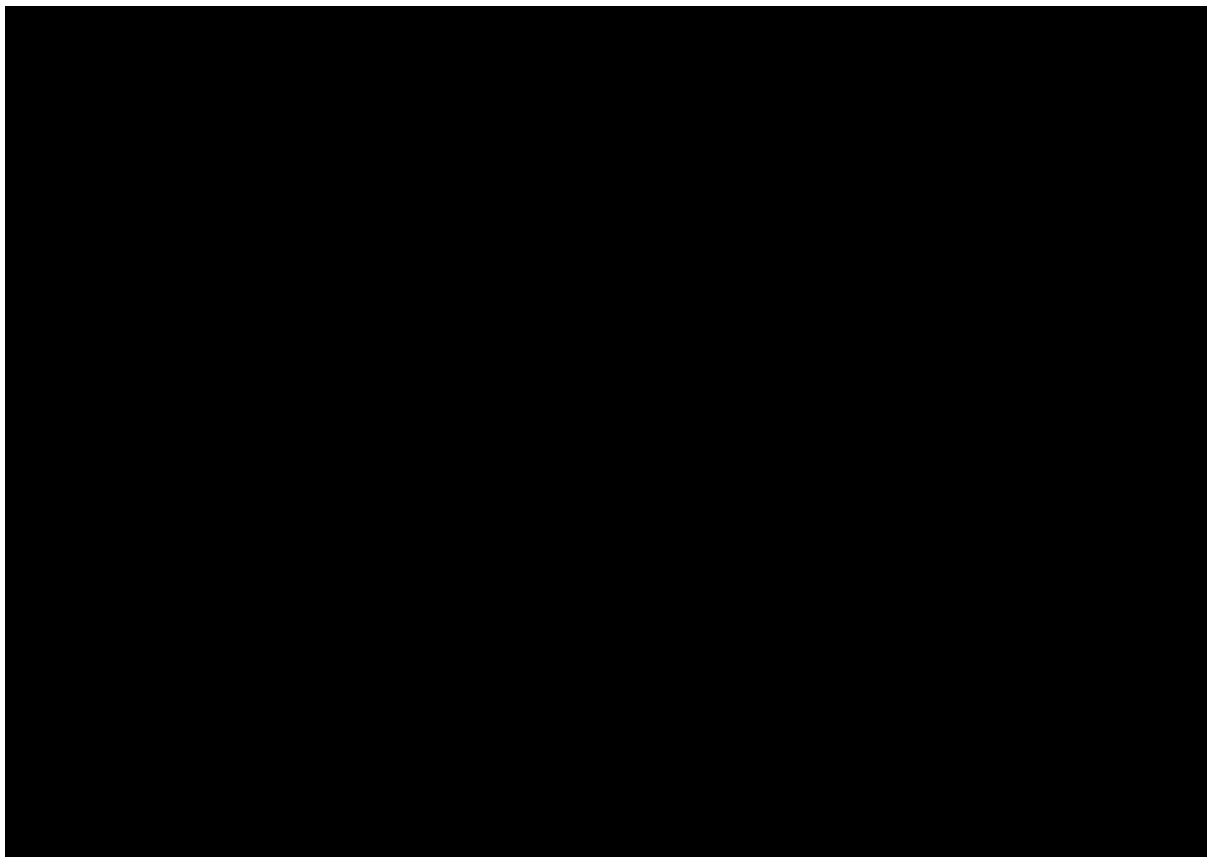
[Large redacted area]

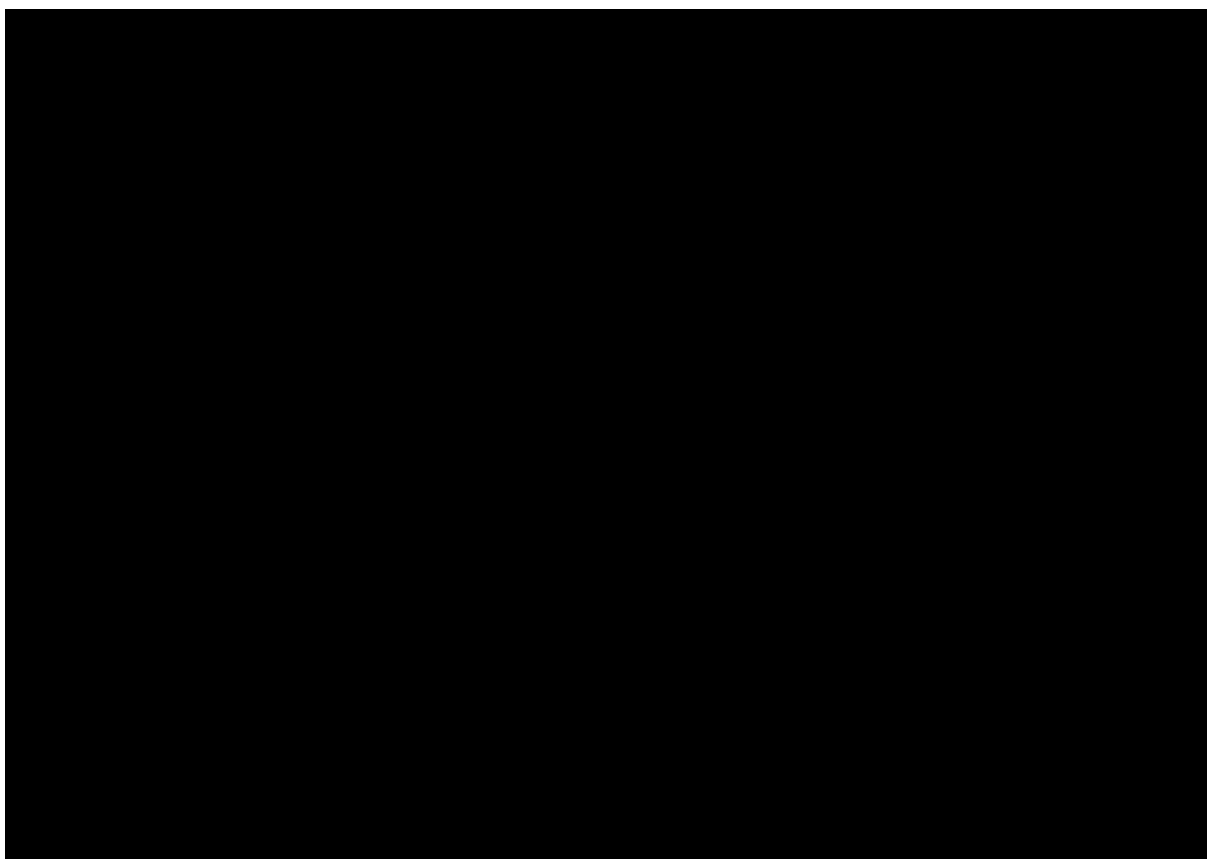
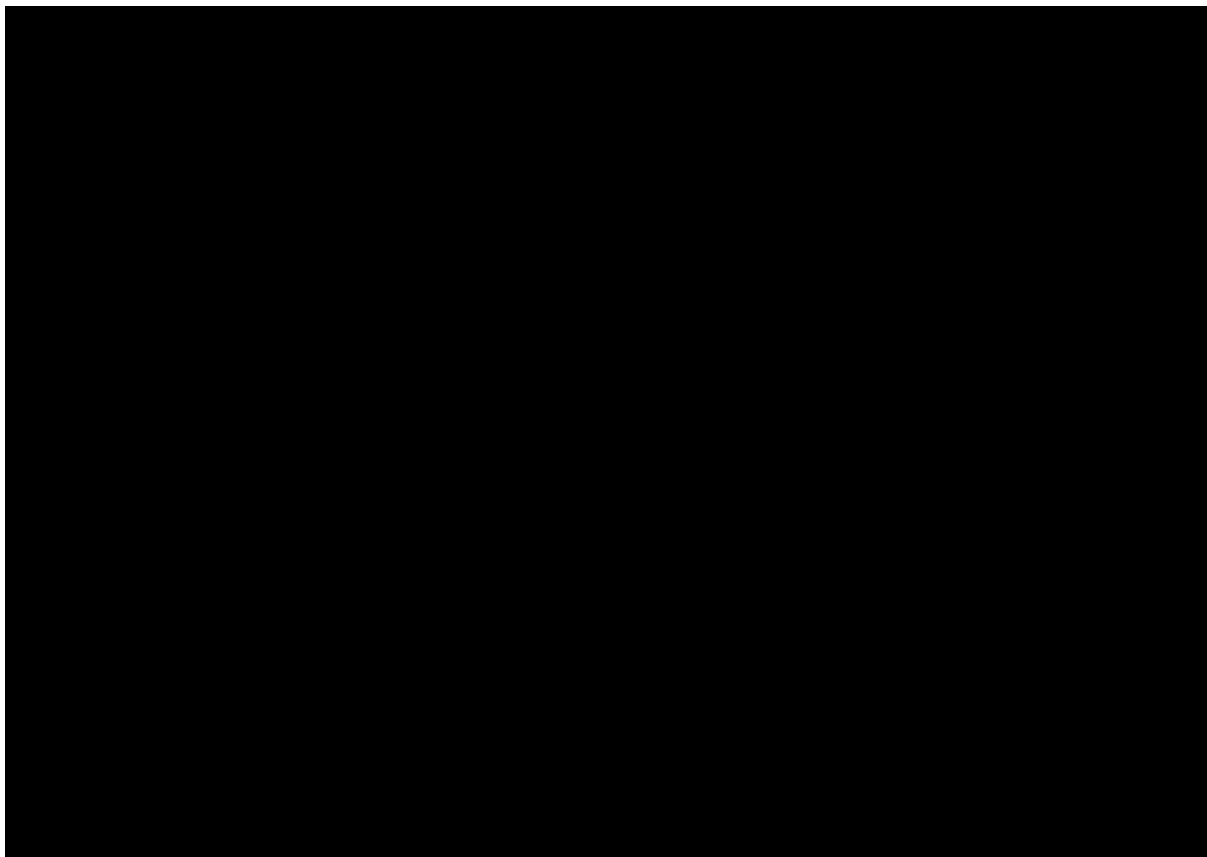


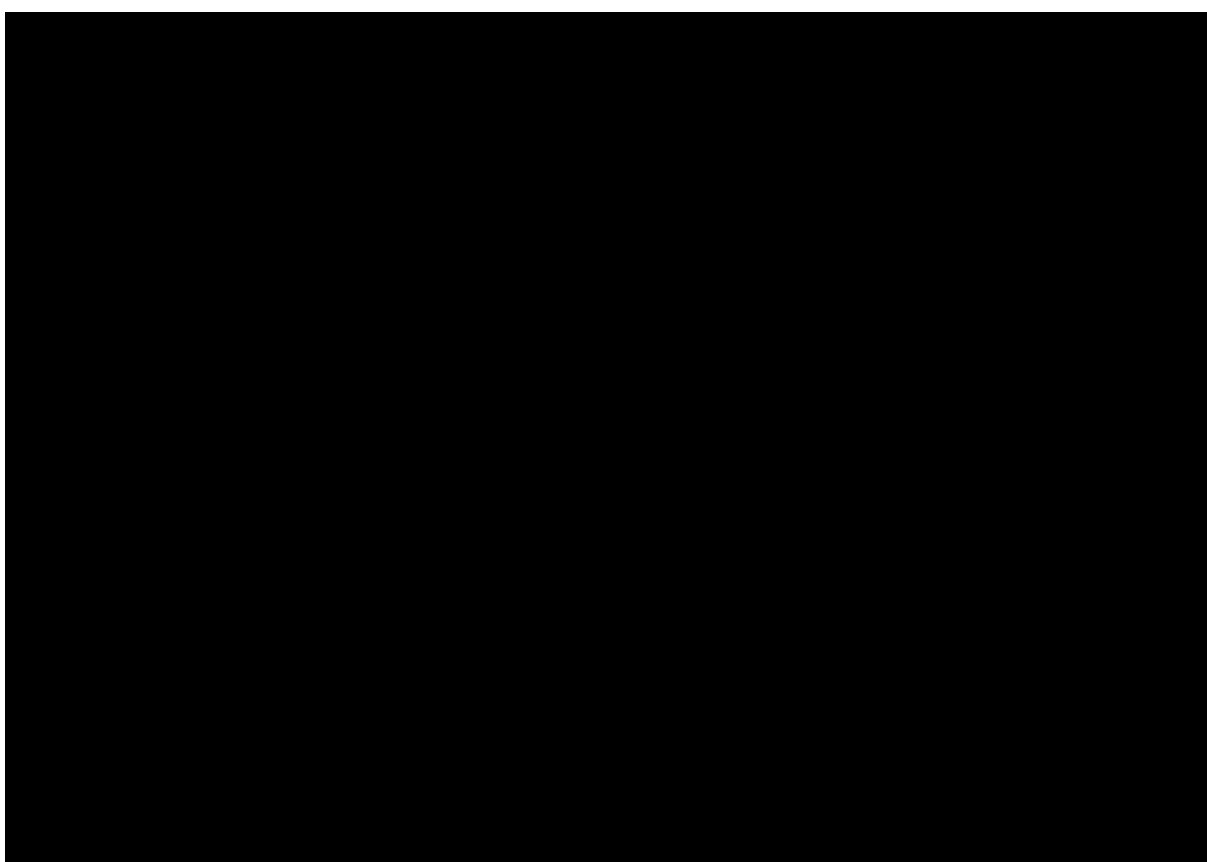
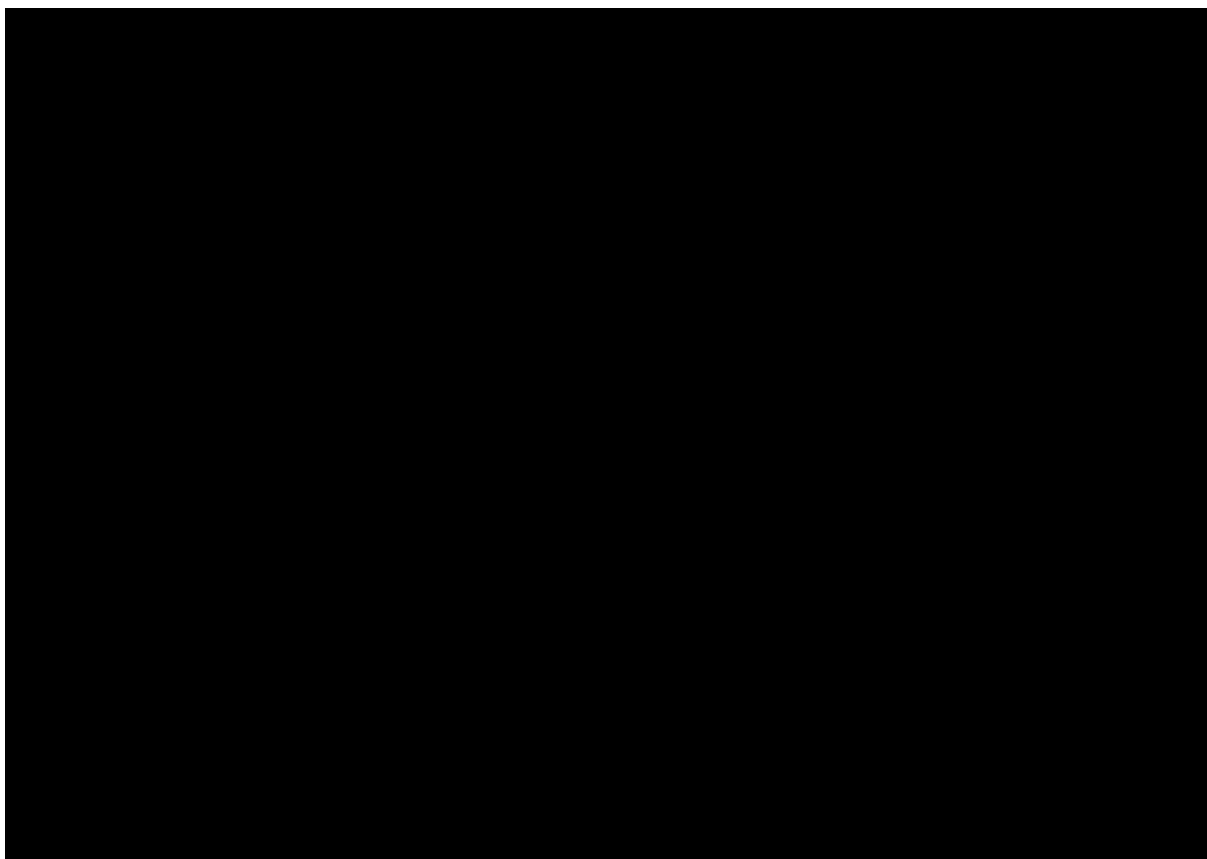


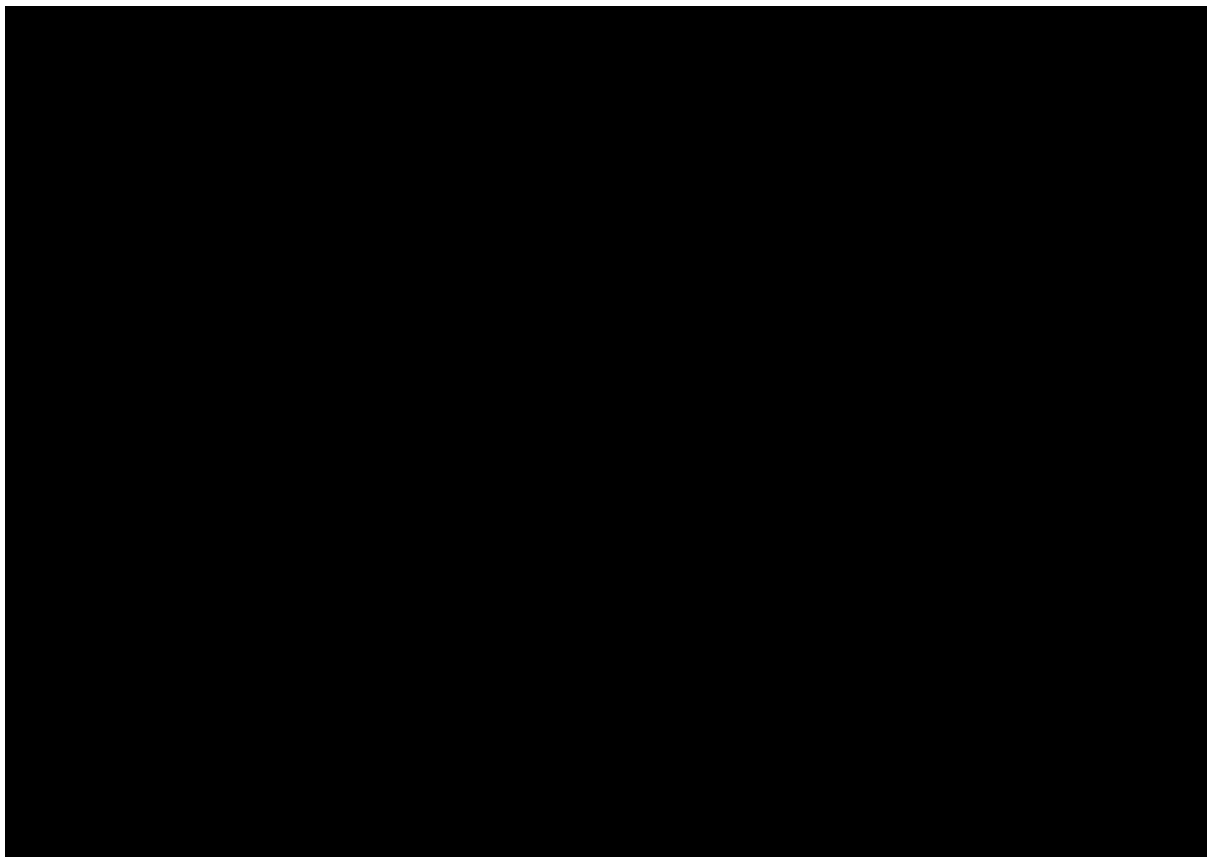














<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

## 4.2 Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL

Tabela 165. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii (MZ 19/12/2014 kat. C).

Preparat	Zawartość	Cena producenta [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Podstawa limitu	Limit [zł]	Cena jednostkowa*
<b>Rytuksymab</b>							
Mabthera	100 mg	2 263,90	2 445,01	2 567,26	Tak	2 567,26	12,836 zł/mg
Mabthera	500 mg	5 659,74	6 112,52	6 418,15	-	6 418,15	12,836 zł/mg
<b>Chlorambucyl</b>							
Leukeran	2 mg × 25 tabl.	223,59	241,48	253,55	Tak	253,55	10,142 zł/tab.
<b>Bendamustyna</b>							
Levact	25 mg × 5 fiol.	1 500,00	1 620,00	1 701,00	-	1 020,60	8,165 zł/mg
Levact	100 mg × 5 fiol.	6 000,00	6 480,00	6 804,00	-	4 082,40	8,165 zł/mg
Bendamustine Accord	25 mg × 5 fiol.	900,00	972,00	1 020,60	-	1 020,60	8,165 zł/mg
Bendamustine Accord	100 mg × 5 fiol.	3 600,00	3 888,00	4 082,40	Tak	4 082,40	8,165 zł/mg
<b>Cyklofosfamid</b>							
Endoxan	50 mg × 50 tabl.	67,15	72,52	76,15	Tak	76,15	0,030 zł/mg
Endoxan	200 mg (fiol.)	13,50	14,58	15,31	Tak	15,31	0,077 zł/mg
Endoxan	1 000 mg (fiol.)	50,89	54,96	57,71	-	57,71	0,058 zł/mg
<b>Fludarabina</b>							
Fludalym	50 mg × 5 fiol.	376,00	406,08	426,38	-	426,38	8,528 zł/mg
Fludara Oral	10 mg × 15 tabl.	1 155,38	1 247,81	1 310,20	Tak	1 310,20	8,735 zł/mg
Fludara Oral	10 mg × 20 mg	1 540,50	1 663,74	1 746,93	-	1 746,93	8,735 zł/mg
Fludarabine Teva	25 mg/ml × 2 ml	270,00	291,60	306,18	Tak	306,18	6,124 zł/mg

\* na podstawie limitu;



Tabela 166. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 19/12/2014 kat. A1).

Preparat	Zawartość	Cena detaliczna [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Podstawa limitu	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Cena jednostkowa (PPP)
<b>Prednizon</b>							
Encorton	1 mg × 20 tabl.	8,32	7,56	-	1,18	1,18	0,059 zł/mg
Encorton	5 mg × 20 tabl.	12,10	9,72	-	5,92	5,92	0,059 zł/mg
Encorton	5 mg × 100 tabl.	29,62	22,46	Tak	29,62	29,62	0,059 zł/mg
Encorton	10 mg × 20 szt.	20,34	16,20	-	11,85	11,85	0,059 zł/mg
Encorton	20 mg × 20 szt.	27,95	21,60	-	23,70	23,70	0,059 zł/mg

### 4.3 Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii CLL

Tabela 167. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii 1. linii CLL w okresie 01-09.2014 rok.

Preparat, EAN	Zawartość	Liczba opakowań	łącna ilość substancji [mg]	Wartość re-fundacji [zł]	Koszt jednostkowy	Ważony koszt jednostkowy (z RSS)
<b>Rytuksymab</b>						
Mabthera, 5909990418817	200 mg	14 688	2 937 517,0	30 764 050,59	10,47 zł/mg	10,455 zł/mg*
Mabthera, 5909990418824	500 mg	19 248	9 624 010,8	100 495 535,31	10,44 zł/mg	
<b>Chlorambucyl</b>						
Leukeran, 5909990345618	25 tabl.	713	35 630,0	176 757,74	9,92 zł/tabl.	9,922 zł/tabl.
<b>Bendamustyna</b>						
Levact, 5909990802210	25 mg × 5 fiol.	1 070	133 698,1	1 703 767,21	12,74 zł/mg	12,708 zł/mg <sup>^</sup>
Levact, 5909990802234	100 mg × 5 fiol.	1 137	568 277,9	7 202 730,92	12,67 zł/mg	
Bendamustine Accord, 5909991198145	25 mg × 5 fiol.	0	0	0	0	
Bendamustine Accord, 5909991198183	100 mg × 5 fiol.	0	0	0	0	
<b>Cyklofosfamid</b>						
Endoxan, 5909990240814	50 mg × 50 tabl.	722	1 803 914,4	52 721,97	0,03 zł/mg	0,029 zł/mg
Endoxan, 5909990240913	200 mg (fiol.)	34 964	6 992 816,4	521 506,04	0,07 zł/mg	0,064 zł/mg
Endoxan, 5909990241019	1 000 mg (fiol.)	55 489	55 488 897,6	3 156 121,24	0,06 zł/mg	
<b>Fludarabina</b>						
Fludalym, 5909990683567	50 mg × 5 fiol.	297	14 850,9	98 771,27	6,65 zł/mg	5,067 zł/mg
Fludarabine Teva, 5909990082377	25 mg/ml × 2 ml	2 736	136 775,1	669 494,69	4,89 zł/mg	
Fludara Oral, 5909991183318	10 mg × 15 tabl.	197	29 479,9	304 814,21	10,34 zł/mg	8,945 zł/mg
Fludara Oral, 5909991183325	10 mg × 20 mg	1 281	256 297,1	2 237 722,34	8,73 zł/mg	
<b>Prednizon</b>						
Encorton, 5909990170616	1 mg × 20 tabl.	29 237	584 736,0	3 589	0,01 zł/mg	0,031 zł/mg

Preparat, EAN	Zawartość	Liczba opakowań	Łączna ilość substancji [mg]	Wartość re-fundacji [zł]	Koszt jednostkowy	Ważony koszt jednostkowy (z RSS)
Encorton, 5909990297016	5 mg × 20 tabl.	305 468	30 546 760,0	608 346	0,02 zł/mg	
Encorton, 5909990297023	5 mg × 100 tabl.	69 781	34 890 500,0	1 419 884	0,04 zł/mg	
Encorton, 5909990405329	10 mg × 20 szt.	283 405	56 681 000,0	2 036 880	0,04 zł/mg	
Encorton, 5909990405428	20 mg × 20 szt.	148 454	59 381 720,0	2 496 494	0,04 zł/mg	

\* [REDACTED]

^ w analizie założono, że cena substancji czynnej bendamustyna w wariantcie z uwzględnieniem RSS wynosi 8,165 zł.mg (patrz: Rozdział 1.1.9.2.2).

#### 4.4 Odsetek kontynuujących terapię

Tabela 168. Odsetek kontynuujących terapię.

Cykl modelu	G-Clb1	G-Clb2	R-Clb1	R-Clb2	Clb
0					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					

## 4.5 Koszty działań niepożądanych – wycena punktowa świadczeń

Tabela 169. Koszty działań niepożądanych – świadczenia.

Świadczenie	Wycena punktowa
5.08.05.0000172, porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń) (NFZ 80/2014)	3
5.08.05.0000170, hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1,2 i 3 dzień) (NFZ 80/2014)	12
5.51.01.0016003, Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia (NFZ 81/2014)	49
5.51.01.0016006, Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia (NFZ 81/2014)	11
5.53.01.0000943, Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej (NFZ 81/2014)	2

#### 4.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje, arkusz kalkulacyjny, analiza kosztów,
[REDAKCYJA]	oszacowanie populacji, arkusz kalkulacyjny, analiza kosztów, obliczenia, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	oszacowanie populacji, arkusz kalkulacyjny, analiza kosztów, obliczenia, korekta i formatowanie tekstu

#### 4.7 Spis tabel

[Redacted content]

Tabela 18. Wskaźniki zapadalności na CLL w Polsce. .... 31

[Redacted content]

Tabela 21. Najczęściej stosowane metody leczenia 1. linii CLL w Polsce w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym. .... 35

[Redacted Table-Of-Contents]

Tabela 25. Kategorie kosztów leczenia CLL uwzględnione w modelu BIA. .... 38

[Redacted Table-Of-Contents]

Tabela 34. Średnia powierzchnia ciała, masa ciała, wzrost przyjęte w analizie. .... 44

Tabela 35. Preparat obinutuzumabu dostępny w ramach programu lekowego. .... 45

Tabela 36. Kwota refundacji produktu GAZYVARO® w przypadku umieszczenia w katalogu leków stosowanych w programie lekowym. .... 45

Tabela 37. Średni koszt jednostki substancji czynnych stosowanych w chemioterapii 1. linii CLL. .... 47

Tabela 38. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb – analiza podstawowa. .... 48

Tabela 39. Koszt terapii G-Clb – analiza podstawowa. .... 49

Tabela 40. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb: 2. etap Goede 2014 – wariant dodatkowy 1. .... 50

Tabela 41. Koszt terapii G-Clb w wariacie dodatkowym 1. .... 51

Tabela 42. Schemat dawkowania G-Clb na podstawie ChPL GAZYVARO® 2014. .... 53

Tabela 43. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii G-Clb: ChPL GAZYVARO® 2014– wariant dodatkowy 2. .... 53

Tabela 44. Koszt terapii G-Clb w wariacie dodatkowym 2. .... 54

Tabela 45. Koszt podania leków G-Clb (NFZ 74/2014). .... 55

Tabela 46. Koszt badań diagnostycznych w programie lekowym (NFZ 74/2014). .... 56

Tabela 47. Koszty ryczałtu diagnostycznego w czasie trwania terapii G-Clb. .... 56



Tabela 48. Koszty składowe terapii G-Clb (6 cykli).....	56
Tabela 49. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb: 1. etap badania Goede 2014 – analiza podstawowa.....	57
Tabela 50. Koszt terapii R-Clb – analiza podstawowa.....	58
Tabela 51. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb: 2. etap badania Goede 2014 – wariant dodatkowy 1.....	59
Tabela 52. Koszt terapii R-Clb w wariancie dodatkowym 2.....	60
Tabela 53. Schemat dawkowania R-Clb na podstawie Goede 2014.....	61
Tabela 54. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii R-Clb.....	62
Tabela 55. Koszt terapii R-Clb w wariancie dodatkowym 2.....	62
Tabela 56. Koszt podania leków R-Clb (NFZ 80/2014).....	64
Tabela 57. Koszt oceny skuteczności terapii R-Clb (NFZ 80/2014).....	64
Tabela 58. Koszty składowe terapii R-Clb (6 cykli).....	64
Tabela 59. Rzeczywiste zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb: 1. etap badania Goede 2014 – analiza podstawowa.....	65
Tabela 60. Koszt terapii Clb – analiza podstawowa.....	66
Tabela 61. Schemat dawkowania Clb na podstawie Goede 2014.....	67
Tabela 62. Planowe zużycie leków w czasie 6 cykli terapii Clb.....	67
Tabela 63. Koszt terapii Clb w wariancie dodatkowym 2.....	67
Tabela 64. Koszt podania Clb (NFZ 80/2014).....	68
Tabela 65. Koszt oceny skuteczności terapii Clb (NFZ 80/2014).....	69
Tabela 66. Koszty składowe monoterapii Clb (6 cykli).....	69
Tabela 67. Schemat dawkowania RBenda na podstawie Fisher 2012 i Eichhorst 2013.....	70
Tabela 68. Rzeczywiste zużycie rytuksymabu w czasie 6 cykli terapii RBenda: Goede 2014, 1. etap – wariant podstawowy.....	70
Tabela 69. Rzeczywiste zużycie bendamustyny w czasie 6 cykli terapii RBenda – analiza podstawowa.....	71
Tabela 70. Koszt terapii RBenda - analiza podstawowa.....	72
Tabela 71. Koszt terapii RBenda - analiza dodatkowa 1.....	73
Tabela 72. Koszt terapii RBenda – analiza dodatkowa 2.....	74
Tabela 73. Koszt podania RBenda (NFZ 80/2014).....	75
Tabela 74. Koszt oceny skuteczności terapii RBenda (NFZ 80/2014).....	75
Tabela 75. Koszty składowe terapii RBenda (6 cykli).....	75
Tabela 76. Schemat dawkowania bendamustyny na podstawie Knauf 2009 oraz ChPL Levact 2011.....	76

Tabela 77. Rzeczywiste zużycie bendamustyny w czasie 6 cykli terapii – analiza podstawowa. ....	77
Tabela 78. Koszt terapii bendamustyną - analiza podstawowa. ....	77
Tabela 79. Koszt terapii bendamustyną – analiza dodatkowa 2. ....	78
Tabela 80. Koszt podania Benda (NFZ 80/2014). ....	79
Tabela 81. Koszt oceny skuteczności monoterapii bendamustyną (NFZ 80/2014). ....	79
Tabela 82. Koszty składowe terapii bendamustyną (6 cykli). ....	80
Tabela 83. Schemat dawkowania RCP na podstawie badania ankietowego. ....	80
Tabela 84. Względna intensywność dawki FCR z badania Bouvet 2013. ....	81
Tabela 85. Intensywność dawki cyklofosfamidu oraz rytuksymabu oszacowana na podstawie badania Bouvet 2013. ....	81
Tabela 86. Rzeczywiste zużycie schematu RCP w czasie 6 cykl – analiza podstawowa. ....	82
Tabela 87. Koszt terapii RCP – analiza podstawowa. ....	83
Tabela 88. Koszt terapii RCP – wariant dodatkowy 2. ....	84
Tabela 89. Koszt podania RCP (NFZ 80/2014). ....	86
Tabela 90. Koszt oceny skuteczności terapii RCP (NFZ 80/2014). ....	86
Tabela 91. Koszty składowe terapii RCP (6 cykli). ....	86
Tabela 92. Schemat dawkowania FCR-lite na podstawie badania ankietowego. ....	87
Tabela 93. Rzeczywiste zużycie schematu FCR-lite w czasie 6 cykli terapii: badanie ankietowe i Bouvet 2013 – analiza podstawowa. ....	88
Tabela 94. Koszt terapii FCR-lite – analiza podstawowa. ....	89
Tabela 95. Koszt terapii FCR-lite – wariant dodatkowy 2. ....	91
Tabela 96. Koszt podania FCR-lite (NFZ 80/2014). ....	92
Tabela 97. Koszt oceny skuteczności terapii FCR-lite (NFZ 80/2014). ....	93
Tabela 98. Koszty składowe terapii FCR-lite (6 cykli). ....	93
Tabela 99. Schemat dawkowania CP na podstawie badania ankietowego. ....	94
Tabela 100. Rzeczywiste zużycie schematu CP – analiza podstawowa. ....	94
Tabela 101. Koszt terapii CP – analiza podstawowa. ....	95
Tabela 102. Koszt terapii CP – wariant dodatkowy 2. ....	97
Tabela 103. Koszt podania CP (NFZ 80/2014). ....	98
Tabela 104. Koszt oceny skuteczności terapii CP (NFZ 80/2014). ....	98
Tabela 105. Koszty składowe terapii CP (6 cykli). ....	99
Tabela 106. Schemat dawkowania ClbP na podstawie badania ankietowego. ....	99

Tabela 107. Rzeczywiste zużycie schematu ClbP w czasie 6 cykli terapii (na podstawie badania ankietowego i Goede 2014) – analiza podstawowa.....	100
Tabela 108. Koszt terapii ClbP – analiza podstawowa. ....	101
Tabela 109. Koszt terapii ClbP – analiza dodatkowa 2. ....	102
Tabela 110. Koszt podania ClbP (NFZ 80/2014). ....	103
Tabela 111. Koszt oceny skuteczności terapii ClbP (NFZ 80/2014). ....	104
Tabela 112. Koszty składowe terapii ClbP (6 cykli).....	104
Tabela 113. Liczba i odsetek z poszczególnymi działaniami niepożądanymi $\geq 3$ . stopnia; obinutuzumab + chlorambucyl vs chlorambucyl lub rytuksymab + chlorambucyl; badanie Goede 2014 i badanie ankietowe.....	105
Tabela 114. Metody leczenia działania niepożądanego: reakcja związana z podaniem leku (na podstawie Goede 2014). ....	105
Tabela 115. Metody leczenia reakcji związanej z podaniem leków (na Goede 2014). ....	106
Tabela 116. Metody leczenia działań niepożądanych (na podstawie badania ankietowego). ....	106
Tabela 117. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: reakcje związane z podaniem leku.....	107
Tabela 118. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie MZ 19/12/2014 – ceny oficjalne (bez RSS). ....	107
Tabela 119. Wycena jednostkowa leków stosowanych w leczeniu neutropenii na podstawie komunikatów NFZ (01-09.2014 r) – ceny rzeczywiste.....	108
Tabela 120. Koszt farmakoterapii – neutropenia. ....	108
Tabela 121. Koszty leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego: neutropenia. ....	108
Tabela 122. Łączne koszty leczenia neutropenii. ....	109
Tabela 123. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: trombocytopenia. ....	109
Tabela 124. Koszty jednostkowe działań niepożądanych: leukopenia.....	110
Tabela 125. Częstości działań niepożądanych na podstawie Goede 2014.....	110
Tabela 126. Średnie koszty leczenia reakcji związanej z podaniem leku, trombocytopenii, neutropenii oraz leukopenii. ....	110
Tabela 127. Średnie koszty leczenia neutropenii. ....	111
Tabela 128. Koszty leczenia działań niepożądanych towarzyszących poszczególnymi terapiom 1. linii – analiza podstawowa. ....	112
Tabela 129. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – analiza podstawowa. ....	113
Tabela 130. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – wariant dodatkowy 1. ....	113
Tabela 131. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – wariant dodatkowy 2. ....	114
Tabela 132. Koszty terapii 1. linii pacjenta z CLL – wariant dodatkowy 3. ....	114
Tabela 133. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet.....	115

Tabela 134. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet. ....	117
Tabela 135. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej. ....	120
Tabela 136. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (z RSS). ....	120
Tabela 137. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy (bez RSS)..	122
Tabela 138. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (z RSS).....	124
Tabela 139. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny (bez RSS).....	126
Tabela 140. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (z RSS).....	128
Tabela 141. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny (bez RSS). .	130
Tabela 142. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 1 (z RSS).....	132
Tabela 143. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 1 (bez RSS)..	134
Tabela 144. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 2 (z RSS).....	136
Tabela 145. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 2 (bez RSS)..	138
Tabela 146. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 3 (z RSS).....	140
Tabela 147. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant dodatkowy 3 (bez RSS)..	142
Tabela 148. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu GAZYVARO®. ....	145
Tabela 149. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy). ....	149
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
Tabela 152. Bilans wydatków płatnika. ....	152
Tabela 153. Podstawowe dane dotyczące ekspertów klinicznych.....	159
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	..... 164

Tabela 165. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii (MZ 19/12/2014 kat. C).....	175
Tabela 166. Refundowane preparaty substancji czynnych stosowanych w terapii CLL z katalogu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 19/12/2014 kat. A1).....	176
Tabela 167. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii 1. linii CLL w okresie 01-09.2014 rok.....	177
Tabela 168. Odsetek kontynuujących terapię.....	179
Tabela 169. Koszty działań niepożądanych – świadczenia.....	180

### 4.8 Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zarejestrowanych przypadków białaczki limfatycznej w latach 1999-2011 w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN 2014). ..... 21

Wykres 2. Prognoza liczby nowo zdiagnozowanych przypadków białaczki limfatycznej (C91) w Polsce na podstawie KRN 2014. .... 23

