

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET BENDAMUSTYNY W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Wersja 2.0

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

[REDACTED] – listopad 2010
Aktualizacja – wrzesień 2012

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Projekt zakończono: 16 listopada 2010

Projekt zaktualizowano: 6 sierpnia 2012 roku. Aktualizacja polegała na dostosowaniu analizy do zapisów Rozporządzenia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych. W ramach dostosowania zaktualizowano również dane demograficzne oraz dane kosztowe.

Dnia 13 września 2012 roku zakończono ponowną aktualizację analizy. Aktualizacja polegała na aktualizacji danych epidemiologicznych.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] koordynacja prac, analiza danych, opracowanie tekstu analizy, konstrukcja modelu

[REDAKTOWANE] analiza danych, konstrukcja modelu

[REDAKTOWANE] analiza danych

[REDAKTOWANE] pomoc merytoryczna

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów nieznan.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANE]

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Korekta merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Mundipharma Polska Sp. z o. o.

ul. Kochanowskiego 49A
01-864 Warszawa

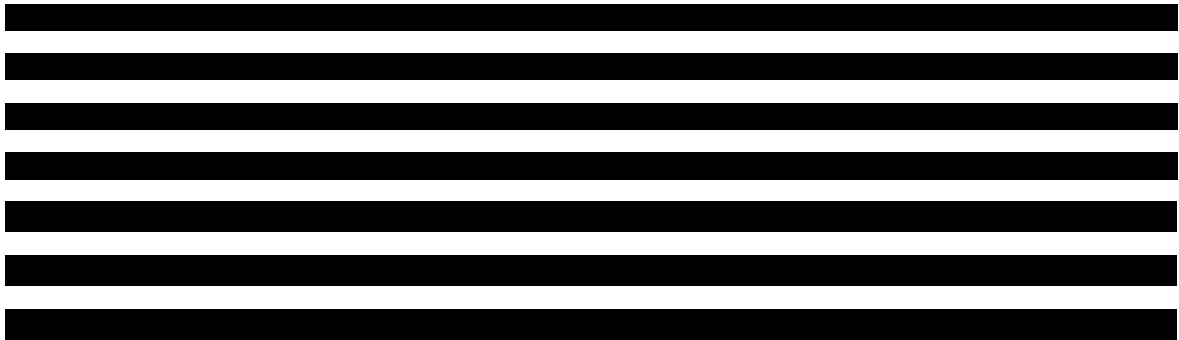
Zamawiającego reprezentowała:

[REDAKTOWANE]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	7
1. Wprowadzenie do analizy	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny.....	10
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Technologia oceniana	13
1.5. Założenia analizy	13
2. Metodyka i dane źródłowe	15
2.1. Populacja docelowa	15
2.2. Oceniana interwencja.....	16
2.3. Alternatywne interwencje.....	17
2.4. Perspektywa analizy.....	19
2.5. Horyzont czasowy analizy	19
2.6. Forma analizy	19
2.7. Sposób przeprowadzenia analizy	19
2.8. Koszty.....	20
2.9. Analiza wrażliwości	23
3. Wyniki analizy wpływu na budżet	24
3.1. Populacja docelowa	24
3.2. Scenariusz aktualny	24
3.3. Scenariusz prognozowany.....	25
3.3.1. Wyniki [REDACTED]	25
3.3.2. Wyniki [REDACTED] S	27
3.4. Wydatki inkrementalne	28
3.4.1. Wyniki [REDACTED]	28
3.4.2. Wyniki [REDACTED]	29
4. Analiza wrażliwości	30
5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	35
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	35
5.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	35

6. Podsumowanie.....	37
7. Wnioski.....	39
8. Dyskusja.....	40
9. Ograniczenia	42
10. Bibliografia.....	44
11. Spis tabel i rysunków.....	47
12. Aneks.....	49
12.1. Populacja.....	49



INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna dotycząca produktów stosowanych w medycynie
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CD	Antygen różnicowania komórkowego
CLL	Przewlekła Białaczka Limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>Central Statistical Office</i>)
Hb	Poziom hemoglobiny (<i>Hemoglobin</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD 10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Classification of Diseases</i>)
IgHV	Łańcuch ciężki immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy-Chain</i>)
i.v.	Podanie dożylne leku (<i>Intravenous Infusion</i>)
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych (<i>Packed red blood cells</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów (<i>National Cancer Registry</i>)
NCI-WG	National Cancer Institute Working Group
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)

p.o. Podanie doustne leku
(*Per os*)

Pt Poziom płytek krwi
(*Platelet Volume*)

[REDACTED] [REDACTED]

SEER Rejestr SEER
(*Surveillance Epidemiology and End Results Program*)

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik publiczny (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bendamustyny (Levact®) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) w ramach chemioterapii.

Metodyka W analizie wpływu na budżet założono, że bendamustyna finansowana będzie w ramach chemioterapii, obok obecnie finansowanego chlorambucylu, począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozę wydatków przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym. Populację docelową bendamustyny wyznaczono w oparciu o wskazania rejestracyjne:

- I linia terapii przewlekłej białaczki limfocytowej,
- stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C,
- pacjenci, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe.

Wielkość populacji docelowej dla bendamustyny wyznaczono na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów i bazy GLOBOCAN, danych epidemiologicznych oraz opinii eksperta dotyczącej obecnej częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia (odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną).

Prognozowane rozpowszechnienie bendamustyny oszacowano na podstawie opinii eksperta oraz historycznych danych dotyczących trastuzumabu.

Kategorie kosztowe wraz z wysokością wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego zostały zaimplementowane z opracowanej analizy ekonomicznej. [REDACTED]

[REDACTED]

W scenariuszu aktualnym założono utrzymanie obecnego stanu, tj. finansowanie w populacji docelowej tylko chlorambucylu. W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że bendamustyna zostanie dopisana do listy substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

[REDACTED]

Wyniki Populacja docelowa

Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi ok. [REDACTED] osób w latach 2013-2015.

Wpływ na budżet

W scenariuszu aktualnym wydatki płatnika publicznego na chlorambucyl wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią chlorambucylem wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku.

[REDACTED],
przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i wzrosną do [REDACTED] mln złotych w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku.

Oszacowane wydatki inkrementalne płatnika [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku oraz ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku.

W przypadku finansowania bendamustyny ze środków publicznych w ramach chemioterapii [REDACTED], przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i wzrosną do [REDACTED] mln złotych w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku.

Oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego w przypadku finansowania bendamustyny ze środków publicznych [REDACTED]
[REDACTED] wyniosą ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku oraz ok. [REDACTED] mln złotych w 2015 roku.

Analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że [REDACTED]
[REDACTED]. Największy wpływ ma parametr przyczyniający się do wyznaczenia liczby pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną [REDACTED]. Wynika to z faktu, że 3-letni koszt leczenia jednego pacjenta wynosi odpowiednio ok. [REDACTED] tys. zł [REDACTED] w przypadku bendamustyny i [REDACTED] tys. zł w przypadku chlorambucylu, a zatem terapia ocenianą interwencją jest prawie 2-krotnie wyższa w przyjętym horyzoncie czasowym. Stąd zmiana liczebności populacji docelowej o [REDACTED] procent powoduje wzrost/spadek wydatków inkrementalnych o ok. [REDACTED] %.

Wnioski W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji docelowej, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w ramach chemioterapii.

Z uwagi na różnice w kosztach terapii przypadających na 1 pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym, w stosunku do wydatków płatnika publicznego na leki (chlorambucyl) w scenariuszu aktualnym, prognozowany wzrost wydatków na leki w scenariuszu prognozowanym (bendamustyna, chlorambucyl) wyniesie ok. [REDACTED] mln złotych w 2013 roku i [REDACTED] mln złotych w 2015 [REDACTED]

[REDACTED]. Zmiana liczebności populacji docelowej o [REDACTED] procent powoduje wzrost/spadek wydatków inkrementalnych o ok. [REDACTED] %.

Na podstawie przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości można stwierdzić, że najprawdopodobniej wzrost wydatków płatnika publicznego będzie oscylował na poziomie [REDACTED] mln zł po ustaleniu się stanu równowagi na rynku, tj. w roku [REDACTED].

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik publiczny (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych bendamustyny (Levact®) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL) w ramach chemioterapii.

1.2. Problem zdrowotny

Według aktualnych wytycznych przewlekłą białaczkę limfocytową definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, gdzie liczba limfocytów typu B we krwi obwodowej wynosi powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona fluorocytometrycznie, w tym na obecność antygenów: CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, jak i obecność łańcuchów lekkich lambda lub kappa. [1]

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania mechanizmów apoptotycznych limfocytów, prowadząc do wzrostu ich liczby i w konsekwencji naciekania szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz innych narządów. [2] Przyjmuje się, że przewlekła białaczka limfocytowa, która rozwija się z klonu komórek B bez mutacji w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV) wiąże się z krótszym czasem przeżycia wynoszącym od 8-10 lat, w przypadku białaczki z klonu komórek B z towarzyszącą mutacją genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgVH) szacunkowy czas przeżycia wynosi powyżej 20 lat. [1]

Przewlekła białaczka limfocytowa rozwija się zwykle stopniowo. Chorobę w 70-80% wykrywa się przypadkowo podczas rutynowego badania morfologii krwi obwodowej. [3] Dodatkowo mogą występować objawy ogólne – gorączka, poty, spadek masy ciała. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić powiększenie obwodowych węzłów chłonnych oraz wątroby lub/i śledziony. [1]

Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników badania morfologicznego krwi obwodowej, szpiku kostnego, określeniu immunofenotypu oraz badania histopatologicznego węzła chłonnego (badania histopatologiczne pozwalają na rozróżnienie od innych typów chłoniaków). Rekomenduje się również wykonanie badania cytogenetycznego.

Ogólnie stosuje się następujące kryteria dla rozpoznania choroby:

- bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$,

- limfocytoza w szpiku powyżej 30%,
- liczba limfocytów powyżej $5,0 \times 10^9/L$ z ekspresją antygenów CD19+/CD5+/CD23+ lub z udowodnioną obecnością klonu komórek B. [1]

Systemy klasyfikacji klinicznej choroby, opracowane przez Raia i Bineta dzielą przewlekłą białaczkę limfocytową na 3 etapy rozwoju choroby: wczesny (Rai 0, Binet A), pośredni (Rai I-II, Binet B) i zaawansowany (Rai III-IV, Binet C).

Tabela 1.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg Rai [1]

Stadium	Kryteria	Czas przeżycia
0	Liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$ Limfocyty > 40% utkania szpikowego	> 120 miesiące
I	Objawy jak w stadium 0 wraz z powiększeniem węzłów chłonnych	72 – 96 miesiące
II	Objawy jak w stadium 0 lub I oraz powiększenie wątroby lub/i śledziony	
III	Objawy jak w stadium 0, I lub II oraz stężenie hemoglobiny < 110 g/dl	17 – 19 miesiące
IV	Objawy jak w stadium 0, I, II lub III oraz liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/L$	

Tabela 2.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg Binet [1]

Stadium	Kryteria	Czas przeżycia
A	<3 powiększone narządy dostępne badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($Hb \geq 10$ g/dl) i małopłytkowości ($Pt > 100 \times 10^9/L$)	> 120 miesiące
B	≥ 3 powiększone narządy dostępne badaniu (węzły chłonne, wątroba, śledziona), bez niedokrwistości ($Hb \geq 10$ g/dl) i małopłytkowości ($Pt > 100 \times 10^9/L$)	60 miesiące
C	niedokrwistość ($Hb < 10$ g/dl) i małopłytkowość ($Pt < 100 \times 10^9/L$)	24 miesiące

1.3. Stan aktualny

W terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową strategia leczenia jest opracowywana w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. W doborze schematu leczenia uwzględniany jest wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby (na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet) oraz obecność czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych (ZAP-70), cytogenetycznych (trisomia 12, delecje 13q14, 11q, 17p), stanu hipermutacji somatycznej IgVH komórek białaczkowych. [4]

Chorzy będący w początkowym stadium choroby (Rai 0-II, Binet A), nie wymagają leczenia, a jedynie obserwacji. Przeprowadzone badania wskazują na brak korzyści z wcześniejszego leczenia środkami alkilującymi w porównaniu z obserwacją chorych we wczesnym stadium zaawansowania dotyczącej całkowitego przeżycia. [1, 5]

Według wytycznych NCI-WG wskazaniem do leczenia jest obecność co najmniej jednego z czynników:

- zaawansowany stan kliniczny (Rai III-IV, Binet C),
- obecność objawów ogólnych choroby,
- cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku,
- niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, oporne na terapię kortykosteroidami,
- masywna (>6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia,
- narastająca limfocytoza w stopniu >50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w okresie krótszym niż 6 miesięcy. [1]

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami dotyczącymi leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową u pacjentów młodszych, w dobrym stanie ogólnym, gdzie celem terapeutycznym jest uzyskanie jak największej liczby remisji choroby rekomenduje się stosowanie następujących schematów chemioterapii:

- FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab,
- FC – fludarabina + cyklofosfamid (w przypadku przeciwwskazania do leczenia za pomocą immunoterapii).

U chorych starszych, u których często obserwuje się wystąpienie innych schorzeń towarzyszących, ze względu na wysoką toksyczność leczenia skojarzonego stosuje się leczenie chlorambucylem.

W przypadku uzasadnionego podejrzenia wystąpienia oporności na zastosowanie standardowych metod leczenia chemioterapeutycznego (np. analogi puryn) lekiem z wyboru jest alemtuzumab lub wykonanie przeszczepu allogenicznego. [6-8]

Biorąc pod uwagę analizę wskazań rejestracyjnych leków potencjalnie stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz treści wytycznych postępowania terapeutycznego w tym wskazaniu, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w analizie klinicznej [13] uznano, że rytuksymab stosowany w monoterapii, jak również w skojarzeniu z chemioterapią (FCR i CCR) lub bendamustyną nie stanowi opcji terapeutycznej, która mogłaby być zastępowana przez bendamustynę w przypadku jej finansowania ze środków publicznych. Szczegółowe uzasadnienie dokonanego wyboru opcji zastępowanych przez ocenianą w terapii CLL interwencję przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [13].

Z danych Producenta wynika, iż w chwili obecnej leczonych bendamustyną może być nie więcej niż 80 pacjentów. Szacuje się, że ok 70% z tej grupy (około 56 pacjentów) to pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową.

1.4. Technologia oceniana

Bendamustyna (Levact[®]) jest lekiem cytotoksycznym wskazanym w:

- I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u pacjentów, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe,
- monoterapii nawrotowych chłoniaków nieziarniczych, u chorych, u których progresja po podaniu immunoterapii zawierającej rytuksymab nastąpiła w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy,
- I linii leczenia szpiczaka mnogiego w stadium zaawansowania wg Durie-Salmon II z widoczną progresją choroby oraz w stadium zaawansowania III, w połączeniu z prednizonem w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz tych, u których podczas diagnozy stwierdzono neuropatię, wykluczającą możliwość zastosowania terapii z udziałem talidomidu/bortezomidu. [9]

Dnia 18 marca 2010 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą dopuszczenia do obrotu preparatu Levact[®] w ramach procedury wzajemnego uznawania w wybranych krajach Unii Europejskiej, w tym również w Polsce. [10] Aktualnie bendamustyna nie figuruje w wykazach leków finansowanych ze środków publicznych. [11] Istnieje natomiast możliwość finansowania leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez konsultanta krajowego. [12]

Bendamustyna, podobnie jak chlorambucyl, jest lekiem o udowodnionej skuteczności w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Wykazano, że bendamustyna w porównaniu z chlorambucylem wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, ale nie różni się istotnie statystycznie pod względem przeżycia całkowitego. Podanie bendamustyny w porównaniu do chlorambucylu wiąże się ze wzrostem ryzyka występowania wycofań z badania z powodu toksyczności, hematologicznych działań niepożądanych (neutropenii, limfopenii i leukopenii), gorączki, hiperurykემii oraz infekcji oraz działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, w szczególności biegunki oraz wymiotów. [13]

1.5. Założenia analizy

W analizie wpływu na budżet wyznaczono koszty związane z aktualnie prowadzoną chemioterapią (scenariusz aktualny), koszty które musiałby ponieść płatnik publiczny w przypadku wprowadzenia finansowania bendamustyny (scenariusz prognozowany), a także wyznaczono wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach między scenariuszem prognozowanym a aktualnym.

Przyjęto, że bendamustyna finansowana będzie w ramach wykazu leków refundowanych jako lek stosowany w ramach chemioterapii, obok obecnie finansowanego chlorambucylu.

Wielkość populacji docelowej dla bendamustyny wyznaczono kompilując dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z lat 1999-2009 [14] (są to najbardziej aktualne dane prezentowane przez KRN), bazy GLOBOCAN z 2008 roku [15] (są to najnowsze dane prezentowane przez GLOBOCAN), dane o liczebności populacji Polski z GUS [16, 17], dane epidemiologiczne (dotyczące odsetka CLL wśród wszystkich typów białaczek, stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy, średniego czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A) oraz opinię eksperta dotyczącą obecnej częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia.

[Redacted content]

Zestawienie źródeł danych zawiera Tabela 3.

Tabela 3.
Dane źródłowe uwzględnione w analizie

Parametr	Źródło
Liczebność Polski	GUS [16, 17]
Zapadalność	Krajowy Rejestr Nowotworów [14], GLOBOCAN [15]
Odsetek CLL wśród wszystkich typów białaczek	Badania epidemiologiczne [19-28, 85-88]
Stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy	Badania epidemiologiczne [28-61]
Średni czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A	Badania epidemiologiczne [62]
Częstość stosowania terapii	Opinia eksperta
Koszty	Analiza ekonomiczna [18]
Rozpowszechnienie bendamustyny	Opinia eksperta, dane historyczne

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla bendamustyny wyznaczono w oparciu o wskazania rejestracyjne:

- I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej,
- stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C,
- pacjenci, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe.

Wielkość populacji docelowej dla bendamustyny wyznaczono na podstawie danych pochodzących z GUS [16, 17] (prognoza liczebności Polski), Krajowego Rejestru Nowotworów [14] i bazy GLOBOCAN [15] (współczynniki zapadalności), danych epidemiologicznych (odsetek CLL wśród wszystkich typów białaczek [19-28, 85-88], stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy [28-61], średni czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A [62]) oraz opinii eksperta dotyczącej obecnej częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia (odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną).

Populację docelową oszacowano jako liczbę pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia w kolejnych latach analizy (tj. 2013-2015) zgodnie z przedstawionym poniżej schematem:

1. Określono współczynnik zapadalności na białaczki ogółem w latach 2013-2015. Na jego podstawie i prognozy liczebności Polski oszacowano liczby nowych zachorowań na białaczki w latach 2013-2015.
2. Wśród pacjentów z białaczki wyodrębnioną grupę chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.
3. Określono liczebność populacji pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy, kompilując dane dotyczące odsetków chorych w stadiach zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C oraz czasie rozpoczynania terapii przez nieleczonych pacjentów w stadium A.
4. Na podstawie danych o odsetku osób obecnie leczonych chlorambucylem wyznaczono liczebność populacji docelowej (liczbę osób kwalifikującą się do terapii bendamustyną).

W Tabeli 4 przedstawiono prognozę liczebności populacji docelowej na lata 2013-2015. Przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia bendamustyną będą rozpoczynać terapię co kwartał (zgodnie z długością cyklu w analizie ekonomicznej). Szczegółowe prognozy liczebności populacji oraz analiza źródeł danych przedstawiona została w Aneksie (rozdział 12.1). Ze względu na niepewność związaną z parametrami wykorzystanymi do prognozy liczebności populacji docelowej, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której przetestowano wpływ założeń na wyniki analizy (rozdział 4).

Tabela 4.
Liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015

Parametr	2013	2014	2015
Populacja Polski	38 056 018	38 037 113	38 016 059
Zapadalność na białaczkę	7,1 na 100 000 osób		
Liczba nowych zachorowań na białaczkę ogółem	2 694	2 693	2 692
Odsetek osób z CLL wśród białaczek ogółem	35%		
Liczba nowych zachorowań na CLL	931	930	930
Odsetek pacjentów w stadium Binet: B/C	32%		
Liczba pacjentów w stadium Binet: B/C	298	298	297
Pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach w stadium Binet: A kwalifikujący się do rozpoczęcia leczenia	281	284	287
Łączna liczba pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia	579	582	585
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do terapii bendamustyną	■		
Populacja docelowa	■	■	■

2.2. Oceniana interwencja

Bendamustyna (Levact[®], kod ATC: LO1AA09) dostępna jest w postaci proszku do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji w dwóch opakowaniach zawierających:

- 5 fiolek po 25 mg,
- 5 fiolek po 100 mg.

Wskazanie

Bendamustyna wskazana jest w:

- I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C u pacjentów, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe,
- monoterapii nawrotowych chłoniaków nieziarniczych u chorych, u których progresja po podaniu immunoterapii zawierającej rytuksymab nastąpiła w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy,
- I linii leczenia szpiczaka mnogiego w stadium zaawansowania wg Durie-Salmon II z widoczną progresją choroby oraz w stadium zaawansowania III, w połączeniu z prednizonem w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz tych, u których podczas diagnozy stwierdzono neuropatię, wykluczającą możliwość zastosowania terapii z udziałem talidomidu/bortezomidu. [9]

Dawkowanie i sposób podania

Tabela 5.
Dawkowanie bendamustyny na podstawie SPC

Postać farmaceutyczna	Dawkowanie i sposób podania
Proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji	Bendamustynę w dawce 100 mg/m ² podaje się w postaci dożylnych infuzji trwających od 30 - 60 minut w 1. oraz 2. dniu trwania cyklu o długości 28 dni. [9]

Rejestracja

Dnia 18 marca 2010 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozywaną rekomendację dotyczącą dopuszczenia do obrotu preparatu Levact® w ramach procedury wzajemnego uznawania w wybranych krajach Unii Europejskiej, w tym również w Polsce. [10]

Sposób finansowania

Bendamustyna nie figuruje w wykazach leków finansowanych ze środków publicznych. [11] Istnieje natomiast możliwość finansowania leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez lekarza prowadzącego, dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta wojewódzkiego. [12] Ponadto w dniu 11 kwietnia 2011 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej [78] wydała opinię [79], w której za zasadne uznano umieszczenie bendamustyny (Levact®), we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w przeglądzie systematycznym [13].

2.3. Alternatywne interwencje

Chlorambucyl (Leukeran®, kod ATC: L01AA02) dostępny jest w postaci tabletek powlekanych zawierających 2 mg chlorambucylu, w opakowaniach po 25 sztuk. [63]

Wskazanie

Chlorambucyl wskazany jest w leczeniu:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych (non-Hodgkin`s Lymphomas),
- przewlekłej białaczki limfocytowej,
- makroglobulinemii Waldenstroma. [63]

Dawkowanie

Tabela 6.
Dawkowanie chlorambucylu na podstawie SPC

Postać farmaceutyczna	Dawkowanie
Tabletki powlekane	Początkowa dawka leku wynosi 0,15 mg/kg masy ciała p.o. do czasu zmniejszenia się liczby leukocytów we krwi obwodowej do wartości 10 000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,10 mg/kg masy ciała na dobę. [63]

Nie uwzględniono dawkowania wg zaleceń rejestracyjnych, gdyż zawarte w nich informacje nie pozwalają jednoznacznie określić sposobu dawkowania leku.

Wytyczne PUO określają kilka dopuszczalnych schematów leczenia:

- 0,1 mg/kg masy ciała codziennie,
- 10 mg w dniach 1.-10. w 4-tygodniowych cyklach,
- 0,4 mg/kg w dniach 1.-2. w 2-tygodniowych cyklach,
- 10 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1.-6. w 4-tygodniowych cyklach,
- 40 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu 4-tygodniowego cyklu,
- 15 mg codziennie. [64]

W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie zgodne z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej [18], tj. 0,8 mg/kg/dobę w 1. oraz 15. dniu trwania cyklu lub w dawkach podzielonych w 1., 2. oraz 14., 15. dniu cyklu, cykl: 28 dni. Ten schemat dawkowania jest zgodny z wytycznymi PUO i odpowiada schematowi 0,4 mg/kg w dniach 1.-2. w 2-tygodniowych cyklach.

Rejestracja

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie preparatu Leukeran[®] do obrotu w Polsce wydano 25.03.1977 roku, kolejne w latach 1994 oraz 2000, ostatnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku wydano 28.04.2005. Numer pozwolenia R/3456. [63]

Sposób finansowania

Chlorambucyl finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych jako lek stosowany w ramach chemioterapii. [80, 81]

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w przeglądzie systematycznym [13].

2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na założenie finansowania bendamustyny w ramach chemioterapii i brak partycypacji pacjentów w kosztach chemoterapeutyków, nie przeprowadzono analizy z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego.

2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu, że bendamustyna będzie finansowana przez NFZ począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wytycznymi AOTM horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii [65]. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [59], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W przypadku finansowania bendamustyny w leczeniu CLL ze środków publicznych należy spodziewać się dość szybkiego ustalenia się stanu równowagi (najpewniej w ciągu 2-3 lat). W analizie uwzględniono zatem 3-letni horyzont czasowy, w celu pokazania pełnego spektrum możliwych zmian w wydatkach płatnika publicznego. Należy pamiętać, że wraz z wydłużaniem horyzontu analizy wzrasta niepewność jej wyników

2.6. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń, a także przeprowadzenie analiz wrażliwości. Obliczenia wykonywano w programie MS Excel 2007.

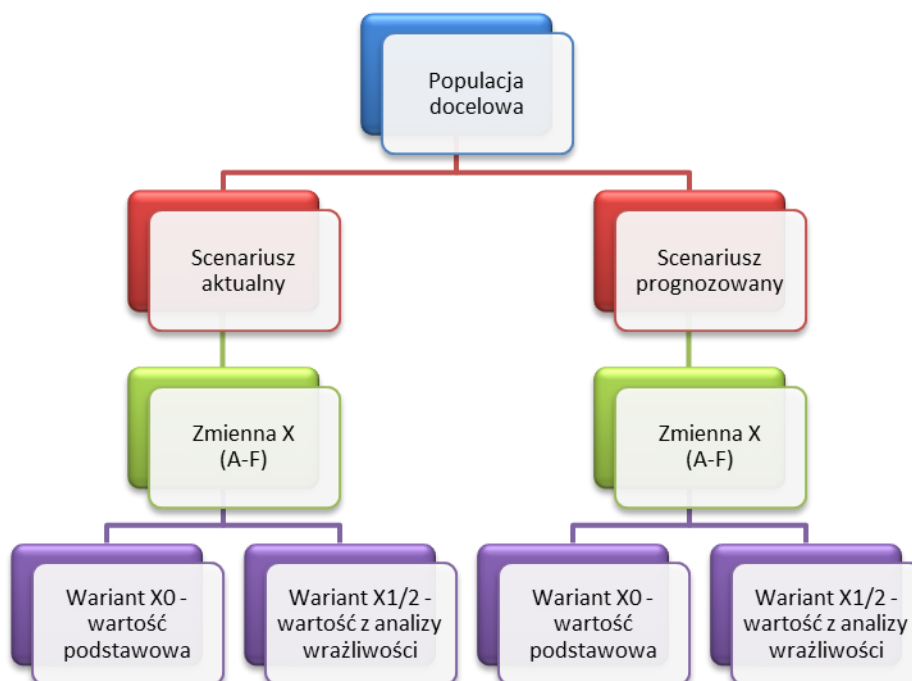
2.7. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla bendamustyny.
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej. Szczegółowy opis kalkulacji populacji docelowej opisano w aneksie. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej na 3 kolejnych latach począwszy od roku 2013.
3. Oszacowano średnie koszty związane z leczeniem jednego pacjenta (zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną).
4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w latach 2013-2015 dla dwóch scenariuszy:
 - aktualnego – przy założeniu, że bendamustyna nie będzie finansowana ze środków publicznych,

- prognozowanego – w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w ramach chemioterapii.
5. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym. Jeżeli wydatki inkrementalne przyjmują wartości ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera, oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe dla płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu mogą wpływać na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością i/lub rozrzutem wyników. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do F). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości (np. wariant A1 i A2).

Rysunek 1.
Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet



2.8. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty bendamustyny,
- koszty chlorambucylu,
- podanie/stosowanie leków (w tym monitorowanie i leki przeciwwymiotne),

- koszty kolejnych linii leczenia (w tym monitorowanie i leki przeciwwymiotne),
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianych leków,
- koszty leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kolejnych linii terapii,
- monitorowanie stanu zdrowia pacjentów nie poddawanych aktywnej terapii (łącznie z kosztem podawania czerwonych krwinek krwi (KKCz) w przypadku progresji choroby).

W analizie wycenę bendamustyny przyjęto zgodnie z danymi podanymi przez Zamawiającego. Proponowana przez Producenta cena zbytu netto dla opakowania bendamustyny 5 x 100 mg wynosi [REDACTED] zaś dla opakowania 5 x 25 mg wynosi [REDACTED] zł. Poniżej przedstawiono zasady wyceny bendamustyny w kolejnych latach przy uwzględnieniu podatku VAT oraz marży hurtowej. Ze względu na brak sprzedaży aptecznej bendamustyny, marża detaliczna nie została uwzględniona w obliczeniach.

Tabela 7.
Cena bendamustyny

Substancja	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto*
Bendamustyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* cenę hurtową brutto wyznaczono przy uwzględnieniu 5% marży hurtowej, która będzie obowiązywać od 1 stycznia 2014 roku

Zgodnie z aktualnymi zasadami refundacji innych leków stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (m.in. cyklofosamid, fludarabina i rytuksymab zalecane w tym wskazaniu znajdują się w odrębnych grupach limitowych), w analizie założono finansowanie bendamustyny w ramach odrębnej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [59], wysokość limitu finansowania jest w tym przypadku wyznaczona przez urzędową cenę zbytu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 8.
Cena jednostkowa bendamustyny uwzględniona w analizie

Opcja	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto (VAT 8%, marża 5%)	Koszt 1 mg
[Redacted]	5 x 25 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	5 x 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	5 x 25 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	5 x 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	

Szczegółowe wartości kosztów przedstawiono w aneksie (rozdział 12.4).

W poniższej tabeli zestawiono koszty jednostkowe przypisane analizowanym lekom.

Tabela 9.
Ceny jednostkowe leków uwzględnione w analizie wpływ na budżet

Substancja	Opcja	Koszt jednostkowy brutto	Cena za 1 mg
Bendamustyna	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	
Chlorambucyl		[Redacted]	[Redacted]

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu dla bendamustyny 6% marży hurtowej, zgodnej z wysokością marży hurtowej obowiązującej w 2013 roku (scenariusz F3).

Tabela 10.
Ceny jednostkowe bendamustyny uwzględnione w analizie wpływ na budżet – analiza wrażliwości

Opcja	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto (VAT 8%, marża 6%)	Koszt 1 mg
[Redacted]	5 x 25 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	5 x 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	5 x 25 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	5 x 100 mg	[Redacted]	[Redacted]	

2.9. Analiza wrażliwości

Dane uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

[REDACTED]

Szczegółowy opis poszczególnych wariantów analizy wrażliwości oraz wyniki zostały przedstawione w rozdziale 4.

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Scenariusz aktualny przedstawia wydatki na terapię chlorambucylem.

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci kwalifikujący się do I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwa.

Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi około [REDACTED] osób w latach 2013-2015 (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej

Rok	2013	2014	2015
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Scenariusz aktualny

Wydatki płatnika publicznego na chlorambucyl wyniosą ok. [REDACTED] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [REDACTED] w 2015 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z terapią chlorambucylem wyniosą ok. [REDACTED] w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. [REDACTED] w 2015 roku (Tabela 12).

Tabela 12.
Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz aktualny [mln zł]

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Bendamustyna	0,00	0,00	0,00
Chlorambucyl	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■

3.3. Scenariusz prognozowany

3.3.1. Wyniki ■■■■■

■■■■■ wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. ■■■■■ w 2013 roku i ok. ■■■■■ w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. ■■■■■ w 2013 roku i wzrosną do ■■■■■ w 2015 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. ■■■■■ w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. ■■■■■ w 2015 roku (Tabela 13).

Tabela 13.
Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz prognozowany

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Terapia bendamustyną			
Bendamustyna	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■
Terapia chlorambucylem			
Chlorambucyl	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■
Całkowite wydatki NFZ			
Bendamustyna	■	■	■
Chlorambucyl	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■

3.3.2. Wyniki

██████████ wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. ██████████ w 2013 roku i ok. ██████████ w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. ██████████ w 2013 roku i wzrosną do ██████████ w 2015 roku.

Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. ██████████ w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. ██████████ w 2015 roku (Tabela 14).

Tabela 14.
Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz prognozowany ██████████

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Terapia bendamustyną			
Bendamustyna	██████	██████	██████
Podanie leków	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych w I linii	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	██████	██████	██████
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	██████	██████	██████
Wydatki całkowite	██████	██████	██████
Terapia chlorambucylem			
Chlorambucyl	██████	██████	██████
Podanie leków	██████	██████	██████
Koszty kolejnych linii leczenia	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych w I linii	██████	██████	██████
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	██████	██████	██████
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	██████	██████	██████
Wydatki całkowite	██████	██████	██████

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Całkowite wydatki NFZ			
Bendamustyna	■	■	■
Chlorambucyl	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wyniki ■■■■■

Prognozowany wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków, wyniesie ok. ■■■■■ w 2013 roku oraz ok. ■■■■■ w 2015 roku (Tabela 15).

Tabela 15.
Wydatki inkrementalne w latach 2013-2015 ■■■■■

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Bendamustyna	■	■	■
Chlorambucyl	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Koszty kolejnych linii leczenia	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych w I linii	■	■	■
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	■	■	■
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■

3.4.2. Wyniki [REDACTED]

Prognozowany wzrost wydatków płatnika po podjęciu decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w populacji docelowej w stosunku do aktualnie ponoszonych wydatków, wyniesie ok. [REDACTED] w 2013 roku oraz ok. [REDACTED] w 2015 roku (Tabela 16).

Tabela 16.
Wydatki inkrementalne w latach 2013-2015 [REDACTED]

Kategoria kosztowa	2013	2014	2015
Bendamustyna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chlorambucyl	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie działań niepożądanych w I linii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie działań niepożądanych kolejnych linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitorowanie stanu zdrowia w przypadku braku aktywnej terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania bendamustyny, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych są analogiczne jak w przypadku schematów opcjonalnych (chlorambucyl) i postępowania obecnie wdrażanego u chorych w Polsce. Stosowanie bendamustyny nie wymaga żadnych dodatkowych środków ostrożności w ośrodkach prowadzących aktualnie przewlekłą białaczkę limfocytową.

Podjęcie decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, dlatego też nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

5.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny zwiększyłoby dostępność opcji terapeutycznych pacjentom z CLL. Ponadto bendamustyna w porównaniu z chlorambucylem wydłuża przeżycie wolne od progresji oraz zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie. [13]

Tabela 17.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Bendamustyna jest opłacalna w porównaniu z chlorambucylem. [REDACTED]
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak danych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii w ramach wykazu leków refundowanych w chemioterapii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń; finansowanie terapii za zgodą płatnika równego dostępu w całej Polsce nie gwarantuje.
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie bendamustyny zwiększy liczbę opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie jedynie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie bendamustyny	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu bendamustyny	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

6. PODSUMOWANIE

Populacja docelowa

Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi około 5 osób w latach 2013-2015.

Wpływ na budżet

W scenariuszu aktualnym wydatki płatnika publicznego na chlorambucyl wyniosą ok. mln złotych w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. mln złotych w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią chlorambucylem wyniosą ok. mln złotych w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. mln złotych w 2015 roku.

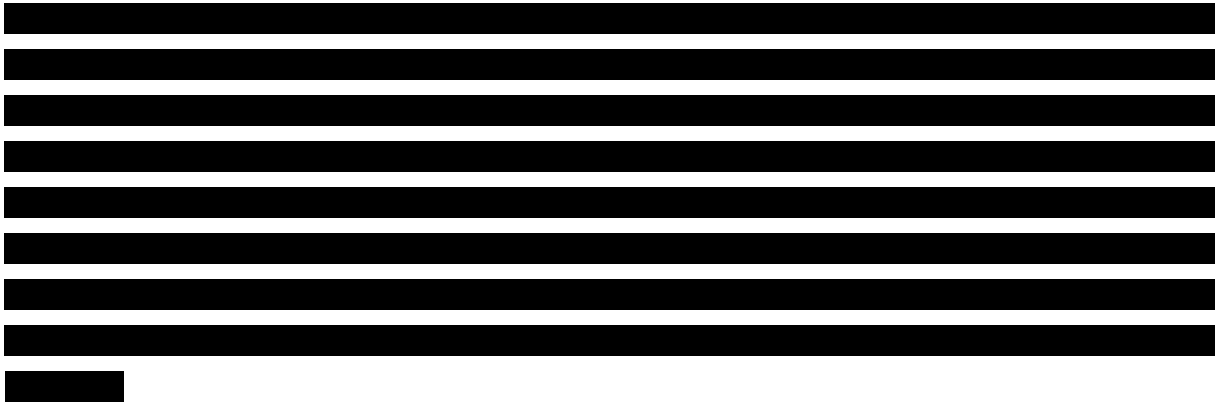
W przypadku finansowania bendamustyny ze środków publicznych w ramach chemioterapii przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. w 2013 roku i ok. w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. w 2013 roku i wzrosną do w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. w 2015 roku.

Oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego w przypadku finansowania bendamustyny wyniosą ok. w 2013 roku oraz ok. w 2015 roku.

W przypadku finansowania bendamustyny ze środków publicznych w ramach chemioterapii przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem bendamustyny wyniosą ok. w 2013 roku i ok. w 2015 roku. Przewidywane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem chlorambucylu wyniosą ok. w 2013 roku i wzrosną do w 2015 roku. Całkowite wydatki płatnika związane z terapią bendamustyną i chlorambucylem w populacji docelowej wyniosą ok. w 2013 roku i będą systematycznie wzrastać do ok. w 2015 roku.

Oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego w przypadku finansowania bendamustyny wyniosą ok. w 2013 roku oraz ok. w 2015 roku.

Analiza wrażliwości



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

7. WNIOSKI

W analizie wpływu na budżet przedstawiono przewidywane wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji docelowej, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w ramach chemioterapii.

Z uwagi na różnice w kosztach terapii przypadających na 1 pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym, w stosunku do wydatków płatnika publicznego na leki (chlorambucyl) w scenariuszu aktualnym, prognozowany wzrost wydatków na leki w scenariuszu prognozowanym (bendamustyna, chlorambucyl) wyniesie ok. ██████████ złotych w 2013 roku i ██████████ złotych w 2015 roku w przypadku ██████████

██████████ złotych w 2013 roku i ██████████ złotych w 2015 roku ██████████. Zmiana liczebności populacji docelowej o ██████ procent powoduje wzrost/spadek wydatków inkrementalnych o ok. ██████.

Na podstawie przeprowadzonych jednokierunkowych analiz wrażliwości można stwierdzić, ██████

8. DYSKUSJA

Celem przedstawionej analizy wpływu na budżet jest prognoza wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe, oraz porównanie ich z aktualnie ponoszonymi wydatkami na leczenie tej populacji pacjentów. W analizie przyjęto, że bendamustyna będzie finansowana w ramach chemioterapii.

Bendamustyna obecnie nie figuruje w wykazach chemioterapii standardowej, ale istnieje możliwość finansowania leczenia powyższą terapią w ramach chemioterapii niestandardowej. Nie dysponowano danymi pozwalającymi na oszacowanie, u jakiego odsetka pacjentów możliwe byłoby stosowanie terapii bendamustyną w ramach chemioterapii niestandardowej. Dlatego też nie uwzględniono tego w niniejszej analizie wpływu na budżet. Scenariusz aktualny uwzględnia jedynie możliwość stosowania terapii chlorambucylem. Stąd oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego zostały najprawdopodobniej przeszacowane. Zgodnie z dostępnymi danymi nie było jednak możliwe określenie, jak duże jest to przeszacowanie. Ponadto analiza została przeprowadzona jedynie dla pacjentów rozpoczynających leczenie od 2013 roku. Nie uwzględnia zatem pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w poprzednich latach. Zatem prezentowane całkowite wydatki płatnika są niedoszacowane, nie ma to jednak wpływu na wysokość wydatków inkrementalnych.

Szacowana liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015 będzie oscylowała na poziomie ok. [REDAKTED] pacjentów. Tak szeroki przedział wynika z przyjęcia różnych współczynników zapadalności bazujących na danych polskich z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz trendu europejskiego określonego na podstawie danych z bazy GLOBOCAN. Nie można wykluczyć, że w kolejnych latach nastąpi wzrost zapadalności wynikający z poprawy diagnostyki. Z drugiej strony analiza danych polskich z lat 2003-2009 wskazuje na stabilny poziom zapadalności oscylujący na poziomie ok. 7,1 na 100 000 osób. Dlatego też wydaje się, że najprawdopodobniej obecny stan utrzyma się przez kolejne 3 lata.

Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie wskazań rejestracyjnych. Jednym z kryteriów jest brak możliwości zastosowania terapii fludarabiną. Zgodnie z tym wykluczono z populacji docelowej pacjentów, którzy kwalifikowani są do tej terapii. Jednakże wg opinii [REDAKTED] [REDAKTED] prawdopodobnym jest częściowe zastępowanie również tego schematu. Może to prowadzić do niedoszacowania wielkości populacji docelowej. Należy jednak zwrócić uwagę, że z uwagi na brak odpowiednich danych potrzebnych do oszacowania obecnej częstotliwości stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w ramach analizy wrażliwości założono, że do terapii bendamustyną będzie się kwalifikowało aż 50% pacjentów wśród wszystkich kwalifikowanych do I linii leczenia. W analizie podstawowej założono, że wartość tego

parametru wyniesie ok. 30% - bazując na [REDACTED]. Jest to parametr populacyjny obciążony największym ryzykiem błędu. Uwzględniając te dwie wartości oszacowana liczebność populacji docelowej może liczyć od ok. [REDACTED] aż do ok. [REDACTED] osób. Powoduje to rozrzut wydatków inkrementalnych od ok. [REDACTED] mln zł do ok. [REDACTED] mln zł w 2015 roku [REDACTED] mln zł do ok. [REDACTED] mln zł w 2015 roku [REDACTED]. Założenie, że aż 50% pacjentów będzie się kwalifikowało do terapii bendamustyną, uwzględnia możliwość zastępowania również terapii fludarabiną. Ze względu na przyjętą definicję populacji docelowej (uwzględnienie pacjentów, u których stosowanie fludarabiny jest niewłaściwe), takie założenie wydaje się być mało prawdopodobne.

Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony. Z uwagi na różnorodność źródeł danych przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości, których celem było pokazanie, o ile może wzrosnąć liczebność populacji docelowej i w jakim stopniu jej wzrost przełoży się na prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego. Jednakże według autorów niniejszej analizy, najbardziej prawdopodobny scenariusz został przedstawiony w analizie podstawowej (liczebność populacji docelowej utrzymująca się na poziomie ok. [REDACTED] osób w latach 2013-2015).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na opłacalność stosowania terapii bendamustyną w miejsce terapii chlorambucylem ICUR między [REDACTED] zł w zależności od [REDACTED]. Terapia ta prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia, jak i przeżycia wolnego od progresji, oraz zwiększa szanse uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Dlatego wydaje się bardzo prawdopodobne, że może nawet całkowicie zastąpić obecnie stosowaną terapię chlorambucylem. [REDACTED]

Zużycie zasobów oraz koszty stosowania obu rozważanych terapii określono na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej. W niniejszej analizie wpływu na budżet płatnika zaimplementowano bezpośrednio wydatki związane z pierwszymi trzema latami stosowania terapii. Wydatki związane z leczeniem jednego pacjenta terapią bendamustyną są ok. [REDACTED] wyższe niż terapią chlorambucylem w danym horyzoncie czasowym. Przekłada się to na wzrost/spadek wydatków inkrementalnych o ok. [REDACTED] przy zmianie liczebności populacji docelowej o [REDACTED]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż bendamustyna wydłuża średnio przeżycie pacjenta w porównaniu do terapii chlorambucylem. Zatem średnioroczne koszty terapii jednego pacjenta będą odbiegały od uwzględnionych w niniejszej analizie. Nie ma to jednak wpływu na prognozowane wydatki płatnika publicznego, ponieważ celem tej analizy jest oszacowanie wydatków płatnika w okresie 3 lat od rozpoczęcia finansowania bendamustyny w ramach chemioterapii.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe ograniczenia należy się spodziewać, że oszacowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego osiągną wartość ok. [REDACTED] mln zł po ustaleniu się stanu równowagi na rynku (w [REDACTED] roku).

9. OGRANICZENIA

- Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w kontekście wydatków ponoszonych na grupę pacjentów kwalifikowanych do leczenia od 2013 roku. Zatem całkowite aktualne, jak i prognozowane, wyniki nie uwzględniają wydatków płatnika publicznego na pacjentów obecnie leczonych chlorambucylem. Uproszczenie to nie ma jednak wpływu na wyniki inkrementalne, jako że bendamustyna zgodnie z rejestracją wskazana jest do stosowania jedynie w pierwszej linii terapii, zatem nie powinna być włączana u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C u pacjentów zdiagnozowanych przed 2013 rokiem.
- Założono, że populację docelową stanowią pacjenci z CLL, u których terapia fludarabiną jest niewłaściwa. Jednak zgodnie z opinią eksperta nie można wykluczyć, że terapia bendamustyną stanie się opcją terapeutyczną również dla tej subpopulacji pacjentów.
- Koszty leczenia pacjentów zostały zaimplementowane bezpośrednio z przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wykorzystano dane z rozbiciem na poszczególne kwartały dla pierwszych 3 lat od rozpoczęcia terapii przez pacjenta (zgodnie z metodyką analizy). Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż bendamustyna wydłuża średnio przeżycie pacjenta w porównaniu do terapii chlorambucylem – jak wykazała analiza ekonomiczna. A zatem średnioroczne koszty terapii jednego pacjenta będą odbiegały od uwzględnionych w niniejszej analizie. Nie ma to jednak wpływu na prognozowane wydatki płatnika publicznego, ponieważ celem tej analizy jest oszacowanie wydatków płatnika w okresie 3 lat od rozpoczęcia finansowania bendamustyny w ramach chemioterapii.
- Częstość stosowania poszczególnych terapii w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej oszacowano na podstawie opinii eksperta. Nie dysponowano innymi źródłami danych. Podejście takie obarczone jest dużą niepewnością.
- Prognozowane rozpowszechnienie bendamustyny w populacji docelowej oszacowano na podstawie danych historycznych dotyczących trastuzumabu. Otrzymane wyniki są spójne z opinią eksperta. Nie dysponowano innymi źródłami danych.
- Odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia bendamustyną przyjęto zgodnie z opinią eksperta. Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby na określenie odsetka pacjentów, dla których terapia fludarabiną jest niewłaściwa.
- Wyznaczona liczebność populacji docelowej ma charakter przybliżony i może być obciążona pewnym błędem systematycznym, wynikającym z różnorodności źródeł danych oraz ich jakości. Z uwagi na brak odpowiednich danych w wielu miejscach konieczne było poczynienie odpowiednich założeń, co mogło wpłynąć na ewentualne przeszacowanie lub niedoszacowanie liczebności populacji docelowej. W przypadku wątpliwości badany wpływ danego parametru w ramach analizy wrażliwości.
- Każda analiza wpływu na budżet ma charakter prognozy, a zatem w sposób przybliżony określa wielkość przyszłych wydatków. Opracowywana jest przy założeniu określonej sytuacji prawnej

i rynkowej, której zmiana (pojawienie się nowych schematów, zmiana zasad finansowania świadczeń medycznych, zmiana dostępności do świadczeń, wzrost liczby wyspecjalizowanych ośrodków itd.) może przyczynić się do zmiany przewidywanych wydatków płatnika. Im dłuższy horyzont czasowy analizy, tym trudniej z odpowiednią precyzją przewidzieć ewentualne zmiany, a tym samym tym większe ryzyko błędu systematycznego.

- Analiza została przeprowadzona w listopadzie 2010 roku. Dostosowanie analizy do zapisów rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, ze względu na ograniczenia czasowe narzucone przez Ministerstwo Zdrowia (14 dni) przeprowadzone zostało w trybie przyspieszonym. Z tego względu pominięto wtedy aktualizację części danych uwzględnionych w analizie (na przykład nie przeprowadzono doszukania danych epidemiologicznych). Analizę zaktualizowano o dane demograficzne, dane dotyczące zapadalności na białaczkę oraz dane kosztowe. Aktualizacji danych epidemiologicznych dokonano w terminie późniejszym (we wrześniu 2012 roku).

10. BIBLIOGRAFIA

1. Krzakowski M. Onkologia Kliniczna. Tom II. Warszawa 2006.
2. Robak T, Blonski J, Gora-Tybor J. Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa.
3. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(3):294-317.
4. Hallek M, On Behalf Of The German CLL Study Group. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): First-Line Treatment. *Hematology*. 2005; 2005(1):285-291.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446-5456.
6. Szmigielska-Kaplon A, Robak T. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie aktualnych wyników badań. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2005. 1(3):
7. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009; 20(Supplement 4):iv102-iv104.
8. Hallek M, Cheson B, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446-5456.
9. SPC Levact-bendamustine (data on file).
10. Questions and answers on Levact and associated names (bendamustine hydrochloride, 2.5 mg/ml, powder for concentrate for solution for infusion). http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/Levact/ha_291238q&a.pdf.
11. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Załącznik 1t do zarządzenia Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r.
12. Wytyczne stosowania świadczenia „Chemioterapia niestandardowa.” Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 18/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2009 r.
13. Rogóż A, Gomułka A, Ryś P. Przegląd systematyczny. Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem oraz alemtuzumabem w i linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej.
14. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (15.11.2010).
15. GLOBOCAN. <http://globocan.iarc.fr/> (15.11.2010).
16. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Rocznik Demograficzny 2010. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm (15.11.2010).
17. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm (15.11.2010).
18. Fundament T, Brzyski D, Lisiecka B, et al. Analiza ekonomiczna. Adaptacja modelu „COST-EFFECTIVENESS OF BENDAMUSTINE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL)”. Analiza ekonomiczna bendamustyny w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.
19. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(3):294-317.
20. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *European Journal of Cancer Care*. 2004; 13(3):279-287.
21. Goldin LR, Caporaso NE. Family studies in chronic lymphocytic leukaemia and other lymphoproliferative tumours. *British Journal of Haematology*. 2007; 139(5):774-779.
22. Houlston RS, Sellick G, Yuille M, et al. Causation of chronic lymphocytic leukemia--insights from familial disease. *Leukemia Research*. 2003; 27(10):871-876.
23. Brincker H. Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukaemia. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1982; 29(3):241-249.
24. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20 Suppl 4:102-104.
25. Foon KA, Rai KR, Gale RP. Chronic lymphocytic leukemia: new insights into biology and therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1990; 113(7):525-539.
26. Bhayat F, Das-Gupta E, Smith C, et al. The incidence of and mortality from leukaemias in the UK: a general population-based study. *BMC Cancer*. 2009; 9:252.
27. Cancer in Sweden 2006. http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artike katalog/Attachments/9325/2007-42-16_20074216.pdf (15.11.2010).
28. Watson L, Wyld P, Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*. 2008; 81(4):253-258.
29. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood*. 2009; 114(10):2044-2050.
30. Apelgren P, Hasselblom S, Werlenius O, et al. Evaluation of clinical staging in chronic lymphocytic leukemia- population-based study. *Leukemia & Lymphoma*. 2006; 47(12):2505-2516.
31. Athanasiadou A, Stamatopoulos K, Tsompanakou A, et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular profiling of trisomy 12 in chronic lymphocytic leukemia and comparison with other karyotypic subgroups defined by cytogenetic analysis. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2006; 168(2):109-119.
32. Baldini L, Mozzana R, Cortelezzi A, et al. Prognostic significance of immunoglobulin phenotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1985; 65(2):340-344.
33. Bulian P, Tarnani M, Rossi D, et al. Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematological Oncology*. 2010;.

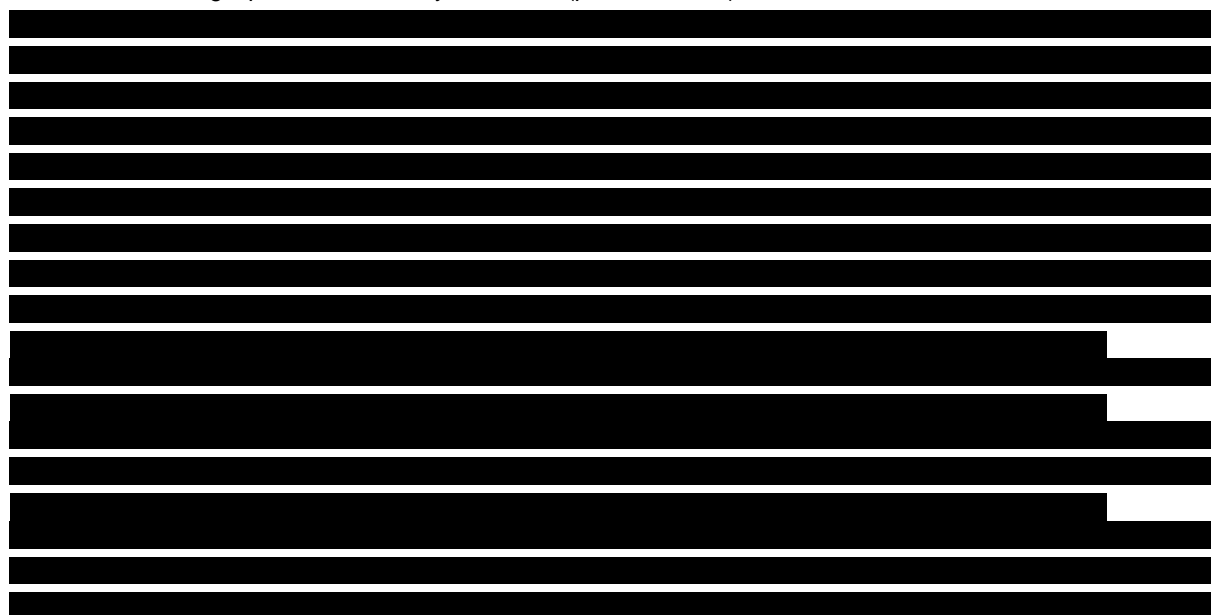
34. Cailliod R, Quantin C, Carli PM, et al. A population-based assessment of the prognostic value of the CD19 positive lymphocyte count in B-cell chronic lymphocytic leukemia using Cox and Markov models. *European Journal of Epidemiology*. 2005; 20(12):993-1001.
35. Chevallier P, Penther D, Avet-Loiseau H, et al. CD38 expression and secondary 17p deletion are important prognostic factors in chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2002; 116(1):142-150.
36. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348(18):1764-1775.
37. Dignum HM, Summerfield GP, Proctor SJ, et al. Quantification of CD38 expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): a comparison between antibody binding capacity (ABC) and relative median fluorescence (RMF). *Leukemia & Lymphoma*. 2004; 45(6):1167-1173.
38. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(26):1910-1916.
39. Erlanson M, Osterman B, Jonsson H, et al. Chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study of 122 cases. *European Journal of Haematology*. 1994; 52(2):108-114.
40. Frey UH, Nüchel H, Sellmann L, et al. The GNAS1 T393C polymorphism is associated with disease progression and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2006; 12(19):5686-5692.
41. Hamblin TJ, Oscier DG, Stevens JR, et al. Long survival in B-CLL correlates with surface IgM kappa phenotype. *British Journal of Haematology*. 1987; 66(1):21-26.
42. Hjalmar V, Carlsson M, Kimby E. Chronic lymphocytic leukaemia at a county hospital in southern Sweden. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*. 1996; 13(2):95-101.
43. Hock BD, McKenzie JL, McArthur L, et al. CD38 as a prognostic marker in chronic lymphocytic leukaemia at a single New Zealand centre: Patient survival in comparison to age and sex matched population data. *Internal Medicine Journal*. 2009;.
44. Jakob A, Doll J, Schulte-Mönting J, et al. Retrospective analysis of CD38 expression in 102 patients with B-CLL with a maximum follow-up of 18 years: incidence and prognostic significance. *Onkologie*. 2006; 29(10):437-441.
45. Karmiris T, Rohatiner AZ, Love S, et al. The management of chronic lymphocytic leukemia at a single centre over a 24-year period: prognostic factors for survival. *Hematological Oncology*. 1994; 12(1):29-39.
46. Mainou-Fowler T, Porteous A, Nicolle A, et al. CD31 density is a novel risk factor for patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *International Journal of Oncology*. 2008; 33(1):169-174.
47. Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006; 107(2):742-751.
48. Molica S, Vitelli G, Mirabelli R, et al. Serum insulin-like growth factor is not elevated in patients with early B-cell chronic lymphocytic leukemia but is still a prognostic factor for disease progression. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(1):51-57.
49. Neilson JR, Auer R, White D, et al. Deletions at 11q identify a subset of patients with typical CLL who show consistent disease progression and reduced survival. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 1997; 11(11):1929-1932.
50. Nüchel H, Frey U, Aral N, et al. The CC genotype of the C825T polymorphism of the G protein beta3 gene (GNB3) is associated with a high relapse rate in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2003; 44(10):1739-1743.
51. Nüchel H, Frey UH, Dürig J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene 677C>T and 1298A>C polymorphisms are associated with differential apoptosis of leukemic B cells in vitro and disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2004; 18(11):1816-1823.
52. Nüchel H, Hüttmann A, Klein-Hitpass L, et al. Lipoprotein lipase expression is a novel prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2006; 47(6):1053-1061.
53. Pavlovsky C, Pardo L, Pavlovsky MA, et al. Is assessment of surface CD38 expression worthwhile as a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia patients? *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2008; 13(1):24-27.
54. Saka B, Aktan M, Sami U, et al. Prognostic importance of soluble CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clinical and Laboratory Haematology*. 2006; 28(1):30-35.
55. Sarfati M, Chevret S, Chastang C, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1996; 88(11):4259-4264.
56. Skogsberg S, Tobin G, Kröber A, et al. The G(-248)A polymorphism in the promoter region of the Bax gene does not correlate with prognostic markers or overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2006; 20(1):77-81.
57. Stamatoopoulos B, Meuleman N, Haibe-Kains B, et al. microRNA-29c and microRNA-223 down-regulation has in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and improves disease risk stratification. *Blood*. 2009; 113(21):5237-5245.
58. Tripputi P, Bignotto M, Cigognini D, et al. Immunoglobulin gene rearrangements and in vitro growth of stromal cells are prognostic indexes in B-chronic lymphocytic leukemia. *Annali Italiani Di Medicina Interna: Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Medicina Interna*. 2004; 19(3):171-174.
59. Zanotti R, Ambrosetti A, Lestani M, et al. ZAP-70 expression, as detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsies from early-phase CLL patients, is a strong adverse prognostic factor. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2007; 21(1):102-109.
60. Zanotti R, Frattini F, Ghia P, et al. ZAP-70 expression is associated with increased risk of autoimmune cytopenias in CLL patients. *American Journal of Hematology*. 2010; 85(7):494-498.
61. Zenz T, Benner A, Dührsen U, et al. BCL2-938C>A polymorphism and disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2009; 50(11):1837-1842.
62. Molica S, Mauro FR, Callea V, et al. The utility of a prognostic index for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia: the GIMEMA experience. *Haematologica*. 2010; 95(3):464-469.
63. Charakterystyka produktu leczniczego [redacted] (chlorambucyl).
64. choroby_rozrostowe_ukl_krw.pdf (Objekt application/pdf). http://www.puo.pl/pdf/choroby_rozrostowe_ukl_krw.pdf (14.11.2010).
65. AOTM; Wytuczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytuczne_hta/2009/09.05.29_wytuczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
66. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonmolding chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 93(5):1732-1737.

67. Lewintre EJ, Martín CR, Ballesteros CG, et al. Cryptochrome-1 expression: a new prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2009; 94(2):280-284.
68. Meuleman N, Stamatopoulos B, Dejoneffe M, et al. Doubling time of soluble CD23: a powerful prognostic factor for newly diagnosed and untreated stage A chronic lymphocytic leukemia patients. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2008; 22(10):1882-1890.
69. Molica S, Vitelli G, Cutrona G, et al. Serum thrombopoietin compared with ZAP-70 and immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2008; 49(1):62-67.
70. Molica S, Vitelli G, Cutrona G, et al. Prognostic relevance of serum levels and cellular expression of adiponectin in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *International Journal of Hematology*. 2008; 88(4):374-380.
71. Molica S, Digiesi G, Battaglia C, et al. Baff serum level predicts time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia. *European Journal of Haematology*. 2010; 85(4):314-320.
72. Morabito F, Cutrona G, Gentile M, et al. Definition of progression risk based on combinations of cellular and molecular markers in patients with Binet stage A chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2009; 146(1):44-53.
73. Rossi D, Zucchetto A, Rossi FM, et al. CD49d expression is an independent risk factor of progressive disease in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2008; 93(10):1575-1579.
74. Sarsotti E, Marugan I, Benet I, et al. Bcl-6 mutation status provides clinically valuable information in early-stage B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2004; 18(4):743-746.
75. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/browse_csr.php?section=13&page=sect_13_table.05.html (15.11.2010).
76. Browse the SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/browse_csr.php?section=13&page=sect_13_table.07.html (15.11.2010).
77. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Uchwały Rady NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=3138> (14.11.2010).
78. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-29-2011-Levact_iNHL/Stanowisko_RK_AOTM_29_2011_Levact_iNHL.pdf (3.8.2012).
79. Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/RP_22_Levact_przewl_bialaczka_limf.pdf (3.8.2012).
80. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
81. Zarządzenie Nr 41/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapia.
82. Guidice I. D, et al. White blood cell count at diagnosis and immunoglobulin variable region gene mutations are independent predictors of treatment-free survival in young patients with stage A chronic lymphocytic leukemia. *Haematology*. 2011; 96(4):626-630
83. Pepper C, et al. Defining the prognosis of early stage chronic lymphocytic leukaemia patients. *BJH*. 2011; 156:499-507.
84. Molica S, et al. Vitamin D insufficiency predicts time to first treatment (TFT) in early chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia Research*. 2012; 36:443-447.
85. Cancer Incidence in Sweden 2010. <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18530/2011-12-15.pdf> (03.09.2012)
86. CancerStat. Incidence 2009 – UK. http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_CS_INCIDENCE.pdf (03.09.2012)
87. Leukemia – SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html> (03.09.2012)
88. Chronic Lymphocytic Leukemia – SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> (03.09.2012)

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg Rai [1]	11
Tabela 2.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg Binet [1]	11
Tabela 3.	Dane źródłowe uwzględnione w analizie	14
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w latach 2013-2015	16
Tabela 5.	Dawkowanie bendamustyny na podstawie SPC	17
Tabela 6.	Dawkowanie chlorambucylu na podstawie SPC	18
Tabela 7.	Cena bendamustyny	21
Tabela 8.	Cena jednostkowa bendamustyny uwzględniona w analizie	22
Tabela 9.	Ceny jednostkowe leków uwzględnione w analizie wpływ na budżet	22
Tabela 10.	Ceny jednostkowe bendamustyny uwzględnione w analizie wpływ na budżet – analiza wrażliwości	22
Tabela 11.	Liczebność populacji docelowej	24
Tabela 12.	Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz aktualny [mln zł]	25
Tabela 13.	Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz prognozowany [REDACTED]	26
Tabela 14.	Wydatki płatnika publicznego w latach 2013-2015, scenariusz prognozowany [REDACTED]	27
Tabela 15.	Wydatki inkrementalne w latach 2013-2015 [REDACTED]	28
Tabela 16.	Wydatki inkrementalne w latach 2013-2015 [REDACTED]	29
Tabela 17.	Opis wariantów analizy wrażliwości	Error! Bookmark not defined.
Tabela 18.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]	Error! Bookmark not defined.
Tabela 19.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] Error! Bookmark not defined.
Tabela 20.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]	Error! Bookmark not defined.
Tabela 21.	Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]	Error! Bookmark not defined.
Tabela 22.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu bendamustyny ze środków publicznych	35
Tabela 23.	Strategia przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed)	50





Spis rysunków

Rysunek 1. Sposób przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	20
--	----



12. ANEKS

12.1. Populacja

Bendamustyna wskazana jest w I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u pacjentów, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe.

Populację docelową dla bendamustyny zdefiniowano w oparciu o wskazania rejestracyjne.

12.1.1. Źródła danych

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- Główny Urząd Statystyczny [16, 17],
- Krajowy Rejestr Nowotworów [14],
- GLOBOCAN 2008 [15],
- badania epidemiologiczne,
- opinia eksperta.

Główny Urząd Statystyczny

Na podstawie danych publikowanych w rocznikach statystycznych określono liczebność, jak i prognozowaną liczebność populacji Polski.

Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów określono zapadalność na białaczkę ogółem (kody wg klasyfikacji ICD 10: C.91-C.95) w Polsce.

GLOBOCAN 2008

Na podstawie danych pochodzących z GLOBOCAN 2008 określono zapadalność na białaczkę ogółem (kody wg klasyfikacji ICD 10: C.91-C.95) w Polsce oraz Europie.

Badania epidemiologiczne

Przeszukano bazy informacji medycznych w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej. Poszukiwano danych o odsetku CLL wśród wszystkich typów białaczek, stadium zaawansowania w momencie diagnozy wg klasyfikacji Binet oraz średniego czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A.

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed) przeprowadzonego w 2010 roku odnaleziono 56 badań (odsetek CLL wśród wszystkich typów białaczek [19-28], stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy [28-61], średni czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A [33, 48, 66-70, 62, 71-74]), które uwzględniono w niniejszej analizie.

W ramach aktualizacji danych w wyniku doszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed) przeprowadzonego dnia 03.09.2012 roku odnaleziono 3 dodatkowe badania, w których oceniono stadium zaawansowania CLL w momencie diagnozy [82] oraz średni czas do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A [83-84]). Dodatkowo odnaleziono raport angielskiej organizacji „Cancer Research UK” zawierający dane na temat liczby nowozdiagnozowanych pacjentów w 2009 roku [86] oraz raport szwedzkiego rejestru nowotworów [85] będący aktualizacją włączonego wcześniej do analizy raportu z 2006 roku [27] wykorzystanego do wyznaczenia odsetka pacjentów z CLL wśród wszystkich typów białaczek.

Strategie wyszukiwania obejmowały słowa kluczowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Strategia przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed)

Parametr	Słowa kluczowe
CLL wśród wszystkich typów białaczek	chronic lymphocytic leukemia Incidence prevalence
Stadium zaawansowania w momencie diagnozy wg klasyfikacji Binet oraz średniego czasu do rozpoczęcia terapii dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą w stadium A	chronic lymphocytic leukemia Binet

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.1.2. Analiza danych

Zapadalność na białaczki ogółem

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[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 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 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 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 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]

12.3. Zużycie zasobów

Zużycie zasobów zostało szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej [18].

12.4. Koszty

Bendamustyna

Cenę bendamustyny uzyskano od Zamawiającego. W tabeli poniżej przedstawiono ceny opakowań oraz cenę jednostkową bendamustyny uwzględnioną w analizie wpływu na budżet.

Tabela 19.
Cena jednostkowa bendamustyny uwzględniona w analizie

[REDACTED]	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto (VAT 8%, marża 5%)	Koszt 1 mg
[REDACTED]	5 x 25 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	5 x 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	5 x 25 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	5 x 100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	

Wyniki modelu kosztów-użyteczności

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]