

Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)

Analiza wpływu na budżet



Warszawa

2015

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

- [Redacted]: analiza problemu decyzyjnego, budowa modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków
- [Redacted]: analiza problemu decyzyjnego
- [Redacted]: dane kosztowe z analizy ekonomicznej
- [Redacted]: analiza problemu decyzyjnego, budowa modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków
- [Redacted]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Złeceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	8
STRESZCZENIE	9
1 CEL ANALIZY	11
2 METODY	12
2.1 Perspektywa analizy.....	12
2.2 Horyzont czasowy.....	12
2.3 Epidemiologia.....	12
2.4 Populacja.....	15
2.4.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	15
2.4.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku.....	18
2.4.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	24
2.4.4 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	27
2.4.5 Podsumowanie oszacowania wielkości populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	27
2.5 Dane kosztowe.....	28
2.5.1 Koszty programu lekowego.....	28
2.5.2 Koszty schematów chemioterapii.....	29
2.5.3 Inne koszty medyczne.....	34
2.5.4 Koszty leczenia działań niepożądanych.....	35
2.5.5 Uwzględnienie mechanizmu zmniejszenia ryzyka	35
2.5.6 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	35
2.5.7 Dyskontowanie.....	36
2.6 Założenia scenariuszy	36
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	36
2.6.2 Scenariusz nowy, podstawowy.....	36

2.6.3	Scenariusz nowy, minimalny i maksymalny.....	37
27	Podsumowanie tabelaryczne wartości wejściowych do kalkulatora	38
3	WYNIKI.....	40
3.1	Scenariusz istniejący.....	40
3.2	Scenariusz nowy, podstawowy.....	48
3.2.1	Scenariusz nowy, podstawowy, bez RSS.....	48
3.2.2	Scenariusz nowy, podstawowy, z RSS.....	49
3.3	Scenariusz nowy, minimalny.....	58
3.3.1	Scenariusz nowy, minimalny, bez RSS.....	58
3.3.2	Scenariusz nowy, minimalny, z RSS.....	59
3.4	Scenariusz nowy, maksymalny	68
3.4.1	Scenariusz nowy, maksymalny, bez RSS	68
3.4.2	Scenariusz nowy, maksymalny, z RSS.....	69
4	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	78
5	WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	80
6	OGRANICZENIA.....	81
7	PODSUMOWANIE WYNIKÓW.....	83
8	ANEKS	84
8.1	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	84
8.2	Projekt programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”	86
8.3	Oszacowanie kosztów substancji leczniczych wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia.....	88
8.4	Oszacowanie kosztów podania substancji leczniczych wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia.....	88
8.5	Oszacowanie zużycia zasobów.....	90
8.6	Wyniki skuteczności leczenia poszczególnymi schematami ³⁰	91
8.7	Oszacowanie kosztów jednostkowych.....	92
8.8	Oszacowanie kosztów działań niepożądanych.....	95
SPIS TABEL.....		100

SPIS RYCIN	103
PIŚMIENNICTWO	104

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>) (patrz PBL)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPP	Program prowadzony przez wnioskodawcę umożliwiający stosowanie inhibitory tykinu przed refundacją (ang. <i>Named Patient Program</i>)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa (patrz CLL)
PL	program lekowy
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SLL	chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WM	makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström's macroglobulinemia</i>)

Wnioski

Wprowadzenie refundacji ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami budżetowymi. Wprowadzenie refundacji ibrutynibu (Imbruvica®) rozszerzy możliwości terapeutyczne w tym wskazaniu o nowoczesną i skuteczną metodę leczenia zaawansowanych postaci choroby.

Słowa kluczowe

Ibrutynib, Imbruvica®, przewlekła białaczka limfocytowa, CLL, analiza wpływu na budżet

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.¹

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.
Interwencja (I) – „scenariusz nowy”	Ibrutinib (Imbruvica®) stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL.
Komparator (C) – „scenariusz istniejący”	Brak refundacji ibrutinibu (Imbruvica®).
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none">• bezpośrednio koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego;• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych;• aspekty etyczne i społeczne.
Perspektywa analizy	NFZ i pacjenta
Horizont czasowy analizy	2 lata od momentu wprowadzenia refundacji
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none">• scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, bez refundacji Imbruvica®• scenariusz nowy – po wprowadzeniu refundacji Imbruvica® w ramach programu lekowego leczenia CLL.

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*)

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* „analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny, pacjent, inni płatnicy).”¹ Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.²

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne - Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy pacjenta.

Preparat Imbruvica® ma być refundowany w ramach programu lekowego.

2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres dwóch lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego. Jest to czas niezbędny do ustalenia stanu równowagi.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie dyskontowano przyszłych kosztów.

2.3 Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) jest najczęściej występującym typem białaczki, stanowiąc około 25-30% białaczek osób dorosłych.¹²

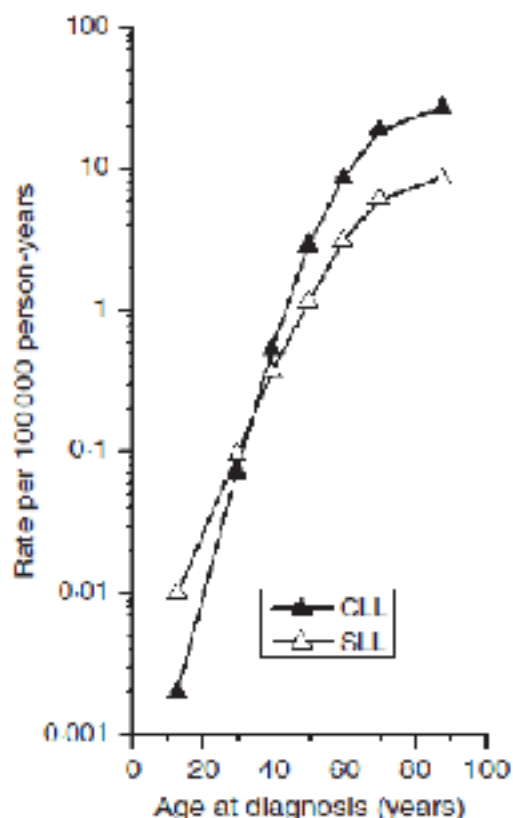
Roczna zapadalność na CLL na świecie wynosi od 2 do 6 przypadków na 100 tys. osób.⁵ W USA w latach 2002-2011 zdiagnozowano łącznie 46 977 chorych, co daje oszacowanie rocznej zapadalności na poziomie 5,8 na 100 tys. mieszkańców.⁷ W Europie współczynnik zapadalności w latach 2000-2002 wynosił 4,92/100 tys.⁸ Dane z Wielkiej Brytanii z 2011 roku wskazują na zapadalność równą 5,1/100 tys.⁹ Chorobowość w Europie, zgodnie z najnowszymi (2014) wynikami rejestru Orphanet, wynosi 27/100 tys. mieszkańców i spełnia kryterium chorób rzadkich (chorobowość ≤ 5 na 10 tys. osób).¹⁷ W badaniu epidemiologicznym w Czechach chorobowość oceniono na poziomie 48/100 tys. mieszkańców.¹⁰

Częstość nowych zachorowań wzrasta wraz z wiekiem. U osób powyżej 65 roku życia wynosi 12,8/100 tys. Mężczyźni chorują 1,5-2 razy częściej niż kobiety.^{6,9,14} Mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat, w tym 70% chorych ma więcej niż 65 lat w momencie

rozpoznania choroby.³ Współczynniki zapadalności na CLL w różnych grupach wiekowych, na podstawie danych zebranych w programie SEER (USA) w latach 1987-2004⁴, przedstawiono na Ryc. 1. Wśród ponad 21 tys. pacjentów zdiagnozowanych w tym okresie 75% stanowili pacjenci z CLL.

W Polsce współczynnik zapadalności na CLL wynosi ok. 4-5/100 tys. mieszkańców (patrz Tab. 2)^{12,13,14}. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują na roczną liczbę nowo zdiagnozowanych chorych na poziomie 1 600 osób (C91, 2012).¹⁵ Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1) stanowi pewien odsetek białaczki limficytowej (C91), ale biorąc pod uwagę wskazywane przez ekspertów klinicznych możliwe niedoszacowania danych z KRN, szczególnie w chorobach hematologicznych, można przyjąć, że liczba chorych z CLL będzie zbliżona do podanej w rejestrze dla C91.²³ Przyjmując współczynnik chorobowości dla Europy oszacowano, że liczba chorych w Polsce w roku 2014 może wynosić niespełna 10,5 tys. chorych (patrz Tab. 3). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej leku dazatynib we wskazaniu przewlekłej białaczki limfocytowej (AOTM, 2014), dane NFZ wskazują jednak na liczbę chorych na CLL w 2013 roku przekraczającą 12 000 tys. osób (patrz Tab. 3).²⁹

Ryc. 1 Współczynniki zapadalności na CLL i SLL dla 7 grup wiekowych (<25, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, >75; lata) na podstawie danych z programu SEER.⁴



Tab. 2 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową (/100 tys. mieszkańców).

Populacja	Rok	Współczynnik	Liczba chorych	Referencje
Świat [§]	-	2-6**	-	SEER, Disease Information [¶]
Świat	-	3-4**	-	PALG 2014 [§]
USA	1975-2011	4,7*	-	SEER, Statistic Review CLL [¶]
USA [§]	2002-2011	5,8	46 977	SEER, Statistic Review [¶]
Europa [§]	2000-2002	4,92	11 019	Sant 2010 [¶]
UK	2011	3,7*	-	Cancer Research UK [¶]
UK	2011	5,1	3 233	Cancer Research UK [¶]
UK	2005-2009	6,9**	-	Rejestr brytyjski ^{¶¶}
Czechy	2006-2007	5,8-6,2	66-70	Panovská 2010 ^{¶¶}
Holandia	1989-2008	3,8*	-	van den Broek 2012 ^{¶¶}
Polska	2011	4**	-	Popławska [w:] Wałęwski 2011 ^{¶¶}
Polska	2013	4,2*	1 617†	PTOK 2013 ^{¶¶}
Polska	-	5**	-	onkologia.org.pl ^{¶¶}
Polska	2009	-	1 615	Wałęwski 2012 ^{¶¶}
Polska	2012	-	1 803‡	KRN 2012 ^{¶¶} , Wałęwski 2012 ^{¶¶}
Polska, mężczyźni	2012	-	968	KRN 2012 ^{¶¶}
Polska, kobiety	2012	-	691	KRN 2012 ^{¶¶}
Polska	2012	-	1 659	KRN 2012 ^{¶¶}

*współczynnik standaryzowany, **nie sprecyzowano rodzaju współczynnika, †kalkulacja na podstawie zapadalności 4,2 i liczby mieszkańców w Polsce równej 38,5 mln, ‡kalkulacja na podstawie sposobu oszacowania z Wałęwski 2012, w którym chorzy z CLL stanowili 26% liczby chorych na nowotwory układu limfoidalnego, § populację stanowią chorzy z CLL/SLL

Tab. 3 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości na przewlekłą białaczkę limfocytową (/100 tys. mieszkańców).

Populacja	Rok	Współczynnik	Liczba chorych	Referencje
Europa	2014	27	-	Orphan et 2014 [¶]
Czechy	2007	48	-	Panovská 2010 ^{¶¶}
Polska	2014	27	10 395	oszacowanie własne*
Polska	2014	38	14 438	oszacowanie własne**
Polska	2014	48	18 480	oszacowanie własne***
Polska	2012	-	14 931	oszacowanie własne§
Polska	2011	-	10 272	AW Dazatymb ^{¶¶}
Polska	2012	-	11 604	AW Dazatymb ^{¶¶}
Polska	2013	-	12 276	AW Dazatymb ^{¶¶}

*kalkulacja na podstawie chorobowości w Europie (27/100 000) i liczby mieszkańców w Polsce równej 38,5 mln, **kalkulacja na podstawie chorobowości średniej z Europy (27) i Czech (48) i liczby mieszkańców w Polsce równej 38,5 mln, ***kalkulacja na podstawie chorobowości z Czech (48/100 000) i liczby mieszkańców w Polsce równej 38,5 mln, §kalkulacja: zapadalność z KRN 2012 (1 659) x mediana przeżycia przy prawidłowym karyotypie (9 lat)[¶]

2.4 Populacja

2.4.1 Populacja obejmująca w sztych h pacjentów, u których w nioskow a- na technolo gia może być stoso w ana

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, obejmuje populacje pacjentów z MCL, CLL oraz WM w określonych wskazaniach (patrz Tab. 4).¹⁸

Tab. 4 Charakterystyka wskazań do leczenia dla produktu Imbruvica®,¹⁸



Populacja	Wskazanie
MCL	„Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL).”
CLL	„Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.”
WM	„Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.”

2.4.1.1 Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL) – I wskazanie

Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu stanowi przedmiot osobnego, planowanego wniosku refundacyjnego, dlatego też w niniejszej analizie zamieszczono jedynie podsumowanie oszacowania tej populacji. Na podstawie zapadalności określonej przez ekspertów klinicznych¹⁹ (nie brano pod uwagę danych z KRN ze względu na wskazane przez ekspertów znaczne ryzyko niedoszacowania populacji) [REDACTED] oraz odsetka pacjentów w II linii leczenia stosujących chemioterapię (dane z rejestru brytyjskiego dla MCL²⁰) oszacowano, że liczba pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL wyniesie [REDACTED].²¹

Tab. 5 Oszacowanie populacji docelowej chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL)²¹

Populacja	Rok	Odsetek	[REDACTED]	Referencja
Zapadalność - MCL	2014	100%	[REDACTED]	Opinia ekspertów z <i>Advisory Board</i> ¹⁹
I linia leczenia	2004-2012	83,20%	[REDACTED]	Rejestr brytyjski ²⁰

I linia leczenia	2004-2012	44,83%		Rejestr brytyjski ²⁰
II linia leczenia - chemioterapia	2004-2012	86,81%		Rejestr brytyjski ²⁰

2.4.1.2 Populacja chorych z przewlekłą białaczką limfocytową po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii lub pacjenci nieleczeni z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii - II wskazanie

Drugie wskazanie produktu leczniczego Imbruvica® określa populację chorych z CLL począwszy od drugiej linii leczenia oraz chorych nowo zdiagnozowanych, u których nie można, z uwagi na stan kliniczny lub inne przeciwwskazania, zastosować chemioimmunoterapii, a których rokowania ze względu na obecność delekcji 17p lub mutacji TP53 są znacząco pogorszone. Populacja ta jest populacją o szerszym zakresie w stosunku do populacji docelowej określonej we wniosku, dlatego konieczne było przeprowadzenie osobnego oszacowania jej liczebności.

W oszacowaniu brano pod uwagę dane epidemiologiczne, dane z rejestru brytyjskiego dla CLL²² oraz oszacowania podane przez ekspertów klinicznych na *Advisory Board* dotyczącym przewlekłej białaczki limfocytowej²³.

2.4.1.2.1 Oszacowanie liczebności populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ i zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej leku dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa, liczba chorych na CLL w Polsce wynosiła w 2013 roku 12 276.²³ W celu oszacowania liczebności populacji w I linii leczenia posłużono się danymi z rejestru brytyjskiego dla CLL.²² Rejestr zawiera dane o zarejestrowanych w latach 2005-2009 chorych na CLL. W tym czasie zarejestrowano łącznie 1 111 pacjentów, z czego do leczenia i dalszej diagnostyki zakwalifikowano 1 030. Spośród tych chorych do leczenia chemioterapią w I linii zakwalifikowano 312 pacjentów, w II linii leczonych było ich już tylko 95, natomiast III linię przyjmowało 32 chorych na CLL. W Tab. 6 zestawiono informacje o liczebności poszczególnych populacji omawianych w rejestrze.

Tab. 6 Informacje o liczebności poszczególnych populacji z rejestru brytyjskiego.²²

Populacja	Odsetek	Liczba chorych
Zarejestrowani w rejestrze	100%	1 111
I linia leczenia	28,1% z zarejestrowanych	312
II linia leczenia	30,4% z poprzedniej linii	95
III linia leczenia	33,7% z poprzedniej linii	32

Na podstawie powyższej tabeli przyjęto oszacowanie, że spośród pacjentów chorych na CLL w Polsce (12 276, NFZ 2013), 28,1% otrzyma leczenie w I linii, czyli będą to pacjenci

po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii (patrz Tab. 7). Jest to oszacowanie konserwatywne, zakładające, że u tych pacjentów będzie można zastosować lek Imbruvica®.

Tab. 7 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji chorych na CLL po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii

Populacja	Rok	Odsetek	Liczba chorych	Referencja
Chorzy na CLL	2013	100%	12 276	dane NFZ (AWA Dazatynib) ²⁰
Linia leczenia	2005-2009	28,1%	3 450	oszacowanie własne na podstawie odsetka z rejestru brytyjskiego ²⁰

2.4.1.2.2 Oszacowanie liczebności populacji chorych wcześniej nieleczonych z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii

Bazując na liczbie nowych chorych na CLL rokrocznie (dane z zapadalności) ustalono liczebność populacji chorych wcześniej nieleczonych.¹⁶ Zgodnie z opinią ekspertów (*Advisory Board*²³) pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP53 stanowią [redacted] wśród chorych nieleczonych, co daje oszacowanie w postaci [redacted] z delecją 17p lub mutacją TP53.

Tab. 8 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji chorych wcześniej nieleczonych z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii

Populacja	Odsetek	Liczba chorych	Referencja
Liczba nowych chorych na CLL rocznie (dane z zapadalności)	100%	1 659	KRN ¹⁶
Liczba chorych na CLL rocznie z delecją 17p lub mutacją TP53 (wcześniej nieleczonych)	[redacted]	[redacted]	opinia ekspertów (<i>Advisory Board</i>) ²³

2.4.1.3 Populacja chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii – III wskazanie

Makroglobulinemia Waldenströma jest chorobą rzadką i zgodnie z danymi rejestru *Orphanet* współczynnik zapadalności równy jest 1/260 tys.²⁴ Nawet dwukrotnie częściej chorują mężczyźni (współczynnik zapadalności równy odpowiednio: 0,34/100 tys. dla mężczyzn i 0,17/100 tys. dla kobiet).²⁵ Nie odnaleziono natomiast bezpośrednich danych o chorobowości WM na świecie i w Polsce. Mediana przeżycia chorych na WM wynosi przeciętnie około 5 lat.²⁶ Zgodnie z danymi KRN liczba nowych chorych na WM rocznie wynosi 56 (dane za rok 2012).²⁷

Wobec braku danych o chorobowości oraz odsetku pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia przyjęto konserwatywne założenia do oszacowania populacji, w których

wnioskowana technologia może być zastosowana. Liczebność populacji z WM określono uwzględniając liczbę nowych chorych rocznie (56, KRN 2012) oraz 5-letnią medianę przeżycia. Przyjęto, że liczba pacjentów z WM wynosić będzie 280.

2.4.1.4 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej w wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana

Sumując oszacowania liczebności opisanych powyżej subpopulacji uzyskano oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana, liczącej [REDACTED] (patrz Tab. 9).

Tab. 9 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana

Populacja	Liczba chorych
Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)	[REDACTED]
Populacja chorych z przewlekłą białaczką limfocytową po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii	3 450
Populacja chorych (CLL) nieleczonych z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	[REDACTED]
Populacja chorych z małocglubulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych poraz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	280
SUMA	[REDACTED]

2.4.2 Populacja docelowa w skazana w e wniosku

Zgodnie z deklaracją producenta leku wnioskowane jest wprowadzenie refundacji ibrutinibu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii. Szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego przedstawiono w Tab. 20.

Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku przeprowadzono w oparciu o dane z NFZ (zamieszczone w analizie weryfikacyjnej leku datatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa), dane z przeprowadzonej ankiety [REDACTED]

Dane z NFZ wskazały na średnią liczbę chorych leczonych rocznie chemioterapią w Polsce (przy uwzględnieniu współczynnika związanego z liczbą leków w schemacie leczenia). Następnie do szacowania liczby chorych leczonych w kolejnych (po pierwszej) liniach leczenia wykorzystano odsetki chorych wyznaczone w analizie ankiety [REDACTED]. Przyjęto założenia, że populacja pacjentów z opornością i szybkim nawrotem (<24 mies.) stanowić będzie su-

mę ██████████ oraz wszystkich pacjentów z kolejnych (po II) linii leczenia.

2.4.2.1 Dane o liczbie chorych na CLL leczonych rocznie w Polsce na podstawie wykazu o liczbie unikatowych numerów PESEL dla poszczególnych leków (dane NFZ)²⁸

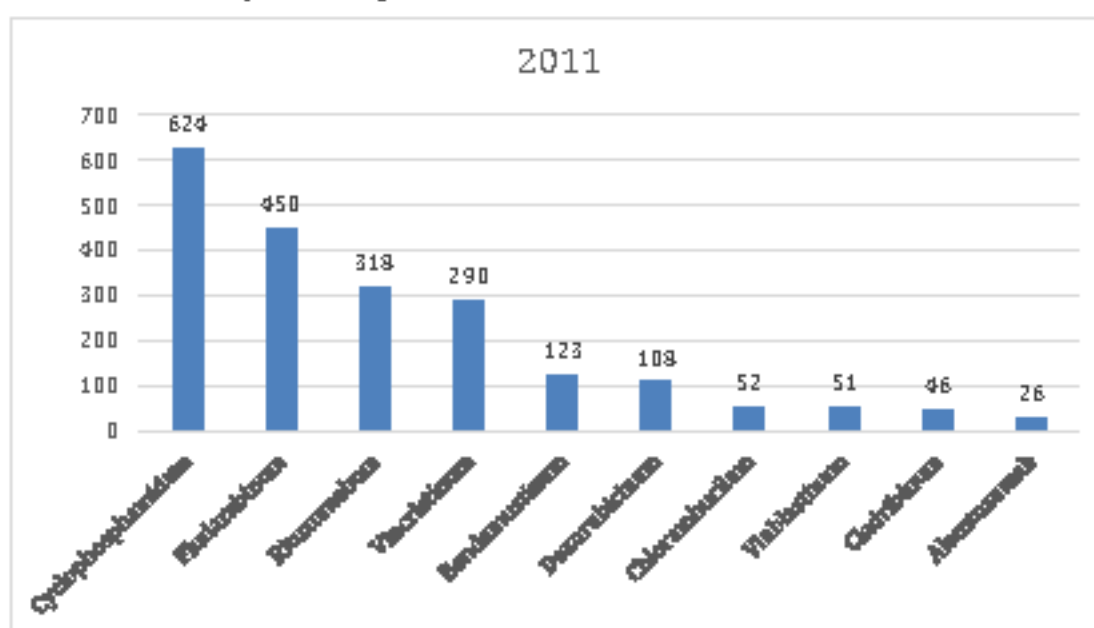
W raporcie AOTM dot. dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (C91.1) zamieszczono informacje przekazane przez NFZ dotyczące finansowania świadczeń w CLL (w ramach katalogu chemioterapii oraz chemioterapii niestandardowej).²⁸ Dane za rok 2011, 2012 oraz 2013 zawierały zestawienia stosowanych substancji czynnych oraz przyporządkowane im liczby unikatowych numerów PESEL. W Tab. 10 i Tab. 11 zestawiono sumaryczne liczby PESELi dla każdej substancji czynnej, stanowiącej element schematu leczenia lub monoterapii chemioterapeutycznej (wyłączono kortykosteroidy oraz leki stosowane w terapii uzupełniającej i leczeniu działań niepożądanych), a także udział procentowy każdej substancji w danym roku (Ryc. 2, Ryc. 3). Nie wzięto pod uwagę danych z 2012 roku ze względu na modyfikacje procedury rejestrowania liczby chorych stosujących dane leki w połowie roku, co mogło negatywnie wpłynąć na wiarygodność liczebności populacji.

Tab. 10 Dane o liczbie unikatowych numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2011 roku (dane NFZ).²⁸

Substancja czynna	Liczba numerów PESEL	Udział procentowy
Cyclophosphamidum	624	28,7%
Fludarabinum	450	20,7%
Rituxumabum	318	14,6%
Vincristinum	290	13,4%
Bendamustinum	123	5,7%
Doxorubicinum	108	5,0%
Chlorambucilum	52	2,4%
Vinblastinum	51	2,3%
Cladribinum	46	2,1%
Alemtuzumab	26	1,2%
Cytarabinum	19	0,9%
Methotrexatum	15	0,7%
Epirubicinum	9	0,4%
Asparaginasum	6	0,3%
Etoposidum	5	0,2%
Eleomycinum	3	0,1%
Cisplatinum	3	0,1%
Daurorubicinum	3	0,1%
Mitoxantronum	3	0,1%
Ofatumumab	3	0,1%
Carboplatinum	2	0,1%

Cytarabinum Depocyte	2	0,1%
Ifosfamidum	2	0,1%
Mercaptopurinum	2	0,1%
Gemcitabinum	1	0,0%
Interferonum alfa-2b	1	0,0%
Pegaspargasum	1	0,0%
Roniplostinum	1	0,0%
Tioguaninum	1	0,0%
Vindesinum	1	0,0%
	2 171	1

Ryc. 2 Liczba unikatowych numerów PESEL dla substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2011 roku (dane NFZ).²⁸



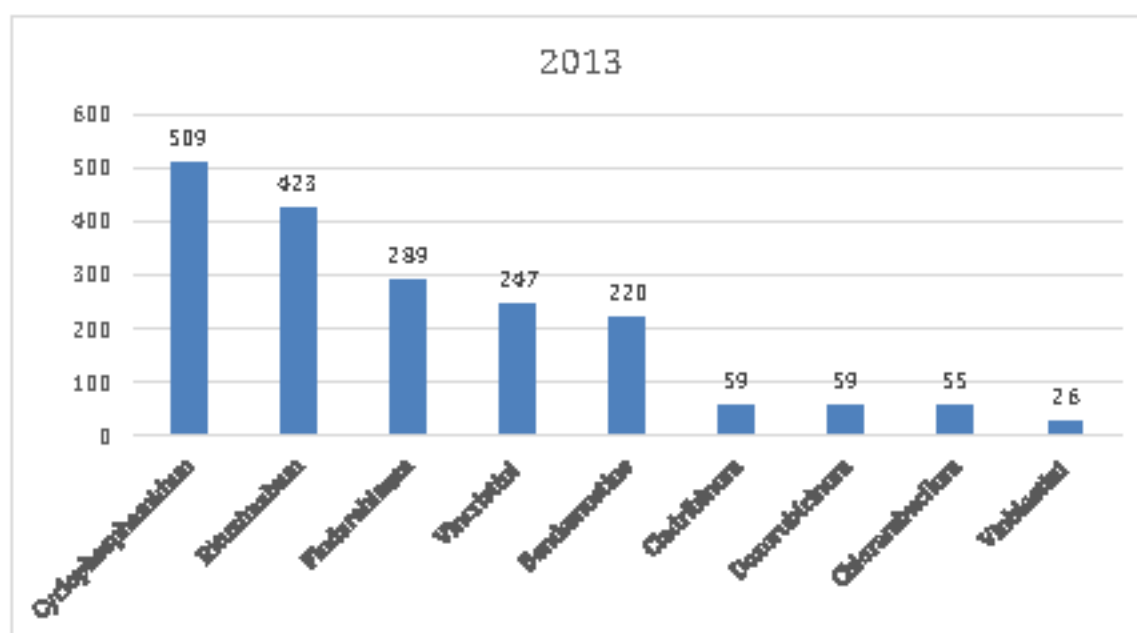
Tab. 11 Dane o liczbie unikatowych numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2013 roku (dane NFZ).²⁸

Substancja czynna	Liczba numerów PESEL	Udział procentowy
Cyclophosphamidum	509	25,9%
Rituximabum	423	21,5%
Fludarabinum	289	14,7%
Vincristini	247	12,6%
Bendamustine	220	11,2%
Cladribinum	59	3,0%
Doxorubicinum	59	3,0%
Chlorambucilum	55	2,8%
Vinblastini	26	1,3%
Cytarabinum	12	0,6%
Epirubicinum	9	0,5%
Etoposidum	7	0,4%
Alemtuzumab	6	0,3%

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).
Analiza wpływu na budżet.

Cisplatinum	6	0,3%
Methotrexatum	5	0,3%
Cytarabinum Depocyte	4	0,2%
Inatynibum	4	0,2%
Carboplatinum	3	0,2%
Hydroxycarbamidum	3	0,2%
Lenalidomide	3	0,2%
Mercaptopurinum	3	0,2%
Eleomycinum	2	0,1%
Dacarbazinum	2	0,1%
Ifosfamidum	2	0,1%
Asparaginasum	1	0,1%
Dazatynib	1	0,1%
Doxorubicinum (nonpeg.)	1	0,1%
Gemcitabinum	1	0,1%
Irinotecanum	1	0,1%
Pegaspargasum	1	0,1%
Romiplostimum	1	0,1%
Tamoxifenum	1	0,1%
	1966	1

Ryc. 3 Liczba unikatowych numerów PESEL dla substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2013 roku (dane NFZ)²⁸



Tab. 12 Podsumowanie zestawienia o liczbie unikatowych numerów PESEL za rok 2011 i 2013.²⁸

	Rok 2011	Rok 2013
Liczba unikatowych PESELi	2 171	1 966
Średnia		2 069

2.4.2.2 Współczynnik związany z liczbą leków w schemacie leczenia

Leczenie pacjentów z CLL chemioterapią opiera się na stosowaniu różnorodnych schematów leczenia; rzadko pacjenci leczeni są monoterapią. Powyższe dane o liczbie unikatowych numerów PESEL dla pojedynczych substancji czynnych nie mogą być zatem tożsame z liczbą chorych leczonych w CLL. Dlatego też zdecydowano się na oszacowanie współczynnika związanego z liczbą leków w schematach leczenia, aby po jego zastosowaniu do danych NFZ otrzymać wiarygodne wskazanie dotyczące liczby pacjentów leczonych chemioterapią.

Do oszacowania współczynnika wykorzystano opracowanie własne ankiety przeprowadzonej w trzech ośrodkach w Polsce leczących pacjentów z CLL (

[REDACTED]²⁹ [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.4.2.3 Proporcje pacjentów w poszczególnych liniach leczenia

Zgodnie z założeniami analizy populację docelową mają stanowić wszyscy pacjenci leczeni w kolejnych (po II linii leczenia) nawrotach, ze względu na znaczne w tych przypadkach zaawansowanie choroby i potencjalne szybkie (<24 mies.) nawroty oraz [REDACTED]

[REDACTED]²⁵ Do oszacowania populacji w kolejnych liniach leczenia wykorzystano opracowanie własne danych z ankiety [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

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

[Redacted]

Zgodnie z przyjętymi założeniami analizy wszyscy kwalifikują się do programu lekowego. Suma wskazanych subpopulacji będzie stanowiła populację docelową wskazaną we wniosku.

2.4.2.4 Podsumowanie oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii. W Tab. 15 zestawiono kolejne kroki szacowania populacji.

Tab. 15 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.

Populacja	Odsetek	Liczba chorych	Referencja
Średnia (z lat 2011 i 2013) unikatowych numerów PESEL związanych z leczeniem chemioterapią lub chemioterapią niestandardową (bez kortykosteroidów) pacjentów z CLL	100%	2 069	dane NFZ, AWA dazaty-nib [®]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

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

2.4.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

Populacja docelowa pacjentów leczonych ibrutinibem wynika z oszacowania przeprowadzonego w powyższym rozdziale.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wynikać z oszacowania populacji docelowej oraz liczby chorych leczonych w ramach prowadzonego przez wnioskodawcę, od czerwca 2014, programu umożliwiającego leczenie ibrutinibem przed refundacją (ang. *Nasrid Patient Program*, NPP). [REDACTED]

2.4.3.1 Odsetek związany ze wzrostem populacji docelowej w kolejnych latach

W analizie przyjęto założenie, że populacja docelowa w kolejnych latach refundacji będzie rosła w wyniku wprowadzenia do leczenia preparatu Imbruvica®. Maksymalny roczny wzrost liczby pacjentów będzie zależny od liczby chorych wynikającej z zapadalności w stosunku do liczby chorych wynikającej z chorobowości. Na podstawie danych z 2012 roku (zapadalność: 1 659, KRN¹⁶; chorobowość: 11 604, NFZ²⁷) wyznaczono roczny odsetek wzrostu liczebności populacji docelowej równy 14,3%. Prognozowany wzrost liczebności populacji docelowej przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16 Prognozowany wzrost liczebności populacji docelowej w kolejnych latach refundacji.

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

W drugim roku refundacji przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą leczeni od początku roku. Nie określano odsetka pacjentów przechodzących na kolejny rok leczenia ze względu na metodykę szacowania docelowej populacji, w której uwzględniano liczbę pacjentów leczonych w danym roku. W poniższej tabeli (Tab. 19) zestawiono oszacowanie liczby chorych leczonych ibrutynibem w kolejnych latach refundacji.

Tab. 19 Oszacowanie liczby chorych leczonych ibrutynibem w kolejnych latach refundacji.

Rok	2016	2017
Oszacowanie liczebności populacji docelowej	■	■
Oszacowanie liczebności populacji z NPP	■	■
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	■	■

*Wynika z odsetka związanego ze wzrostem populacji docelowej w kolejnych latach równego 14,3%; **patrz Tab. 18; § różnica populacji docelowej oraz populacji z NPP.

Pacjenci będą leczeni w ramach nowego programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, którego kryteria kwalifikacji i wyłączenia podano w Tab. 20

Tab. 20 Kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów w programie lekowym „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”²¹

Kryteria kwalifikacji do PL	Kryteria wyłączenia z PL
<p>Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia 2. stan sprawności według WHO 0 – 2 3. wiek powyżej 18 rż. <p>Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K 2. niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pough 3. niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA 	<p>Kryteria zakazania udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. progresja choroby w trakcie leczenia 2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą 3. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

<p>4. aktywne ciężkie zakażenie 5. ciąża 6. nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>	
--	--

2.4.4 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy ibrutynib (Imbruvica®) został zarejestrowany do obrotu na terenie UE 21 października 2014 roku. Obecnie jest stosowany w Polsce w ramach programu NPP prowadzonego przez Wnioskodawcę od czerwca 2014 roku.

2.4.5 Podsumowanie oszacowania wielkości populacji, zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W Tab. 21 podsumowano oszacowania populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.

Tab. 21 Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.

Populacja	Oszacowanie	Lokalizacja opisu/Komentarz
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDAKTOWANE]	Rozdział 2.4.1
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	[REDAKTOWANE]	Rozdział 2.4.2
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	Rozdział 2.4.4
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	[REDAKTOWANE]	Rozdział 2.4.3

2.5 Dane kosztowe

2.5.1 Koszty programu lekowego

2.5.1.1 Koszty leku

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez zleceniodawcę i oszacowaniem przeprowadzonym w analizie ekonomicznej cena za 1 kapsułkę leku (140 mg) będzie wynosić

Zalecana dawka leku w leczeniu CLL, zgodnie z ChPL, wynosi 420 mg (3 kapsułki) na dobę.²⁸ W modelu ekonomicznym przyjęto założenie o średniej intensywności dawki wynoszącej 94,8%²⁹ Ibrutynib podawany jest nieprzerwanie, każdego dnia, do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Średni roczny koszt terapii lekiem wyliczono uwzględniając koszt 1 kapsułki, wielkość dawki dobowej (3 kapsułki x 94,8% - średnia intensywność dawki) oraz liczbę dni w roku (365,25).

2.5.1.2 Koszty monitorowania w programie lekowym

Koszt monitorowania oszacowano na podstawie harmonogramu badań w proponowanym programie lekowym. Zgodnie z harmonogramem pacjent w ciągu roku odbywa 12 porad ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem w programie lekowym. Koszt jednej porady wynosi 104 zł (patrz Tab. 23, Tab. 24)³²

Tab. 23 Koszt monitorowania w programie lekowym.

Liczba porad w roku	Koszt jednostkowy porady [zł]*	Roczny koszt [zł]
12	104,00	1 248,00

* koszt porady za Tab. 24

Tab. 24 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym³³

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104,00

* 1 punkt = 52 zł

2.5.1.3 Koszty diagnostyki w programie lekowym

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez zleceniodawcę programie lekowym (patrz Aneks 8.2).³¹

Koszt diagnostyki w programie oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów układu krwiotwórczego.³² Oszacowany miesięczny koszt diagnostyki wynosi 234 zł (patrz Tab. 25).

Tab. 25 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutinibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.³²

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt miesięczny [zł]*
5.08.08.0000018	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	62,4	270,40
5.08.08.0000019	Diagnostyka w programie leczenia szpiczaka plazmocytozy	54	234,00
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpiczkowej	54	234,00
5.08.08.0000058	Diagnostyka w programie Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o przebiegu powolnym opornych na rytuksymab	53	229,67
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego	54	234,00
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatyynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) ³²	80,29	347,92
Mediana			234,00

* 1 punkt = 52 zł, 1 rok = 12 miesięcy

Średni roczny koszt diagnostyki w PL obliczono mnożąc oszacowany koszt miesięczny (234 zł) przez 12 miesięcy w roku. Koszt ten wyniósł 2 808 zł

2.5.2 Koszty schematów chemioterapii

2.5.2.1 Koszty leków

W analizie wpływu na budżet w scenariuszu istniejącym pacjenci mogą być leczeni następującymi schematami leczenia:

- BR (rytuksymab, bendamustyna),
- R-HDMP (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach).

Są to komparatory uwzględniane w analizie klinicznej i ekonomicznej.^{32,34}

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych danych i potwierdzono lub zmodyfikowano na spotkaniu z ekspertami klinicznymi.²³

Tab. 26 Dawkowanie w schematach chemioterapii.³²

Schemat chemioterapii	BR	R-HDMP
Dawkowanie	Bendamustyna 70 mg/m ² (dożylnie) 1. i 2. dzień cyklu (28 dni). Rytuksymab 375 mg/m ² (dożylnie) w dniu 0 pierwszego cyklu oraz w dawce 500 mg/m ² w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.	Metyloprednizolon w dawce 1g/m ² (dożylnie) w 1-5. dniu cyklu (28 dni) Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² (dożylnie) w 1., 8., 15., 22. dniu cyklu.
Maksymalna liczba cykli	6 cykli	5 cykli
Źródło	Opinia ekspertów ²³ , dawkowanie w odnalezionych badaniach klinicznych	Dawkowanie za opinią ekspertów. Zgodnie z opinią ekspertów średnia liczba cykli wynosi 4. ²³ Tym samym maksymalna liczba cykli może być większa minimalnie o 1. Takie założenie przyjęto na potrzeby oszacowań w modelu ekonomicznym.

Przyjęto długość jednego cyklu równą 4 tygodnie (28 dni). Zgodnie z Tab. 26 maksymalna długość leczenia wynosi 6 cykli dla BR oraz 5 cykli dla R-HDMP. Koszty poszczególnych substancji leczniczych wchodzących w skład schematów leczenia przyjęto za oszacowaniem z analizy ekonomicznej (patrz Aneks 8.3).³² W szacowaniu kosztów dla poszczególnych dawek przyjęto parametr średniej powierzchni ciała równy 1,9 m².³⁰ W Tab. 27 i Tab. 28 zestawiono zapotrzebowanie na leki w poszczególnych schematach leczenia oraz koszty jednostkowe dla poszczególnych leków. W tabeli nie uwzględniano kosztów metyloprednizolonu, ponieważ lek ten finansowany jest w ramach hospitalizacji.

Tab. 2.7 Zapotrzebowanie na leki w poszczególnych schematach leczenia z uwzględnieniem parametru średniej powierzchni ciała ($1,9m^2$).²⁰

Nr tygodnia	Dawkowanie w schemacie BR [mg]		Dawkowanie w schemacie R-HDMP [mg]
	Bendamustyna	Rytuksymab	Rytuksymab
1	266	713	713
2	0	0	713
3	0	0	713
4	0	0	713
5	266	950	713
6	0	0	713
7	0	0	713
8	0	0	713
9	266	950	713
10	0	0	713
11	0	0	713
12	0	0	713
13	266	950	713
14	0	0	713
15	0	0	713
16	0	0	713
17	266	950	713

18	0	0	713
19	0	0	713
20	0	0	713
21	266	950	0
22	0	0	0
23	0	0	0
24	0	0	0
SUMA	1 596	5 463	14 250

Tab. 2B Zestawienie kosztów jednostkowych za 1 mg substancji leczniczej wchodzącej w skład schematów leczenia.^{30,32}

Substancja lecznicza	Rytuksymab	Bendamustyna
Koszt za 1 mg substancji leczniczej [zł]	12,8363	7,1444

2.5.2.2 Udział poszczególnych schematów leczenia

Podjęto próbę oszacowania udziału poszczególnych schematów leczenia w terapii w scenariuszu istniejącym. W tym celu wzięto pod uwagę dane z rejestru brytyjskiego²², oraz dane z ankiet od ekspertów klinicznych.²³ Dane do rejestru brytyjskiego były zbierane w latach 2005-2009, mogą być zatem uznane za dane historyczne, ponieważ od tego czasu obraz terapii CLL uległ znaczącym zmianom. Istotne różnice w wynikach z dwóch dostępnych źródeł nie pozwalają zatem na wiarygodne wskazanie procentowych udziałów poszczególnych schematów leczenia. W związku z tym przyjęto założenie o równych podziale udziałów w obu komparatorów, tj. BR - 50%, R-HDMP - 50%

Tab. 29 Udział stosowania poszczególnych schematów leczenia w terapii II i III linii leczenia CLL (rejestr brytyjski).²²

Schemat leczenia	Liczba pacjentów	Częstość stosowania (%)
Chlorambucyl +/- sterydy	29	31,18 %
FC / Rytuksymab	19	20,43 %
FC	14	15,05 %
Bendamustyna / Rytuksymab	11	11,83 %
R-CHOP	6	6,45 %
Fludarabina	4	4,30 %
Rytuksymab	3	3,23 %
Cyklofosfamid	2	2,15 %
Chlorambucyl / Rytuksymab	1	1,08 %
FCM-R	1	1,08 %
CVP / Rytuksymab	1	1,08 %
FC / Rytuksymab + BMT (allograft)	1	1,08 %
DHAP / Rytuksymab	1	1,08 %
RAZEM	93	100 %

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

2.5.2.3 Koszty podania

Koszty podania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów leczenia oszacowano w analizie ekonomicznej (patrz Aneks 8.4).⁵² W poniższej tabeli zestawiono dane wejściowe do modelu BIA w postaci sumarycznych kosztów podania dla całej terapii poszczególnymi schematami leczenia, zaczerpnięte z modelu ekonomicznego.⁵⁰ Ibrutynib podawany jest doustnie, więc nie uwzględniono dodatkowych kosztów w wynikających z jego podania.

Tab. 31 Zestawienie sumarycznych kosztów podania leków w schematach leczenia dla całkowitego czasu trwania terapii (5/6 cykli leczenia).⁵⁰

Nazwa schematu	Sumaryczny koszt podania leków dla całkowitego czasu trwania terapii (5/6 cykli leczenia) [zł]
BR	4 368
R-HDMP	17 680

2.5.3 Inne koszty medyczne

W ramach innych kosztów medycznych brano pod uwagę zużycie zasobów w zależności od występowania i poziomu odpowiedzi na leczenie w okresie przed progresją (na podstawie założeń z analizy ekonomicznej).⁵² Przyjęto założenie, że w analizie wpływu na budżet wartości kosztów związanych z zużyciem zasobów, zamieszczone w modelu ekonomicznym (koszty dla SD/NR i CP/PR na 1 cykl leczenia), będą ważone przez odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie (patrz Aneks 8.6). Koszty w przeliczeniu na 1 cykl leczenia zostaną ponadto pomnożone przez współczynnik związany z długością leczenia, w taki sposób, aby otrzymać wartość kosztów w ujęciu rocznym (współczynnik zależny od długości leczenia: 52/4 dla ibrutynibu, 6 dla BR oraz 5 dla R-HDMP).

Oszacowanie zużycia zasobów oraz kosztów jednostkowych dla poszczególnych zasobów przedstawiono za analizą ekonomiczną⁵² odpowiednio w Aneksie 8.5 i 8.7.

Średnie roczne koszty związane z zużyciem zasobów wyniosły 2 065,07 zł dla terapii ibrutynibem oraz 7 049,83 zł dla terapii BR i 7 455,89 zł dla terapii R-HDMP (patrz Tab. 32).⁵⁰

2.6.3 Scenariusz nowy, minimalny i maksymalny

Niepewności związane z oszacowaniem populacji docelowej uwzględniono przeprowadzając symulację scenariusza nowego minimalnego i maksymalnego. [REDACTED]

Tab. 34 Zestawienie odsetków chorych leczonych na CLL w II i kolejnych liniach leczenia uwzględnianych w szacowaniu populacji docelowej w zależności od przyjętego wariantu scenariusza nowego.

Populacja/Oszacowanie odsetka w zależności od scenariusza	Sc. minimalny*	Sc. podstawowy	Sc. maksymalny**
Odsetek chorych w CLL leczonych w co najmniej trzech liniach leczenia (III, IV, V linia leczenia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych z CLL leczonych w II linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączna liczba chorych w oszacowaniu populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Odsetki na podstawie obliczonej różnicy między oszacowaniem ze scenariusza podstawowego i minimalnego.

2.7 Podsumowanie tabelaryczne wartości wejściowych do kalkulatora

Tab. 35 Podsumowanie wartości parametrów wejściowych dla kalkulatora BIA.

Parametr	Wartość wprowadzona do kalkulatora BIA
Populacja docelowa	
Liczba chorych na CLL leczonych chemioterapią lub chemioterapią niestandardową (bez kortykosteroidów)	██████████
Odsetek chorych na CLL leczonych w II linii leczenia i w co najmniej trzech liniach leczenia (w stosunku do liczby chorych na CLL leczonych chemioterapią)	██████████
Odsetek chorych z opornością lub wczesnym (<24 miesięcy) nawrotem (tylko z II linii)	██████████
Maksymalny roczny wzrost oszacowanej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	14,3%
Liczba chorych z NPP w momencie refundacji	██████████
Odsetek chorych z NPP kwalifikujących się do programu lekowego	██████████
Odsetek chorych z NPP w kolejnym (po pierwszym) roku refundacji	82%
Koszty leku	
Cena hurtowa 1 kapsułki (140 mg) ibrutynibu	██████████
Zalecana dawka dzienna	3 x 140 mg = 420 mg
Średnia intensywność dawki	94,8%
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	
Liczba porad ambulatoryjnych rocznie	12
Koszt 1 porady ambulatoryjnej	104zł
Miesięczny koszt diagnostyki w PL	234zł
Koszty innych leków	
Liczba cykli leczenia (maksymalna częstość w modelu ekonomicznym)	BR: 6 R-HDMP: 5

*Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL).
Analiza wpływu na budżet.*

Zapotrzebowanie na poszczególne leki dla całkowitego czasu trwania terapii w schemacie leczenia BR**	Bendamustyna: 1 596 mg Rytuksymab: 5 463 mg
Zapotrzebowanie na poszczególne leki dla całkowitego czasu trwania terapii w schemacie leczenia R-HDMP**	Rytuksymab: 14 250 mg
Średni koszt za 1 mg substancji leczniczej	Rytuksymab: 12,8363 zł Bendamustyna: 7,1444 zł
Koszty podania leków	BR: 4 368 zł R-HDMP: 17 680 zł
Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia	BR: 50% R-HDMP: 50%
Inne koszty medyczne	
Średni roczny koszt zużycia zasobów dla terapii ibrutinibem	2 065,07 zł
Średni roczny koszt zużycia zasobów dla terapii BR	7 049,83 zł
Średni roczny koszt zużycia zasobów dla terapii R-HDMP	7 455,89 zł
Koszty działań niepożądanych (perspektywa NFZ)	
Średni roczny koszt leczenia działań niepożądanych dla terapii:	
Ibrutinibem	1 530,87 zł
BR	708,80 zł
R-HDMP	793,14 zł
Koszty działań niepożądanych (perspektywa wspólna)	
Średni roczny koszt leczenia działań niepożądanych dla terapii:	
Ibrutinibem	1 531,82 zł
BR	709,22 zł
R-HDMP	793,73 zł

* Estymowane na podstawie danych NFZ o liczbie unikatowych numerów PESEL w CLL za lata 2011 i 2013 oraz

** Dawkowanie ustalone na podstawie opublikowanych danych i potwierdzone na spotkaniu z ekspertami klinicznymi

3 WYNIKI

3.1 Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym populacja chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii [REDACTED]

jest leczona dwoma schematami leczenia (BR, R-HDMP) w ramach chemioterapii, w arbitralnie przyjętych proporcjach 50:50.

W ramach kosztów terapii uwzględnia się koszty nabycia oraz podania leku, koszty leczenia działań niepożądanych oraz inne koszty medyczne (w tym hospitalizacje i porady ambulatoryjne). Zgodnie z przyjętymi założeniami w modelu ekonomicznym schemat BR stosowany jest przez 6, a R-HDMP przez 5 cykli leczenia (długość trwania jednego cyklu wynosi 4 tygodnie). Średnie roczne koszty leczenia utożsamiane są z kosztami dla średniego czasu trwania leczenia. W analizie BIA zaprezentowano także koszty ponoszone przez Wnioskodawcę wynikające z prowadzonego programu NPP, które będą wynosić [REDACTED]

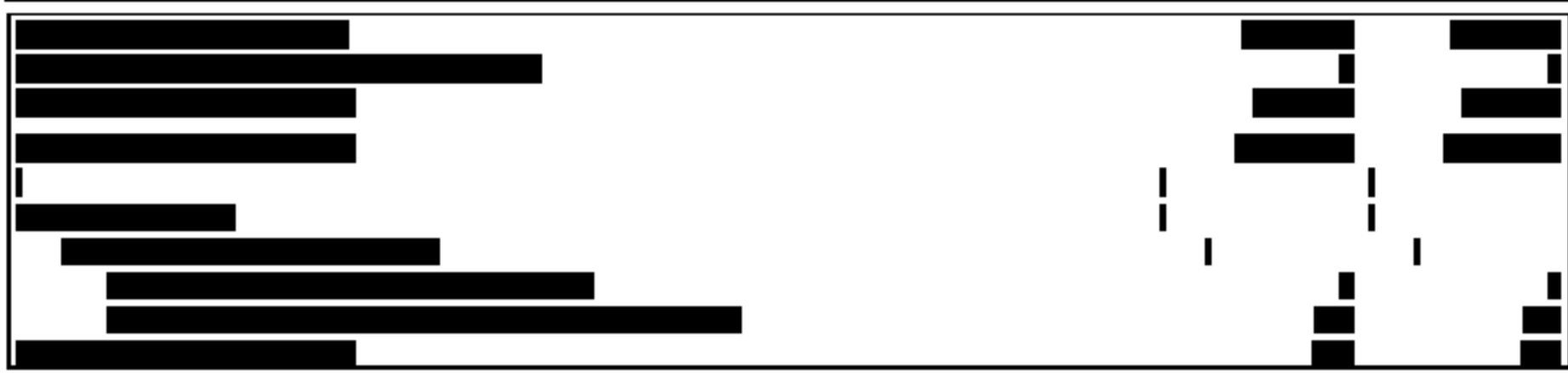
Koszt nabycia BR dla całkowitego czasu trwania terapii (na jednego pacjenta) wynosi ok. 81,5 tys. zł, a koszt podania ok. 4,4 tys. zł. Koszt nabycia R-HDMP dla całkowitego czasu trwania terapii wynosi ok. 182,9 tys. zł, a koszt podania ok. 17,7 tys. zł. Inne roczne koszty medyczne równe są dla BR ok. 7,0 tys. zł, a dla R-HDMP ok. 7,5 tys. zł. Roczne koszty leczenia działań niepożądanych z perspektywy NFZ wynoszą dla BR 708,8 zł i dla R-HDMP 793,1 zł, zaś z perspektywy wspólnej są równe odpowiednio 709,2 zł i 793,7 zł

Sc. podstawowy: W sytuacji braku refundacji ibrutynibu prognozowane koszty NFZ związane z leczeniem chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wynoszą [REDACTED]

Sc. minimalny: W sytuacji braku refundacji ibrutynibu prognozowane koszty NFZ związane z leczeniem chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wynoszą [REDACTED]

Sc. maksymalny: W sytuacji braku refundacji ibrutinibu prognozowane koszty NFZ związane z leczeniem chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wynoszą [REDACTED]

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



Tab. 3B Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu istniejącym, maksymalnym.

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



3.2 Scenariusz nowy, podstawowy

W scenariuszu nowym, podstawowym populacja chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii [REDACTED] leczona jest ibrutynibem w ramach programu lekowego.

W skład kosztów terapii wchodzi koszt nabycia leku (nie uwzględnia się kosztów podania, gdyż lek jest podawany doustnie), koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, inne koszty medyczne oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych. Ibrutynib podawany jest nieprzerwanie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, a średnie roczne koszty medyczne zależą od założonej

w analizie dynamiki osiągania liczebności populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W sytuacji wprowadzenia refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia BR lub R-HDMP w scenariuszu istniejącym przejdą na leczenie ibrutynibem, z założeniem przyjętej dynamiki. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W pierwszym roku refundacji część pacjentów będzie jeszcze leczona chemioterapią (BR, R-HDMP).

3.2.1 Scenariusz nowy, podstawowy, bez RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza inkrementalna wykazała, że po uwzględnieniu oszczędności z tytułu innych kosztów medycznych, wzrost wydatków na leczenie chorych z CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

3.2.2 Scenariusz nowy, podstawowy, z RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza inkrementalna wykazała, że po uwzględnieniu oszczędności z tytułu innych kosztów medycznych, wzrost wydatków na leczenie chorych z CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



Tab. 41 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, podstawowym, z uwzględnieniem RSS.

	Scenariusz podstawowy	Scenariusz nowy
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt całkowity	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tab. 42 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, podstawowym, z uwzględnieniem RSS – analiza inkrementalna.

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

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

3.3 Scenariusz nowy, minimalny

W scenariuszu nowym, minimalnym populacja chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii ([REDACTED]) leczona jest ibrutynibem w ramach programu lekowego.

W skład kosztów terapii wchodzi koszt nabycia leku (nie uwzględnia się kosztów podania, gdyż lek jest podawany doustnie), koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, inne koszty medyczne oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych. Ibrutynib podawany jest nieprzerwanie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, a średnie roczne koszty medyczne zależą od założonej

w analizie dynamiki osiągania liczebności populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W sytuacji wprowadzenia refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia BR lub R-HDMP w scenariuszu istniejącym przejdą na leczenie ibrutynibem, z założeniem przyjętej dynamiki. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W pierwszym roku refundacji część pacjentów będzie jeszcze leczona chemioterapią (BR, R-HDMP).

3.3.1 Scenariusz nowy, minimalny, bez RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza inkrementalna wykazała, że po uwzględnieniu oszczędności z tytułu innych kosztów medycznych, wzrost wydatków na leczenie chorych z CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

3.3.2 Scenariusz nowy, minimalny, z RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza inkrementalna wykazała, że po uwzględnieniu oszczędności z tytułu innych kosztów medycznych, wzrost wydatków na leczenie chorych z CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 43 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, minimalnym, bez uwzględniania 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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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





3.4 Scenariusz nowy, maksymalny

W scenariuszu nowym, maksymalnym populacja chorych na CLL, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii ([REDACTED]) leczona jest ibrutynibem w ramach programu lekowego.

W skład kosztów terapii wchodzi koszt nabycia leku (nie uwzględnia się kosztów podania, gdyż lek jest podawany doustnie), koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym, inne koszty medyczne oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych. Ibrutynib podawany jest nieprzerwanie do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, a średnie roczne koszty medyczne zależą od założonej

w analizie dynamiki osiągania liczebności populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W sytuacji wprowadzenia refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia BR lub R-HDMP w scenariuszu istniejącym przejdą na leczenie ibrutynibem, z założeniem przyjętej dynamiki. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W pierwszym roku refundacji część pacjentów będzie jeszcze leczona chemioterapią (BR, R-HDMP).

3.4.1 Scenariusz nowy, maksymalny, bez RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

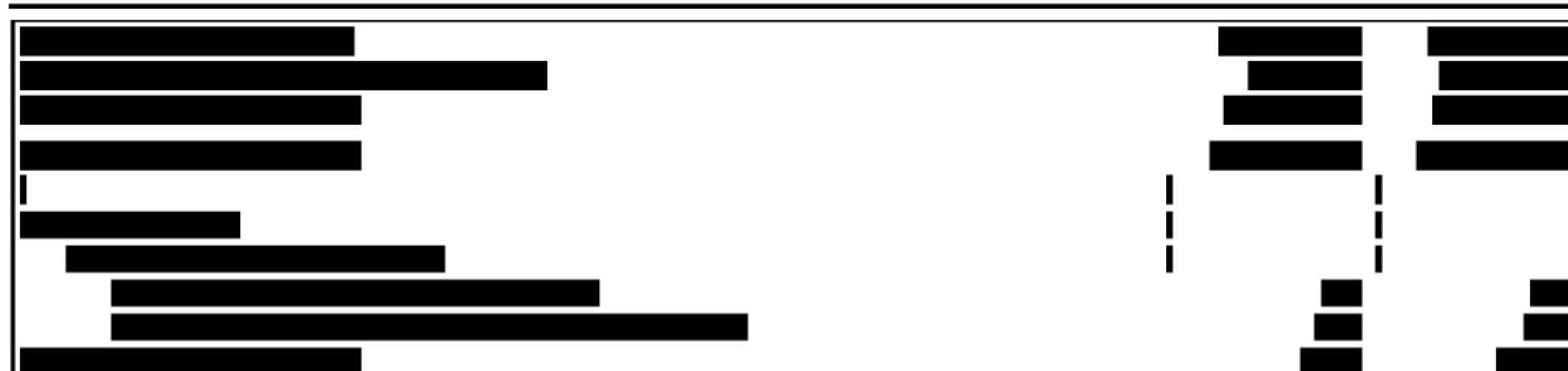
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





4 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty związane z wprowadzeniem refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego.

Nie ma podstaw by spodziewać się, że wprowadzenie refundacji ibrutynibu będzie powodowało problemy natury moralnej. Ze względu na charakter schorzenia i wykazaną znaczną skuteczność leku, a także innowacyjny charakter produktu Imbruvica®, spodziewana jest duża korzyść dla stosunkowo wąskiej grupy osób.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTM¹

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak – w ramach docelowej populacji.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Nie

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów.

Czy może grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Jak każde leczenie, stosowanie ibrutynibu może być niez zaakceptowane przez poszczególnych pacjen-

tów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGANIA?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

5 WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Decyzja o finansowaniu ibrutynibu ze środków publicznych w ramach programu lekowego u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii, zwiększy dostęp do analizowanej interwencji. Wprowadzenie ibrutynibu do programu lekowego nie powinno w istotny sposób wpłynąć na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, gdyż lek jest podawany dostnie.

6 OGRANICZENIA

Najważniejszym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować liczbę pacjentów z CLL leczonych w poszczególnych liniach leczenia. Mimo odnalezionych danych z NFZ dotyczących liczby chorych na CLL w kolejnych latach oraz danych o liczbie numerów PESEL dla poszczególnych substancji czynnych (chemioterapeutyków) stosowanych w tym wskazaniu nie można precyzyjnie określić liczebności populacji aktualnie leczonej w zależności od zaawansowania terapii. Dlatego też w niniejszej analizie posłużono się danymi uzyskanymi z opracowania wyników ankiety [REDACTED]

[REDACTED] Nie odnaleziono także informacji o odsetkach pacjentów, u których nawrót występuje w przeciągu 24 miesięcy, zgodnie z przedłożonym wskazaniem. W oparciu o informacje związane z przebiegiem choroby w zaawansowanym stadium zdecydowano się zatem przyjąć konserwatywne założenie, że u wszystkich pacjentów z kolejnych (po drugiej) linii leczenia nawrót nastąpił szybko, a dane o pacjentach z II linii oparto o wskazanie ekspertów klinicznych.

Oszacowanie liczby chorych leczonych ibrutinibem w kolejnych latach refundacji również wymagało przyjęcia kilku założeń. W szczególności dane o odsetkach pacjentów z programu NPP, kwalifikujących się do programu lekowego, oparto o wyniki wspomnianej wyżej ankiety [REDACTED]. Ponadto wskazano na maksymalny wzrost populacji docelowej w kolejnych latach refundacji wynikający ze stosunku liczby pacjentów z danych o zapadalności i chorobowości [REDACTED]

[REDACTED] W obliczu braku tak szczegółowych danych niezbędnych do szacowania liczebności populacji starano się przyjąć możliwie najbardziej wiarygodne sposoby obliczeń.

Ograniczenia analizy wynikają także z oszacowania kosztów terapii w ramach wprowadzanego programu lekowego oraz w scenariuszu istniejącym. W szczególności nie odnaleziono wiarygodnych danych o proporcjach stosowania w populacji leczonej analizowanych komparatorów BR i R-HDMP, dlatego też zdecydowano się przyjąć założenie o równomiernie rozłożonej częstości stosowania obu schematów leczenia. Ze względu na brak wyceny diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym, jej koszty oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla in-

nych nowotworów układu krwiotwórczego. Wiele założeń, w tym o proporcjach zużytych zasobów, ze względu na brak innych danych przyjęto za wskazaniem ekspertów.

7 PODSUMOWANIE WYNIKÓW

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

8 ANEKS

8.1 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.08.2015.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczby osób w populacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; ▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.4.1
	Rozdział 2.4.2
	Rozdział 2.4.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczby osób w populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją [...]; 	Rozdział 2.4.3
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu z obowiązującego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Tab. 36
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązującego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją [...]; 	Bez RSS: Tab. 39 (sc. minimalny Tab. 43, sc. maksymalny Tab. 47)
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu z obowiązującego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją [...]; 	Z RSS: Tab. 41 (sc. minimalny Tab. 45, sc. maksymalny Tab. 49)
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie do datkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami [...]; 	Bez RSS: Tab. 40 (sc. minimalny Tab. 44, sc. maksymalny Tab. 48)
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie do datkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami [...]; 	Z RSS: Tab. 42 (sc. minimalny Tab. 46, sc. maksymalny Tab. 50)
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania [...]; 	Rozdział 3.3 i 3.4

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Od str. 18 do str. 27, podsumowanie w Tab. 15, Tab. 19 i Tab. 21.
<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.4 i 2.5
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono.
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	2 lata refundacji
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...) Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Omówione na str. 15 - 27.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Rozdział 3.2.2, 0, 0
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	Rozdział 3.2.1, 0, 0
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.5.6
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy.
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	W Piśmiennictwie
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Nie dotyczy

8.2 Projekt programu lekowego „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE WRAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia b. stan sprawności według WHO 0–2 c. wiek powyżej 18 r.ż. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>	<p>Zalecana dawka ibrutinibu w PBL – 420mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę.</p> <p>Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym b. Ocena wydolności wątroby (AST, ALT, bilirubina całkowita) c. EKG <p>2. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:</p> <p>Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi ze wzorem odsetkowym <p>Badania przeprowadzane co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) - badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (IW-CLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytacją.

<p>3. Kryteria wykluczające udział w programie</p> <ul style="list-style-type: none"> a. jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K b. niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pough c. niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA d. aktywne ciężkie zakażenie e. ciąża f. nadwrażliwość na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. progresja choroby w trakcie leczenia b. wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą c. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. 		<p>3. Monitorowanie programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; b. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; c. przekazywanie informacji sprawozdawczych o rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
---	--	---

8.3 Oszacowanie kosztów substancji leczniczych wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia³²

Tab. 51 Koszt rytuksymabu na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015^{35,36}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt 500 mg [zł]
MabThera	5909990418817	2567,26	0	20,350%	6418,15
MabThera	5909990418824	6418,15	0	79,650%	6418,15
Średni koszt ważony udziałem w refundacji					6418,15

* udział w refundacji g substancji czynnej od czerwca 2014 do maja 2015 (rok)

Tab. 52 Koszt bendamustyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015^{35,36}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt 25 mg [zł]
Bendamustine Accord	5909991198145	893,03	0	0,065%	178,61
Bendamustine Accord	5909991198183	3572,10	0	0,752%	178,61
Bendamustine Intas	5909991202415	3572,10	0	0,000%	178,61
Bendamustine Intas	5909991202439	892,46	0	0,000%	178,49
Levact	5909990802210	893,03	0	19,925%	178,61
Levact	5909990802234	3572,10	0	79,258%	178,61
Średni koszt ważony udziałem w refundacji					178,61

* udział w refundacji g substancji czynnej od czerwca 2014 do maja 2015 (rok)

8.4 Oszacowanie kosztów podania substancji leczniczych wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia³²

Koszt podania leków oszacowano uwzględniając zasadę opisaną w odnalezionym raporcie AOTM.³⁷

Koszt podania leków przyjmując następujące założenia:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji;
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej;
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych;

- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej.

Koszty leków stosowanych w premedykacji są wliczone w koszt hospitalizacji.

Podsumowanie wykonanych założeń dla schematów uwzględnionych w modelu zamieszczono w Tab. 53.³²

Tab. 53 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.³²

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań/cykl	Świadczenie	Uwaga*
BR	Bendamustyna	Doczybne	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień (2 osobodni dla pierwszego cyklu)†
	Rytuksymab	Doczybne	1	Hospitalizacja jednodniowa	Realizowane razem z podaniem bendamustyny z wyjątkiem pierwszego cyklu (dzień przed podaniem bendamustyny)
R-HDMP	Metyloprednizolon	Doczybne	5	Hospitalizacja hematologiczna	-
	Rytuksymab	Doczybne	4	Hospitalizacja jednodniowa	1 podanie razem z podaniem metyloprednizolonu

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ; † liczba w nawiasie dotyczy tylko pierwszego cyklu;

Tab. 54 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.³³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000175	*hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu In część A*	7
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	12
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień)	11

Tab. 55 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 53 i Tab. 54).

Tydzień	Liczba punktów za wykonane świadczenia			
	BR		R-HDMP	
	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyloprednizolon	Rytuksymab
1	24	0	47	0
2	0	0	0	7
3	0	0	0	7
4	0	0	0	7
5	12	0	47	0
6	0	0	0	7
7	0	0	0	7
8	0	0	0	7

Tydzień	Liczba punktów za wykonane świadczenia			
	BR		R-HDMP	
	Bendamustyna	Rytuksymab	Metyprednizolon	Rytuksymab
9	12	0	47	0
10	0	0	0	7
11	0	0	0	7
12	0	0	0	7
13	12	0	47	0
14	0	0	0	7
15	0	0	0	7
16	0	0	0	7
17	12	0	47	0
18	0	0	0	7
19	0	0	0	7
20	0	0	0	7
21	12	0	0	0
22	0	0	0	0
23	0	0	0	0
24	0	0	0	0

8.5 Oszacowanie zużycia zasobów³²

Poszukiwano polskich danych dla CLL pozwalających na określenie zużycia zasobów zgodnie ze zróżnicowaniem występujących w modelu. Nie odnaleziono takich danych. Podjęto decyzję o określeniu zużycia zasobów na podstawie opinii ekspertów. W tym celu stworzono ankietę, która została skierowana do 3 ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z CLL.³³ Uzyskane odpowiedzi pozwoliły na wyznaczenie zużycia zasobów (Tab 56). Z uwagi na skończoność wartości podanych przez ekspertów klinicznych do modelu została wprowadzona mediana.³²

Tab. 56 Zużycie zasobów wskazane przez ekspertów klinicznych w ankiecie w zależności od stanu zdrowia.³⁰

Stan	Zasób	Liczba w roku			
		Profesor Wróbel	Profesor Hus	Doktor Dudziński	Do modelu (mediana)
Całkowita odpowiedź	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	3,0	12,0	4,0	4,0
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	0,0	1,2	0,0	0,0
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	0,0	0,9	0,0	0,0
	Przetoczenie płytek krwi	0,0	0,0	0,0	0,0
	Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	0,0	bd	0,0	0,0
	Leczenie przetoczeniami immunu-	0,0	2,4	0,0	0,0

Stan	Zasób	Liczba w roku			
		Profesor Wróbel	Profesor Hus	Doktor Dudziński	Do modelu (mediana)
Częściowa odpowiedź	noglobulin				
	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	3,0	12,0	5,0	5,0
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	0,0	1,2	0,0	0,0
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	0,0	0,9	0,0	0,0
	Przetoczenie płytek krwi	0,0	0,0	0,0	0,0
	Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	0,0	bd	0,0	0,0
Stabilna choroba	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	0,0	2,4	0,0	0,0
	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	3,0	12,0	6,0	6,0
	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	0,1	1,2	3,0	1,2
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	0,1	0,9	0,0	0,1
	Przetoczenie płytek krwi	0,1	0,0	0,0	0,0
	Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	0,0	bd	0,0	0,0
Leczenie przetoczeniami immunoglobulin	0,1	2,4	2,0	2,0	

bd – brak danych, * w ramieniu ibrutynibu porada ambulatoryjna z badaniami zastępowana jest poradami w ramach programu lekowego i ryczałtem za diagnostykę w programie⁵²

8.6 Wyniki skuteczności leczenia poszczególnymi schematami³⁰

Tab. 57 Zestawienie wyników skuteczności leczenia (odsetek odpowiedzi) zamieszczonych w modelu ekonomicznym.³⁰

Schemat leczenia	Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	Odsetek chorych bez odpowiedzi na leczenie	Referencja ³⁰
Ibrutinib	90%	10%	Badanie RESONATE
BR	33%	67%	BR MAIC Fischer
R-HDMP	14%	86%	Założono o skuteczność tożsamą z wyborem lekarza z porównania pośredniego

8.7 Oszacowanie kosztów jednostkowych³²

8.7.1.1 Porada ambulatoryjna

Koszt porady ambulatoryjnej obejmującej badania (niezwiązane z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) został oszacowany jako świadczenie w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (Tab. 58). Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych wykonuje się świadczenie specjalistyczne 4-go typu.²³

Tab. 58 Koszt porady ambulatoryjnej.⁴⁰

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	17	172,21

* 1 punkt = 10,13 zł (patrz Tab. 59)

Tab. 59 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej.⁴¹

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	9,20
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,20
Mazowiecki	Instytut Hematologii i Transfuzjologii	12,50
Podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny Im. Ks. B. Marciwicza	9,80
Pomorski	Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością	10,00
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	10,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	9,20
Średnia arytmetyczna		10,13

Na podstawie losowo wybranych ośrodków z 7 województw

8.7.1.2 Hospitalizacja

Koszt hospitalizacji (niezwiązanej z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi) określono na podstawie statystyk JGP (Tab. 60). Zgodnie z opiniami ekspertów najczęstszą przyczyną hospitalizacji jest hemoliza tym samym do oszacowania wybrano JGP dotyczące zaburzeń krzepliwości, innych chorób krwi i śledziony.²³

Tab. 60 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2014 roku.⁴²

Grupa	Liczba wystąpień	Udział	Koszt grupy [zł]
S07 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	16 027	28,55%	311,22
S06 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	25 510	45,45%	570,01
S05 ZABURZENIA KRZEPLIWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	14 594	26,00%	3 367,81
Średnia ważona			1 223,54

8.7.1.3 Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych

Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi oraz koszt przetoczonych jednostek krwi. Liczbę przetaczanych jednostek określono na podstawie opinii ekspertów na 3.²³

Tab. 61 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych.⁴³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/krwinek czerwonych za jednostkę	3,47	180,44
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260

* 1 punkt = 52 zł

8.7.1.4 Przetoczenie płytek krwi

Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych to koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem płytek oraz koszt przetoczonych jednostek. Liczbę przetaczanych jednostek określono na podstawie opinii ekspertów na 6.²³

Tab. 62 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych.⁴³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0000943	Przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej za jednostkę	1,74	90,48
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260

* 1 punkt = 52 zł

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

Koszt czynników G-CSF oszacowano biorąc pod uwagę dawkowanie określone przez ekspertów klinicznych.³⁹ Zgodnie z opinią filgrastym stosuje się w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała w 6 podaniach. Można również zastosować pegfilgrastym lub lenograstym, oba w jednorazowym podaniu. Udział filgrastymu, pegfilgrastymu i lenograstymu w refundacji został wykorzystany do oszacowania średniego kosztu terapii (Tab. 63).

Tab. 63 Koszt terapii czynnikiem G-CSF na podstawie obwieszczenia MZ, dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.^{35,36,39}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywę wspólną [zł]
Katalog leków wspomagających chemioterapie						
Accofil	5055565713846	113,40	0	0,000%	876,58	876,58

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywę wspólną [zł]
Accofil	5055565713853	181,44	0	0,000%	876,58	876,58
Accofil	5055565713860	567,00	0	0,000%	876,58	876,58
Accofil	5055565713877	907,20	0	0,004%	876,58	876,58
Grastofil	5909991102500	113,40	0	0,000%	876,58	876,58
Grastofil	5909991102531	567,00	0	0,000%	876,58	876,58
Grastofil	5909991102548	181,44	0	0,000%	876,58	876,58
Grastofil	5909991102555	907,20	0	0,000%	876,58	876,58
Neupogen	5909990312214	637,88	0	0,391%	986,16	986,16
Neupogen	5909990830510	127,58	0	0,393%	986,19	986,19
Neupogen	5909990830619	204,12	0	0,932%	986,15	986,15
Nivestim	5909990904747	260,82	0	0,006%	1008,07	1008,07
Nivestim	5909990904778	623,70	0	1,026%	964,24	964,24
Nivestim	5909990904808	1020,60	0	2,238%	986,15	986,15
Tevagastim	5909990739387	130,25	0	0,344%	1006,83	1006,83
Tevagastim	5909990739394	683,18	0	0,000%	1056,20	1056,20
Tevagastim	5909990739400	1366,35	0	0,000%	1056,19	1056,19
Tevagastim	5909990739448	215,09	0	0,974%	1039,15	1039,15
Tevagastim	5909990739455	1125,50	0	0,000%	1087,51	1087,51
Tevagastim	5909990739462	2250,99	0	0,000%	1087,51	1087,51
Zarzio	5909990687763	130,25	0	1,174%	1006,83	1006,83
Zarzio	5909990687800	215,09	0	3,527%	1039,15	1039,15
Lonquex	5909991072469	3329,42	0	0,254%	3329,42	3329,42
Neulasta	5909990007523	3451,33	0	3,878%	3451,33	3451,33
Lista apteczna						
Accofil	5055565713846	125,69	3,20	0,002%	971,58	996,32
Accofil	5055565713853	196,33	3,20	0,002%	948,52	963,98
Accofil	5055565713860	593,77	3,20	0,014%	917,97	922,92
Accofil	5055565713877	944,45	3,20	0,040%	912,57	915,67
Grastofil	5909991102500	125,69	3,20	0,000%	971,58	996,32
Grastofil	5909991102531	593,77	3,20	0,000%	917,97	922,92
Grastofil	5909991102548	196,33	3,20	0,000%	948,52	963,98
Grastofil	5909991102555	944,45	3,20	0,000%	912,57	915,67
Neupogen	5909990312214	695,83	3,20	0,189%	1075,75	1080,70
Neupogen	5909990830510	142,54	9,59	1,958%	1101,83	1175,96
Neupogen	5909990830527	725,51	7,28	0,032%	1121,64	1132,89
Neupogen	5909990830619	229,98	13,02	4,092%	1111,09	1173,99
Neupogen	5909990830626	1161,80	3,20	0,079%	1122,59	1125,68
Nivestim	5909990904747	277,11	3,20	0,045%	1071,03	1083,40
Nivestim	5909990904778	650,47	3,20	1,942%	1005,63	1010,57
Nivestim	5909990904808	1057,85	3,20	6,471%	1022,15	1025,24
Tevagastim	5909990739387	142,54	3,20	0,916%	1101,83	1126,57
Tevagastim	5909990739394	709,95	3,20	1,670%	1097,58	1102,53
Tevagastim	5909990739400	1409,12	3,20	0,578%	1089,25	1091,72
Tevagastim	5909990739448	229,98	3,20	2,554%	1111,09	1126,55
Tevagastim	5909990739455	1162,73	3,22	5,138%	1123,49	1126,60
Tevagastim	5909990739462	2304,24	3,20	2,000%	1113,24	1114,78
Zarzio	5909990687763	142,54	3,20	0,962%	1101,83	1126,57
Zarzio	5909990687787	725,51	3,20	4,202%	1121,64	1126,59
Zarzio	5909990687800	229,98	3,20	3,338%	1111,09	1126,55
Zarzio	5909990687848	1162,73	3,22	14,312%	1123,49	1126,60
Lonquex	5909991072469	3395,48	3,20	7,358%	3395,48	3398,68

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Neulasta	5909990007523	3395,48	3,20	26,965%	3395,48	3398,68
Średni koszt ważony udziałem w refundacji					1 974,47	1 982,23

* udział w refundacji terapii od czerwca 2014 do maja 2015, udział dla dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych, tj. ok. 6 dawek filgrastymu 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg) lub jedna dawka pegfilgrastymu lub lipetilgrastymu

8.7.1.6 Leczenie przeztozemi immunoglobulin

Zgodnie z opinią ekspertów immunoglobuliny podawane są w dawce 0,4 g/kg masy ciała.²⁵ Koszt jednostkowy oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin zamieszczono w Tab. 64.

Tab. 64 Koszt grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin.⁴³

Kod	Nazwa	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.53.01.0001401	Leczenie przeztozemi immunoglobulin za gram	6	312
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260

* 1 punkt = 52 zł

8.8 Oszacowanie kosztów działań niepożądanych³²

W modelu uwzględniono działania niepożądane 3 lub 4 stopnia. Koszt leczenia tych działań oszacowano na podstawie danych NFZ, MZ i opinii ekspertów. Założono, że działanie niepożądane 3 lub 4 stopnia wymaga hospitalizacji. Koszty poszczególnych działań niepożądanych zamieszczono w poniższych tabelach.

Tab. 65 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia.³⁰

	Ibrutinib	BR	R-HDMP
Anemia	4,6%	7,4%	0,0%
Biegunka	4,1%	NR	NR
Gorączka neutropeniczna	4,1%	0,0%	NR
Leukopenia	2,6%	6,5%	NR
Neutropenia	16,4%	10,2%	14,3%
Trombocytopenia	5,6%	11,9%	14,3%
Infekcja	20,0%	3,4%	7,1%
Źródło	RESONATE	Fisher 2011	Castro 2008

NR – nie raportowano

8.8.1.1 Anemia

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych do kosztu hospitalizacji należy doliczyć koszt przetoczenia krwi oraz koszt darbopoetyny.³⁹

Wyniki ankiety wskazują, że 28% pacjentów wymaga przetoczenia 3 jednostek krwinek czerwonych a u niewielkiego odsetka pacjentów stosuje się darbopoetynę do stymulowania erythropoezy.³⁹ Oszacowanie kosztu anemii zamieszczono w Tab. 66.

Tab. 66 Oszacowanie kosztu leczenia anemii.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014	1 223,54 zł	Tab. 60
Odsetek wymagający przetoczenia krwinek czerwonych	28,00%	Opinia ekspertów ³⁹
Koszt jednostki koncentratu/krwinek czerwonych	180,44 zł	Tab. 61
Liczba jednostek krwinek czerwonych	3	Opinia ekspertów ³⁹
Koszt darbopoetyny w jednym podaniu	3 572,10 zł	Tab. 67
Odsetek z podaniem darbopoetyny	1,00%	Opinia ekspertów ³⁹
Liczba podań darbopoetyny	2,25	Opinia ekspertów ³⁹
Średni koszt leczenia anemii	1 455,48 zł	Oszacowanie

Tab. 67 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015.^{35,36}

Nazwa	EAN	Koszt opakowania dla NFZ [zł]	Koszt opakowania dla pacjenta [zł]	Udział w refundacji*	Koszt podania [zł]
Aranesp	5909990340330	3572,10	0,00	67,135%	3572,10
Aranesp	5909990739035	3572,10	0,00	32,865%	3572,10
Średni koszt podania					3 572,10

* udział w refundacji opakowań leku od czerwca 2014 do maja 2015; † 1 podanie to zgodnie z ChPL⁴⁴ 500 µg podawane raz na 3 tygodnie

8.8.1.2 Biegunka

Biegunka 3. lub 4. stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że hospitalizacja nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.³⁹ Oszacowany koszt leczenia biegunki zamieszczono w Tab. 68.

Tab. 68 Koszt leczenia biegunki.⁴²

Procedura	Wartość
Koszt grupy K26 w 2014: Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 460,93 zł

8.8.1.3 Gorączka neutropeniczna

Gorączka neutropeniczna 3 lub 4. stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że hospitalizacja wiąże się z dodatkowymi kosztami.³⁹ Oszacowany koszt leczenia gorączki neutropenicznej zamieszczono w Tab. 69.

Tab. 69 Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek stosujących czynnik G-CSF	85,00%	Opinia ekspertów ³⁹
Koszt stosowania czynnika G-CSF	1 974,47 zł (1 982,23)* †	Tab. 63
Koszt grupy dla JGP S52 NIEDOBORY ODPORNOŚCI (INNE NIŻ HIV/	1 512,79 zł	Statystyka JGP

AIDS		z 2014 ⁴²
Średni koszt leczenia gorączki neutropenicznej	3 191,09 zł (3 197,69 zł)*	Oszacowanie

* w nawiasie koszt z perspektywy wspólnej; † dawkovanie jak dawkovanie czynnika F-CSF niezwiązane z działaniami niepożądanymi

8.8.1.4 Leukopenia

Leukopenia 3. lub 4. stopnia wiąże się z hospitalizacją. Ekspertki kliniczni wskazali, że hospitalizacja nie wiąże się z dodatkowymi kosztami.³⁹ Oszacowany koszt leczenia leukopenii zamieszczono w Tab. 70

Tab. 70 Koszt leczenia leukopenii.⁴²

Procedura	Wartość
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014)	1 223,54 zł

8.8.1.5 Neutropenia

Neutropenia 3. lub 4. stopnia wiąże się z hospitalizacją. Ekspertki kliniczni wskazali, że pacjenci dodatkowo otrzymują terapię czynnikiem G-CSF.³⁹ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 71.

Tab. 71 Oszacowanie kosztu leczenia neutropenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014)	1 223,54 zł	Tab. 60
Odsetek wymagających zastosowania czynników G-CSF	53,00%	Opinia ekspertów ³⁹
Koszt terapii czynnikiem G-CSF	1 974,47 zł (1 982,23 zł)*	Tab. 63
Średni koszt leczenia neutropenii	2 270,01 zł (2 274,12 zł)*	Oszacowanie

* w nawiasie zamieszczono koszt z perspektywy wspólnej

Tab. 72 Koszt G-CSF w leczeniu neutropenii na podstawie obwieszczenia MZ, dawkovania określonego przez ekspertów klinicznych i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015, ^{35,36,39}

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Katalog substancji wspomagających chemioterapię						
Accofil	5055565713846	113,40	0,00	0,000%	803,53	803,53
Accofil	5055565713853	181,44	0,00	0,000%	803,53	803,53
Accofil	5055565713860	567,00	0,00	0,000%	803,53	803,53
Accofil	5055565713877	907,20	0,00	0,005%	803,53	803,53
Grastofil	5909991102500	113,40	0,00	0,000%	803,53	803,53
Grastofil	5909991102531	567,00	0,00	0,000%	803,53	803,53
Grastofil	5909991102548	181,44	0,00	0,000%	803,53	803,53
Grastofil	5909991102555	907,20	0,00	0,000%	803,53	803,53
Neupogen	5909990312214	637,88	0,00	0,426%	903,98	903,98
Neupogen	5909990830510	127,58	0,00	0,428%	904,01	904,01
Neupogen	5909990830619	204,12	0,00	1,017%	903,98	903,98

Nazwa	EAN	Dopłata NFZ do opakowania [zł]	Dopłata pacjenta do opakowania [zł]	Udział w refundacji*	Koszt terapii dla NFZ [zł]	Koszt terapii z perspektywę wspólną [zł]
Nivestim	5909990904747	260,82	0,00	0,006%	924,06	924,06
Nivestim	5909990904778	623,70	0,00	1,119%	883,89	883,89
Nivestim	5909990904808	1020,60	0,00	2,442%	903,98	903,98
Tevagastim	5909990739387	130,25	0,00	0,375%	922,93	922,93
Tevagastim	5909990739394	683,18	0,00	0,000%	968,18	968,18
Tevagastim	5909990739400	1366,35	0,00	0,000%	968,17	968,17
Tevagastim	5909990739448	215,09	0,00	1,062%	952,56	952,56
Tevagastim	5909990739455	1125,50	0,00	0,000%	996,89	996,89
Tevagastim	5909990739462	2250,99	0,00	0,000%	996,88	996,88
Zarzio	5909990687763	130,25	0,00	1,280%	922,93	922,93
Zarzio	5909990687800	215,09	0,00	3,848%	952,56	952,56
Lonquex	5909991072469	3329,42	0,00	0,254%	3329,42	3329,42
Neulasta	5909990007523	3451,33	0,00	3,878%	3451,33	3451,33
Leki dostępne w aptece						
Accofil	5055565713846	125,69	3,20	0,002%	890,62	913,29
Accofil	5055565713853	196,33	3,20	0,002%	869,48	883,65
Accofil	5055565713860	593,77	3,20	0,015%	841,47	846,01
Accofil	5055565713877	944,45	3,20	0,043%	836,53	839,36
Grastofil	5909991102500	125,69	3,20	0,000%	890,62	913,29
Grastofil	5909991102531	593,77	3,20	0,000%	841,47	846,01
Grastofil	5909991102548	196,33	3,20	0,000%	869,48	883,65
Grastofil	5909991102555	944,45	3,20	0,000%	836,53	839,36
Neupogen	5909990312214	695,83	3,20	0,206%	986,11	990,64
Neupogen	5909990830510	142,54	9,59	2,136%	1010,01	1077,97
Neupogen	5909990830527	725,51	7,28	0,035%	1028,17	1038,49
Neupogen	5909990830619	229,98	13,02	4,464%	1018,50	1076,16
Neupogen	5909990830626	1161,80	3,20	0,086%	1029,04	1031,87
Nivestim	5909990904747	277,11	3,20	0,049%	981,78	993,11
Nivestim	5909990904778	650,47	3,20	2,118%	921,82	926,36
Nivestim	5909990904808	1057,85	3,20	7,059%	936,97	939,80
Tevagastim	5909990739387	142,54	3,20	0,999%	1010,01	1032,69
Tevagastim	5909990739394	709,95	3,20	1,822%	1006,12	1010,65
Tevagastim	5909990739400	1409,12	3,20	0,631%	998,48	1000,75
Tevagastim	5909990739448	229,98	3,20	2,786%	1018,50	1032,67
Tevagastim	5909990739455	1162,73	3,22	5,605%	1029,86	1032,72
Tevagastim	5909990739462	2304,24	3,20	2,181%	1020,47	1021,88
Zarzio	5909990687763	142,54	3,20	1,050%	1010,01	1032,69
Zarzio	5909990687787	725,51	3,20	4,584%	1028,17	1032,70
Zarzio	5909990687800	229,98	3,20	3,642%	1018,50	1032,67
Zarzio	5909990687848	1162,73	3,22	15,613%	1029,86	1032,72
Lonquex	5909991072469	3395,48	3,20	7,358%	3395,48	3398,68
Neulasta	5909990007523	3395,48	3,20	26,965%	3395,48	3398,68
Średni ważony udziałem w refundacji koszt terapii					1974,47	1982,23

* udział w refundacji terapii od czerwca 2014 do maja 2015 (rok), udział dla dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych, tj. ok. 5,5 podań filgrastymu w dawce 0,5 mln jednostek na kg masy ciała (pacjent o masie 77,3 kg) lub jedno podanie pegfilgrastymu lub lip pegfilgrastymu²⁷

8.8.1.6 Trombocytopenia

Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że niektórzy pacjenci wymagają przetoczenia 6 jednostek płytek krwi.³⁹ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 73.

Tab. 73 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii.

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP S05, S06, S07: średnia ważona liczbą wystąpień w 2014)	1 223,54 zł	Tab. 60
Odsetek wymagających przetoczenia płytek	14,00%	Opinia ekspertów ³⁹
Koszt jednostki płytek	90,48 zł	Tab. 62
Liczba jednostek płytek	6	Opinia ekspertów ³⁹
Średni koszt leczenia trombocytopenii	1 299,54 zł	Oszacowanie

8.8.1.7 Infekcja

Infekcja 3 lub 4. stopnia wiąże się z hospitalizacją. Eksperti kliniczni wskazali, że niektórzy pacjenci wymagają podania immunoglobuliny.³⁹ Oszacowany koszt zamieszczono w Tab. 73.

Tab. 74 Oszacowanie kosztu leczenia infekcji.





Parametr	Wartość	Źródło
Koszt hospitalizacji (koszt grupy dla JGP)	3 016,89 zł	Tab. 75
Odsetek wymagających przetoczenia płytek	10,00%	Opinia ekspertów ³⁹
Koszt immunoglobuliny*	9 647,04 zł	Tab. 62
Średni koszt leczenia infekcji	3 981,59 zł	Oszacowanie


* dawka 0,4 g/kg masy ciała, masa ciała pacjenta 77,3 kg, koszt g immunoglobuliny patrz Tab. 64

Tab. 75 Koszt hospitalizacji z powodu infekcji na podstawie statystyki JGP z 2014.⁴²

	Liczba wystąpień	Udział	Kosztgrupy [zł]
Grupy S			
S57 INNE CHOROBY WIRUSOWE	2455	5,92%	1 129,02
S60 CHOROBY ZAKAŻNE NIEWIRUSOWE	21816	52,57%	2 000,58
S56 POŚCZYNICA O CIĘŻKIM PRZEBIEGU	11460	27,62%	7 481,12
S55 GORĄCZKA NIEJASNEGO POCHODZENIA	5765	13,89%	1 353,27
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy S		100%	3 372,65
Grupy D			
D47 ZAPALENIE PŁUC Z PW	12190	15,22%	1 968,56
D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW	26813	33,47%	1 328,37
D18 ZAPALENIE PŁUC NIETYPOWE, WIRUSOWE	41103	51,31%	3 735,91
Średnia ważona udziałem wystąpień dla JGP z grupy D		100%	2 661,12
Średnia arytmetyczna średnich dla grup S i D			3 016,89

SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.....	11
Tab. 2 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności na przewlektą białaczkę limfocytową (/100 tys. mieszkańców).....	14
Tab. 3 Zestawienie danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości na przewlektą białaczkę limfocytową (/100 tys. mieszkańców).....	14
Tab. 4 Charakterystyka wskazań do leczenia dla produktu (mbruvisa®).....	15
Tab. 5 Oszacowanie populacji docelowej chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).....	15
Tab. 6 Informacje o liczebności poszczególnych populacji z rejestru brytyjskiego.....	16
Tab. 7 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji chorych na CLL po co najmniej jednej linii wcześniejszej terapii.....	17
Tab. 8 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji chorych wcześniej nieleczonych z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.....	17
Tab. 9 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana.....	18
Tab. 10 Dane o liczbie unikatowych numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2011 roku (dane NFZ).....	19
Tab. 11 Dane o liczbie unikatowych numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2013 roku (dane NFZ).....	20
Tab. 12 Podsumowanie zestawienia o liczbie unikatowych numerów PESEL za rok 2011 i 2013.....	22
	22
	23
Tab. 15 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.....	23
Tab. 16 Prognozowany wzrost liczebności populacji docelowej w kolejnych latach refundacji.....	24
Tab. 17 Odsetek pozostawiania na leczeniu ibrutynibem w kolejnych latach (dane z modelu ekonomicznego).....	25
	25
Tab. 19 Oszacowanie liczby chorych leczonych ibrutynibem w kolejnych latach refundacji.....	26
Tab. 20 Kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów w programie lekowym „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlektą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)“.....	26
Tab. 21 Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.....	27
	28
Tab. 23 Koszt monitorowania w programie lekowym.....	28
Tab. 24 Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.....	29
Tab. 25 Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny kosztów w innych programach lekowych dla układu krwiotwórczego.....	29

Tab. 26 Dawkowanie w schematach chemioterapii.....	30
Tab. 27 Zapotrzebowanie na leki w poszczególnych schematach leczenia z uwzględnieniem parametru średniej powierzchni ciała (1,9m ²).....	31
Tab. 28 Zestawienie kosztów jednostkowych za 1 mg substancji leczniczej wchodzącej w skład schematów leczenia:	32
Tab. 29 Udział stosowania poszczególnych schematów leczenia w terapii II i III linii leczenia CLL (rejestr brytyjski).....	33
	33
Tab. 31 Zestawienie sumarycznych kosztów podania leków w schematach leczenia dla całkowitego czasu trwania terapii (5/6 cykli leczenia).....	34
Tab. 32 Zestawienie średnich rocznych kosztów związanych z zużyciem zasobów dla terapii ibrutinibem oraz pozostałymi schematami leczenia.....	35
Tab. 33 Zestawienie średnich rocznych kosztów leczenia działań niepożądanych dla ibrutinibu i pozostałych schematów leczenia. ³⁰	35
Tab. 34 Zestawienie odsetków chorych leczonych na CLL w II i kolejnych liniach leczenia uwzględnianych w szacowaniu populacji docelowej w zależności od przyjętego wariantu scenariusza nowego.....	37
Tab. 35 Podsumowanie wartości parametrów wejściowych dla kalkulatora BIA.....	38
Tab. 36 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu istniejącym, podstawowym.....	42
Tab. 37 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu istniejącym, minimalnym.....	44
Tab. 38 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu istniejącym, maksymalnym.....	46
Tab. 39 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, podstawowym, bez uwzględniania RSS.....	50
Tab. 40 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, podstawowym, bez uwzględniania RSS – analiza inkrementalna.....	52
Tab. 41 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, podstawowym, z uwzględnieniem RSS.....	54
Tab. 42 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, podstawowym, z uwzględnieniem RSS – analiza inkrementalna.....	56
Tab. 43 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, minimalnym, bez uwzględniania RSS.....	60
Tab. 44 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, minimalnym, bez uwzględniania RSS – analiza inkrementalna.....	62
Tab. 45 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, minimalnym, z uwzględnieniem RSS.....	64
Tab. 46 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, minimalnym, z uwzględnieniem RSS – analiza inkrementalna.....	66
Tab. 47 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, maksymalnym, bez uwzględniania RSS.....	70
Tab. 48 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, maksymalnym, bez uwzględniania RSS – analiza inkrementalna.....	72
Tab. 49 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, maksymalnym, z uwzględnieniem RSS.....	74
Tab. 50 Zestawienie kosztów NFZ i pacjenta w scenariuszu nowym, maksymalnym, z uwzględnieniem RSS – analiza inkrementalna.....	76

Tab. 51 Koszt rytuksymabu na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015:	88
Tab. 52 Koszt bendamustyny na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015:	88
Tab. 53 Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania	89
Tab. 54 Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii	89
Tab. 55 Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 53 i Tab. 54)	89
Tab. 56 Zużycie zasobów wskazane przez ekspertów klinicznych w ankiecie w zależności od stanu zdrowia	90
Tab. 57 Zestawienie wyników skuteczności leczenia (odsetek odpowiedzi) zamieszczonych w modelu ekonomicznym. ³⁰	91
Tab. 58 Koszt porady ambulatoryjnej	92
Tab. 59 Wycena punktu w ramach poradni hematologicznej	92
Tab. 60 Koszt hospitalizacji na podstawie statystyki JGP z 2014 roku	92
Tab. 61 Koszt jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek czerwonych	93
Tab. 62 Koszt jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz koszt hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwinek płytkowych	93
Tab. 63 Koszt terapii czynnikiem G-CSF na podstawie obwieszczenia MZ, dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015. „	93
Tab. 64 Koszt grama immunoglobulin oraz koszt hospitalizacji związanej z podaniem immunoglobulin	95
Tab. 65 Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia	95
Tab. 66 Oszacowanie kosztu leczenia anemii	96
Tab. 67 Koszt darbopoetyny dla jednego podania na podstawie obwieszczenia MZ i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015:	96
Tab. 68 Koszt leczenia bigunki	96
Tab. 69 Koszt leczenia gorączki neutropenicznej	96
Tab. 70 Koszt leczenia leukopenii	97
Tab. 71 Oszacowanie kosztu leczenia neutropenii	97
Tab. 72 Koszt G-CSF w leczeniu neutropenii na podstawie obwieszczenia MZ, dawkowania określonego przez ekspertów klinicznych i danych o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015. „	97
Tab. 73 Oszacowanie kosztu leczenia trombocytopenii	99
Tab. 74 Oszacowanie kosztu leczenia infekcji	99
Tab. 75 Koszt hospitalizacji z powodu infekcji na podstawie statystyki JGP z 2014	99

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Współczynniki zapadalności na CLL i SLL dla 7 grup wiekowych (<25, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, >75; lata) na podstawie danych z programu SEER.....	13
Ryc. 2 Liczba unikatowych numerów PESEL dla substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2011 roku (dane NFZ).....	20
Ryc. 3 Liczba unikatowych numerów PESEL dla substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w 2013 roku (dane NFZ).....	21

PIŚMIENNICTWO

¹ AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecień 2009. http://www.aotmi.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_n1_M5_29052009.pdf [dostęp: 15.05.2015 r.].

² Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urz_cen_03042012.pdf [dostęp: 15.05.2015 r.].

³ Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG – CLL. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581414000802> [dostęp: 26.10.2015 r.].

⁴ Dorez GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 139(5):809-19; 2007 Dec.

⁵ SEER. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Disease Information. <http://seer.cancer.gov/seertools/hemabmph/51f6cf59e3e27c3994bd5447/> [dostęp: 13.05.2015 r.].

⁶ SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. Chronic Lymphocytic Leukemia. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table_07.html [dostęp: 13.05.2015 r.].

⁷ SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. All Lymphoid Neoplasms With Detailed Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. Incidence Rates and Annual Percent Change by Age at Diagnosis. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=19&pageSEL=sect_19_table_26.html [dostęp: 13.05.2015 r.].

⁸ Sant M, Allemani C, et al. (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116(19): 3724-3734. <http://www.bloodjournal.org/content/116/19/3724.long?ssoc-checked=true> [dostęp: 13.05.2015 r.].

⁹ Cancer Research UK. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) incidence statistics. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/leukaemia-ll/incidence/> [dostęp: 13.05.2015 r.].

¹⁰ Panovská A, Doubek M, Brychtová Y, Mayer J. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Aug;10(4):297-300

¹¹ van den Broek EC, Kater AP, van de Schans SA, et al. Chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: trends in incidence, treatment and survival, 1989-2008. *Eur J Cancer*. 2012 Apr;48(6):889-95. <http://www.ejca.com/article/S0959-8049%2811%2900491-6/abstract> [dostęp: 13.05.2015 r.].

¹² Popławska L. Przewlekła białaczka limfocytowa [w:] Walewski J. Nowotwory układu chłonnego. Warszawa 2011. http://eu.onkop.edu.pl/css/bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_1.2.1.1.pdf [dostęp: 13.05.2015 r.].

¹³ Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. [w:] Krzakowski M, Warzocha K (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 823-834. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf [dostęp: 13.05.2015 r.].

34

35 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.23).

36 NFZ, Komunikaty DGL <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6715.html> za 2014 (korekta), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6698.html> za 2014, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6733.html> za styczeń-maj 2015 [dostęp: 2015.08.27].

37 AOTM. MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0394 http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_alemtuzumab_PBL.pdf [dostęp: 2015.04.02].

38 Zarządzenie 20/2015/DGL Prezesa NFZ z 28 kwietnia 2015.

39

40 Zarządzenie 79/2014/DŚOZ z dnia 5 grudnia 2014.

41 NFZ, Informator o umowach z 2015 roku. <http://nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 20.05.2015 r.].

42 NFZ, Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> [dostęp: 20.05.2015 r.].

43 Zarządzenie 81/2014/DŚOZ Prezesa NFZ z 5 grudnia 2014.

44 Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf [dostęp: 27.05.2015].