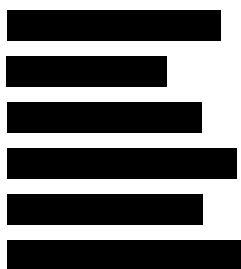


ANALIZA EKONOMICZNA
UKIERUNKOWANA NA UZASADNIENIE CENY

IDELALIZYB (ZYDELIG®) W TERAPII PACJENTÓW
Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ
DELECJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU
PRZYNAJMNIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 07.02.2017

W dniu 21 lipca 2017 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w piśmie OT.4351.22.2017.Aza.3 przesłanym w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA oraz o kwestie omówione w trakcie spotkania w AOTMiT. Dokument z ww. poprawkami otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

[Redacted text block]

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

Adgar Plaza, 6 piętro
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. CEL I ZAKRES ANALIZY.....	10
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1. Definicja	12
2.2. Etiologia i patogenezę.....	12
2.3. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	13
2.4. Przebieg choroby	16
2.5. Rokowanie i czynniki prognostyczne	17
2.5.1. Rokowanie w CLL	17
2.5.2. Czynniki rokownicze w CLL	19
2.6. Leczenie	21
2.6.1. Kryteria rozpoczęcia leczenia	21
2.6.2. Ocena nieprawidłowości genetycznych.....	23
2.6.3. Metody leczenia	23
2.6.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	26
2.6.5. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	28
3. INTERWENCJA OCENIANA	30
4. KOMPARATORY	34
5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA IDELALIZYBU	36
6. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA IDL W POLSCE.....	38
7. OCENA RYZYKA PROJEKTU	39
7.1. Ryzyko związane z liczebnością populacji leczonej idelalizybem	39
7.2. Ryzyko związane z efektywnością kliniczną idelalizybu	39
8. PROPOZYCJA CENY IDELALIZYBU	41
8.1. Wstęp	41
8.2. Cena idelalizybu w Polsce i innych krajach	42
8.3. Aktywność biznesowa oraz wydatki podmiotu odpowiedzialnego na R&D	44
8.4. Porównanie kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia białaczek	46
9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	48
10. BIBLIOGRAFIA	49

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	58
ANEKS A. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI	64
A.1. PICO.....	64
A.2. Metodyka.....	65
A.2.1. Technika analityczna.....	65
A.2.2. Struktura modelu.....	66
A.2.3. Populacja docelowa	67
A.2.4. Porównywane interwencje	68
A.2.5. Perspektywa analizy	69
A.2.6. Horyzont czasowy analizy.....	69
A.2.7. Efekty zdrowotne.....	70
A.2.8. Koszty	70
A.2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	71
A.2.10. Dyskontowanie.....	71
A.2.11. Próg opłacalności.....	71
A.2.12. Analiza wrażliwości	72
A.3. Dane źródłowe	73
A.3.1. Charakterystyka populacji	73
A.3.2. Efektywność interwencji	76
A.3.3. Zdarzenia niepożądane.....	85
A.3.4. Użyteczności stanów zdrowia	90
A.3.5. Schematy dawkowania	94
A.3.6. Względna intensywność dawki (RDI).....	97
A.3.7. Koszty	100
A.4. Charakterystyka modelu	121
A.4.1. Założenia	121
A.4.2. Zasada działania	121
A.4.3. Opcje modelu.....	122
A.5. Wyniki.....	123
A.5.1. Perspektywa NFZ, wyniki z uwzględnieniem RSS	124
A.5.2. Perspektywa NFZ+pacjent, wyniki z uwzględnieniem RSS	127
A.5.3. Perspektywa NFZ, wyniki bez uwzględnienia RSS	131
A.5.4. Perspektywa NFZ+pacjent, wyniki bez uwzględnienia RSS	135
A.6. Wykresy PSA	139
A.6.1. Porównanie IDL+RTX vs BEND.....	139
A.6.2. Porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX.....	141
A.6.3. Porównanie IDL+RTX vs CLB.....	143

A.6.4.	Porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX.....	145
A.6.5.	Porównanie IDL+RTX vs FCR	147
A.6.6.	Porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX.....	149
A.7.	Analiza wrażliwości	150
A.7.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	150
A.7.2.	Wyniki	153
A.8.	Walidacja.....	178
A.8.1.	Walidacja wewnętrzna	178
A.8.2.	Walidacja konwergencji.....	178
A.8.3.	Walidacja zewnętrzna	178
A.9.	Ograniczenia analizy kosztów-użyteczności.....	178
A.10.	Dyskusja.....	180
A.11.	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	181
A.12.	Strategie wyszukiwania.....	183
A.12.1.	Analizy ekonomiczne	183
A.12.2.	Użyteczności związane z CLL.....	186
A.13.	Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym (w ramach leczenia paliatywnego).....	194
A.14.	Parametry modelu	199
A.15.	Odnalezione analizy ekonomiczne	199

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLB	Chlorambucyl
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic lymphocytic leukemia</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
del17p	Delecja 17p
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FCR	Schemat immunochemioterapii złożony z fludarabiny i cyklofosfamidu i rytuksymabu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High Doses of Methylprednisolon</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IDL	Idelalizyb
mTP53	Mutacja TP53
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
PL	Program Lekowy
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
R&D	Prace badawczo-rozwojowe (<i>Research and development</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
ROI	Zwrot z inwestycji (<i>Return on investment</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTX	Rytuksymab

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy uzasadnienia ceny jest omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Zydelig® (idelalizyb) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) z obecnością delekcji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53) po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia.

■ Metodyka

Z uwagi na specyficzną populację pacjentów, analizowaną jednostkę chorobową należy rozpatrywać w kategoriach choroby rzadkiej. W związku z tym do podejmowania decyzji refundacyjnej nie należy stosować podejścia utylitarne, które wymaga przedstawienia analizy ekonomicznej. W przypadku leku sierocznego należy spodziewać się niskiej sprzedaży z uwagi na nieliczną populację pacjentów. W związku z tym w ramach analizy oceny technologii medycznych dla preparatu Zydelig® stosowanego w CLL przedstawiono analizę uzasadnienia ceny, co jest implikacją rozpatrywania podejścia egalitarnego do problemu. Ocena raportu przygotowanego dla preparatu Zydelig® stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia powinna być przeprowadzona przy uwzględnieniu zaprezentowanych argumentów i danych, bez względu na stosunek korzyści do kosztów, który w przypadku leku sierocznego ma ograniczone znaczenie.

W ramach uzupełnienia analizy przeprowadzono również analizę kosztów-użyteczności, w której porównano idelalizyb z opcjami terapeutycznymi aktualnie finansowanymi w Polsce ze środków publicznych i stosowanymi w populacji docelowej analizy. Należy podkreślić, że w przypadku analizowanej jednostki chorobowej wyniki analizy kosztów-użyteczności nie powinny stanowić głównej determinanty rekomendacji dotyczącej finansowania interwencji ze środków publicznych.

■ Wyniki analizy

Obecnie w Polsce dostęp do terapii pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p jest bardzo ograniczony. Ze względu na niewystarczający zakres diagnostyki w kierunku wykrywania delekcji 17p oraz brak refundowanych w Polsce skutecznych metod leczenia CLL populacja ta stanowi, zdaniem ekspertów, obszar niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Aktualnie Zydelig® finansowany jest w 20 państwach europejskich. Zaproponowana cena zbytu netto idelalizybu w warunkach polskich ([REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W Polsce aktualnie w leczeniu białaczek trzy substancje finansowane są w ramach programów lekowych – nilotynib i dazatynib w przewlekłej białaczce szpikowej, dazatynib w ostrej białaczce limfoblastycznej oraz obinutuzumab w przewlekłej białaczce limfocytowej. 28-dniowy koszt terapii idelalizybem [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy uzasadnienia ceny jest omówienie podstawowych czynników wpływających na cenę produktu leczniczego Zydelig® (idelalizyb) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53) po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia.

Należy zaznaczyć, iż z uwagi na specyficzną populację pacjentów, analizowaną jednostkę chorobową należy rozpatrywać w kategoriach choroby rzadkiej. W związku z tym do podejmowania decyzji refundacyjnej nie należy stosować podejścia utylitarnego, które wymaga przedstawienia analizy ekonomicznej. W przypadku leku sierocego należy spodziewać się niskiej sprzedaży z uwagi na nieliczną populację pacjentów. W związku z tym w ramach analizy oceny technologii medycznych dla preparatu Zydelig® stosowanego w CLL przedstawiono analizę uzasadnienia ceny, co jest implikacją rozpatrywania podejścia egalitarnego do problemu. Ocena raportu przygotowanego dla preparatu Zydelig® stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia powinna być przeprowadzona przy uwzględnieniu zaprezentowanych argumentów i danych, bez względu na stosunek korzyści do kosztów, który w przypadku leku sierocego ma ograniczone znaczenie.

Należy zaznaczyć, iż choroby rzadkie zostały wskazane jako obszar priorytetowy działań Unii Europejskiej w zakresie zdrowia publicznego. Mając na uwadze zapisy zawarte w rozporządzeniu nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych [1], przy ustalaniu ceny leku sierocego należy uwzględnić fakt, iż koszt opracowania i wprowadzenia na rynek takiej cząsteczki jest bardzo wysoki, natomiast wolumen sprzedaży niewielki (z uwagi na małą liczbę pacjentów). Ustalona cena powinna zapewnić podmiotowi odpowiedzialnemu zwrot poniesionych kosztów związanych z pracami badawczymi oraz wprowadzeniem leku sierocego na rynek. W przeciwnym razie rynek farmaceutyczny niechętnie podejmowałby działania zmierzające do prac badawczo-rozwojowych nad nowymi, skuteczniejszymi i bezpieczniejszymi lekami. W dokumencie odwołano się również do konieczności zastosowania podejścia egalitarnego w przypadku rozpatrywania wniosków refundacyjnych dla leków sierocych, tzn. pacjenci, u których zdiagnozowano rzadkie stany chorobowe, powinni być uprawnieni do otrzymania takiej samej jakości leczenia, jak pacjenci z chorobami powszechnie występującymi.

W Polsce nie zostały wprowadzone ustawowe regulacje dotyczące chorób rzadkich. W obowiązującej ustawie refundacyjnej nie przewidziano osobnej ścieżki refundacyjnej dla leków sierocych, nie wyodrębniono również osobnego budżetu dla tej kategorii leków. Niemniej jednak Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii wydały wspólne stanowisko w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do progu opłacalności [2] w przypadku leków sierocych. W stanowisku Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Komisja Ekonomiczna) zarekomendowane zostało podejście, aby do czasu nowelizacji

ustawy refundacyjnej, we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęcie refundacją sierocych produktów leczniczych dla konkretnego wskazania lub przeznaczonych do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniać kryterium kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Rekomendowane odstępianie od stosowania w/w kryterium dotyczy dotychczas nie refundowanej w Polsce technologii medycznej, w sprawie której złożony został pierwszy wniosek o objęcie refundacją, w danym wskazaniu medycznym, którego zachorowalność nie przekracza więcej niż 1 przypadek na 50 tysięcy mieszkańców lub którym dotknięte jest nie więcej niż 700 osób w kraju. W przypadku preparatu Zydelig®, szacowana wielkość populacji docelowej wynosi ■■■■ osób rocznie w scenariuszu istniejącym analizie wpływu na budżet [3]. Ze względu na działanie idelalazybu, w scenariuszu nowym analizie wpływu na budżet w kolejnych latach liczby te ulegają zwiększeniu, gdyż idelalazyb wpływa na wydłużenie życia pacjentom z populacji docelowej.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (łac. *lymphadenosis leucaemica chronica*, ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL; ICD–10: C91.1, podgrupa białaczek limfatycznych/limfocytowych (ICD–10: C91)) jest chorobą nowotworową układu krwiotwórczego dotyczącą limfocytów B.

Istotą choroby jest naciek nieprawidłowych limfocytów B (komórki białaczki) do kluczowych organów, jak szpik kostny, śledziona, wątroba czy węzły chłonne, które zakłócają pracę ww. organów, tj. powstawanie prawidłowych komórek limfatycznych, czerwonych krwinek i płytek krwi. Konsekwencją tego jest osłabienie:

- układu immunologicznego – poprzez zaburzenie wytwarzania prawidłowych limfocytów B produkujących przeciwciała, brak wystarczającej liczby normalnych białych krwinek (tzw. leukopenia), co zwiększa podatność na zachorowania i komplikuje leczenie,
- krwiotwórczego – poprzez zaburzenie wytwarzania czerwonych krwinek (anemia) i płytek krwi (trombocytopenia), nieraz rozwój reakcji autoimmunologicznej na krwinki czerwone prowadzącej do tzw. autoimmunologicznej anemii hemolitycznej. [4–7]

Według definicji z 2008 roku opracowanej przez WHO (*World Health Organization*) podczas międzynarodowych warsztatów CLL (*International Workshop on CLL*, iwCLL), choroba wyróżnia się:

- obecnością limfocytów B w liczbie co najmniej 5×10^9 na litr krwi obwodowej,
- obecnością w rozmazie krwi CLL komórek o charakterystycznym wyglądzie,
- klonalnością krążących limfocytów B, którą należy potwierdzić cytometrią przepływową. [8]

Szacuje się, że chorych z aberracjami cytogenetycznymi – delecją 17p (del(17p)) i/lub mutacją genu TP53 (mTP53) – wśród nowozdiagnozowanych pacjentów jest około 5–10%, natomiast wśród chorych już wcześniej leczonych z powodu CLL odsetek ten wzrasta do nawet 30%. [9] Obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 wiąże się ze złym rokowaniem i zwiększoną opornością na chemioterapię. [10–13]

2.2. Etiologia i patogenez

Podejrzewa się, że przyczyny CLL mają podłoże genetyczne bądź środowiskowe. Jednak potencjalne czynniki genetyczne bądź epigenetyczne wywołujące CLL nie zostały jeszcze potwierdzone, a badania z zakresu wpływu środowiska na rozwój CLL dają niejednoznaczne wyniki. [14]

Zaobserwowano, że płeć męska charakteryzuje się większym ryzykiem wystąpienia CLL w porównaniu z płcią żeńską. Ponadto podejrzewa się, że ryzyko zachorowania na CLL może zwiększać fakt wystąpienia choroby u krewnych. Analiza szwedzkich danych statystycznych z lat 1958–1998 wykazała

zwiększone ryzyko zachorowania na CLL wśród rodziców i rodzeństwa osoby chorej na CLL (prawie 8-krotnie zwiększone ryzyko) oraz u dzieci osób chorych na CLL (7-krotnie zwiększone ryzyko). Ponadto zaobserwowano, że krewni chorego na CLL w momencie zdiagnozowania u nich CLL byli młodszy niż chorzy z CLL niepowiązanym rodzinnie. [14, 15]

Dane z amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych pokazują różnice w częstości zachorowania na CLL pomiędzy grupami etnicznymi. Rasa kaukaska cechuje się najwyższym współczynnikiem zachorowania na CLL (w roku 2011: 4,3/100 000), natomiast rasa azjatycka najniższym (w roku 2011: 1,1/100 000). Badania zależności pomiędzy zachorowalnością na CLL a elementami diety (spożywaniem mięsa, owoców, warzyw itp.), paleniem papierosów, spożyciem alkoholu czy poziomem wykształcenia prowadzone prospektywnie nie wykazały żadnych istotnych statystycznie powiązań. Wskazano jednak na wysokie BMI, jako czynnik ryzyka zachorowania na CLL ($35 < \text{BMI} \leq 50$). [16, 17]

W literaturze naukowej pojawiło się kilka modeli molekularnych charakteryzujących prawdopodobną patogenezę CLL, aczkolwiek żaden z nich nie uzyskał dotychczas powszechnej akceptacji. Podobnie nie zostały jeszcze w sposób jednoznaczny zidentyfikowane zdarzenia (mutacje, wpływ środowiska) prowokujące nowotworzenie limfocytów B. Komórki białaczki proliferują głównie w tkankach limfatycznych w tzw. ośrodkach proliferacyjnych, natomiast we krwi obwodowej znajdują się w stanie spoczynkowym. Komórki CLL zwiększają swoją liczebność kumulując jednocześnie mutacje, które przyczyniają się do dalszej (niekontrolowanej już) proliferacji i uniewrażliwiają komórki CLL na sygnały środowiskowe o charakterze inhibitującym bądź indukującym śmierć komórkową (sygnały pro-apoptotyczne). [18, 19]

2.3. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Aby potwierdzić rozpoznanie CLL, należy w badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzić:

- monoklonalną limfocytozę B-komórkową trwającą co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub
- bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej obecność w niej cytopenii wtórnej do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe. [9]

Według zaktualizowanej w 2016 roku klasyfikacji WHO, dokonanie diagnozy CLL nie może być oparte jedynie na obecności cytopenii lub obecności objawów związanych z chorobą. Konieczne jest potwierdzenie limfocytozy B-komórkowej wynoszącej powyżej $5 \times 10^9/l$. [20]

Limfocyty B typowe dla białaczki odróżnia się od pozostałych komórek m.in. poprzez rozbieżności w ekspresji białek powierzchniowych (fenotyp). Fenotyp immunologiczny limfocytów B białaczki wykazuje koekspresję antygenów powierzchniowych T-limfocytów (CD5) i B-limfocytów (CD19, CD20 i CD23), weryfikowaną np. przez immunohistochemię czy cytometrię przepływową. W odróżnieniu od nienowotworowych limfocytów B, poziom ekspresji białek CD20 i CD79b jest mniejszy w komórkach

CLL. Ponadto, ekspresja łańcuchów lekkich immunoglobulin (przeciwciał) w komórkach białaczki jest ograniczona do rodzajów κ i λ . [8, 21, 22]

Do diagnostyki CLL stosuje się:

- badania morfologicznie krwi i cytometrię przepływową; badania te są stosowane do określenia profilu i liczby krwinek, jak i przeciwciał, a także poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH), bilirubiny i innych markerów osocza,
- biopsję szpiku kostnego; nie jest ona niezbędna do diagnozy CLL, ale wymagana przed inicjacją terapii celem identyfikacji czynników wpływających na cytopenię; biopsja pozwala też na ocenę stopnia nacieku komórek białaczkowych do szpiku,
- badania ultradźwiękowe, względnie tomografia komputerowa, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy; badania te dostarczają informacji o stanie węzłów chłonnych,
- badania serologiczne; ich celem jest wykluczenie (lub potwierdzenie) zakażeń wirusowych m.in. CMV, HIV i zapalenia wątroby typu B i C,
- metodę fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) w celu wykrycia delecji 17p, której obecność wpływa na rokowanie oraz plan leczenia. [22, 23]

Na podstawie otrzymanych wyników morfologicznych i badania stanu fizycznego pacjenta ocenia się stopień zaawansowania białaczki według ogólnie przyjętych systemów klasyfikacji tj. Rai lub Binet, opracowanych jeszcze w latach 70- i 80-tych ubiegłego wieku. [24, 25] Klasyfikacje te (Binet, zmodyfikowana skala Rai) przyporządkowują pacjentów do trzech grup odzwierciedlających stopień zaawansowania białaczki: wczesny, pośredni i zaawansowany (Tabela 1).

Tabela 1.
Stopień zaawansowania CLL według systemów klasyfikacji wg Rai i Binet [9, 22, 26]

Stopień zaawansowania	Parametr	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Klasyfikacja Rai		
0	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l	30%
I	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i limfadenopatia	25%
II	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i spleno-, i/lub hepatomegalia	25%
III	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl	10%
IV	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i małopłytkowość >100 g/l	10%
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai		
Niskie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l	30%
Pośrednie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	50%
Wysokie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna >5,0 g/l i hemoglobina <11 g/dl, i/lub małopłytkowość (<100 g/l)	20%
Klasyfikacja Binet		
A	Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej	60%
B	Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej	30%
C	Hemoglobina <10 g/dl i/lub małopłytkowość <100 g/l	10%

Z uwagi na różnorodność klinicznego przebiegu choroby, jak i rozwój technologiczny umożliwiający bardziej szczegółowe charakteryzowanie CLL, obecnie intensywnie postępuje rozwój nowych skal stratyfikacji CLL (np. przez *German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*; GCLLSG), które uwzględniają współcześnie zidentyfikowane parametry prognostyczne, takie jak:

- markery osocza: LDH, kinaza tymidynowa czy $\beta 2$ -mikroglobulina,
- markery genetyczne: mutacje w genie TP53, delecje 17p i 11q, czy stopień zmutowania genu części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV),
- czynniki fizyczne związane z pacjentem: płeć męska, wiek >65 lat, czy ogólny stan zdrowia według skali sprawności ECOG¹ (*Eastern Cooperative Study Group*). [28]

Poniżej zaprezentowano skalę punktową opracowaną przez GCLLSG, uwzględniającą większą liczbę czynników prognostycznych, w tym markery biochemiczne i cytogenetyczne (Tabela 2).

Tabela 2.
Skala oceny stopnia zaawansowania CLL wg GCLLSG [28, 29]

Parametr	Punktacja	
Delecja krótkiego ramienia chromosomu 17 [del(17p)]	6	
Kinaza tymidynowa osocza >10 U/l	2	
$\beta 2$ -makroglobulina >3,5 mg/l	2	
$\beta 2$ -makroglobulina 1,7 – 3,5 mg/l	1	
Niezmutowany gen zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV)	1	
Wynik w skali ECOG >0	1	
Delecja dłuższego ramienia chromosomu 11 [del(11q)]	1	
Płeć męska	1	
Wiek >60 lat	1	
Stopień zaawansowania i kategoria ryzyka	Punktacja	Odsetek chorych w momencie diagnozy
Niska	0–2	25%
Średnia	3–5	38%
Wysoka	6–10	34%
Bardzo wysoka	11–14	4%

¹ Skala sprawności wg ECOG:

0 – prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń

1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy

2 – zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia

3 – ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia

4 – konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby

5 – zgon [27]

2.4. Przebieg choroby

CLL jest chorobą przewlekłą o zróżnicowanym przebiegu i u ponad połowy pacjentów rozwija się bezobjawowo. Do rozpoznania choroby dochodzi najczęściej podczas kontrolnych badań morfologicznych, których rezultatem jest wykazanie limfocytozy (zwiększonej liczby limfocytów). Ponadto, w rozmazie krwi można zaobserwować komórki białaczkowe, których charakterystyczny wygląd stał się według wytycznych WHO determinantą w diagnozie CLL. [7, 8]

Pozostali pacjenci mogą skarżyć się na objawy kojarzone z infekcją, takie jak trwająca ponad 2 tygodnie gorączka, zwiększona potliwość (zwłaszcza w nocy), osłabienie i podatność na zmęczenie. Nierzadko też występuje ból brzucha i uczucie pełności związane z powiększoną śledzioną (50% pacjentów). U około 90% chorych stwierdza się powiększone węzły chłonne, a u około 14% powiększoną wątrobę. Zajęcie narządów pozalimfatycznych ma miejsce u około 5% chorych i najczęściej dotyczy skóry. [26]

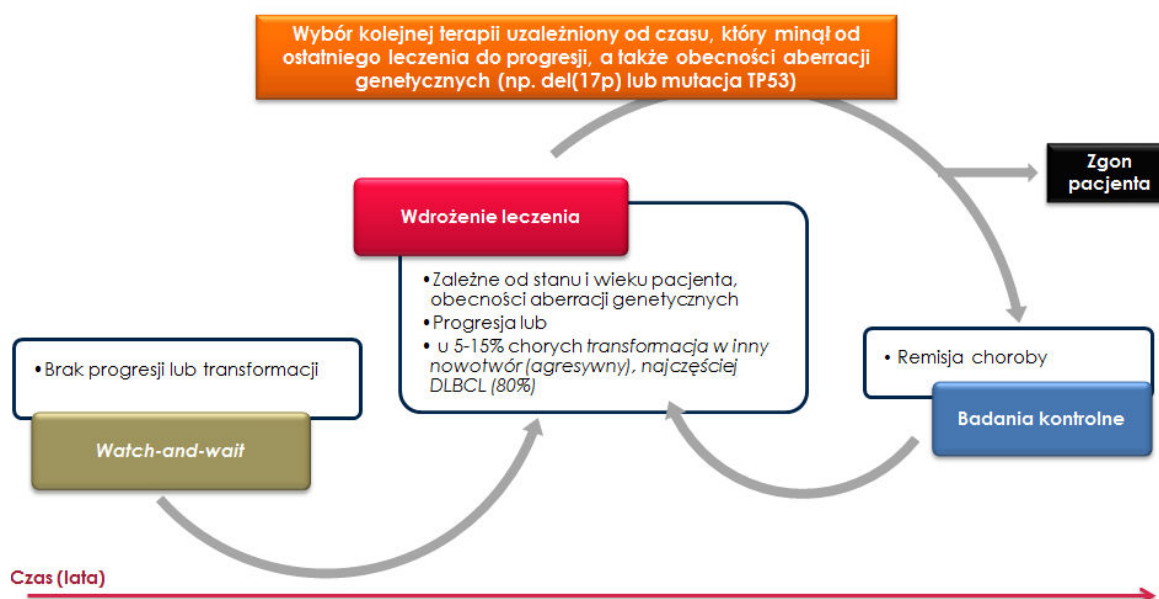
Najczęstszymi powikłaniami CLL są zakażenia i cytopenie autoimmunizacyjne. Zakażenia stanowią duże zagrożenie dla życia pacjenta, gdyż wiążą się z defektami immunologicznymi i ogólnie są bezpośrednią przyczyną około 50% zgonów u chorych na CLL. [9]

U 5%–15% chorych dochodzi natomiast do transformacji CLL (transformacja Richtera) w inny nowotwór układu chłonnego, głównie w nowotwór o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i rzadziej w B-komórkową białaczkę prolimfocytową lub chłoniaka Hodgkina. W takich okolicznościach nowotwór zwykle ma charakter agresywny i wykazuje zwiększoną oporność na chemioterapię. [9, 26]

W związku z aberracjami układu odpornościowego, pacjenci są podatni na pojawienie się nowotworu wtórnego. Najczęściej występujące to rak skóry, rak płuc oraz czerniak. [9, 26]

W większości przypadków CLL jest chorobą nieuleczalną za wyjątkiem populacji około 10% pacjentów charakteryzujących się młodym wiekiem i dobrym stanem ogólnym, u których można – w przypadku zidentyfikowania dawcy – przeprowadzić allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych tzw. allo-HSCT (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*). Przeszczep ten obecnie jest jedyną metodą dającą szansę na pełne wyleczenie. U pozostałych pacjentów w zależności od stadium choroby i spełnienia kryteriów umożliwiających rozpoczęcie terapii (Rozdz. 2.6.1) podejmuje się leczenie mające na celu uzyskanie całkowitej remisji, przedłużenie całkowitej remisji i całkowitego czasu przeżycia. U pozostałych pacjentów którzy nie spełniają kryteriów rozpoczęcia leczenia stosuje się strategię obserwacji (ang. *watch and wait*), a leczenie inicjuje się dopiero wówczas, gdy zostaną spełnione odpowiednie kryteria (Rozdz. 2.6.1). Poszczególne linie leczenia mogą być poprzedzielane okresami remisji (częściowej, całkowitej; Rysunek 1). [9]

Rysunek 1.
Przebieg CLL [opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [9]]

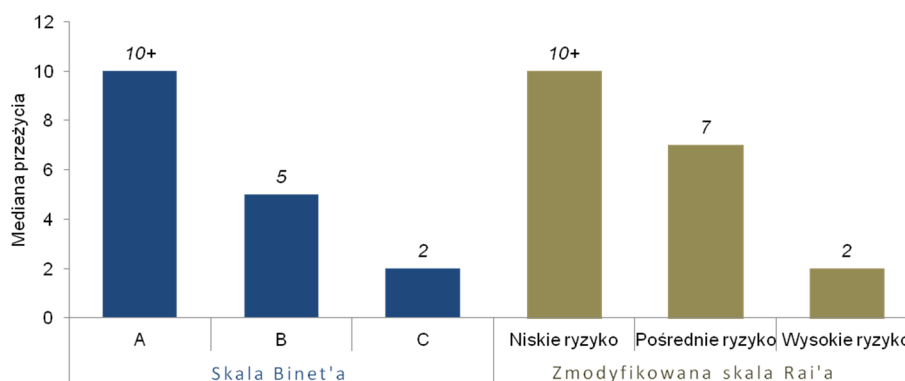


2.5. Rokowanie i czynniki prognostyczne

2.5.1. Rokowanie w CLL

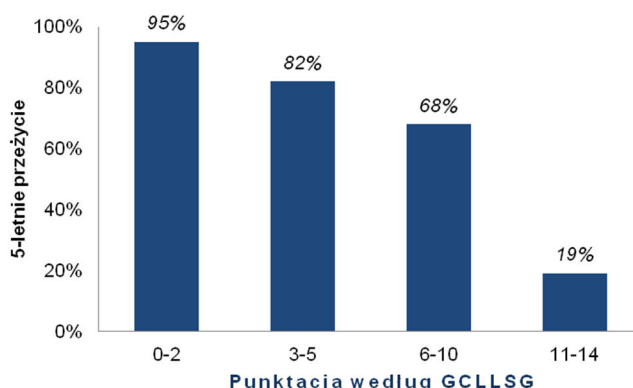
Rokowanie u chorego zależy od oceny stopnia zaawansowania CLL, która determinowana jest przez podstawowe czynniki (klasyfikacja Rai i Binet), bądź bardziej współczesne parametry diagnostyczne (skala GCCLSG) opisane powyżej (Rozdz. 2.2). Pacjenci dotknięci limfocytózą bezwzględną (klasyfikacja Rai: 0, a na skali zmodyfikowanej: niskie ryzyko), bądź chorzy, u których komórki białaczki objęły do 2 obszarów tkanki chłonnej (klasyfikacja Binet: A), charakteryzują się najdłuższym przeżyciem, wynoszącym co najmniej 10 lat (Rysunek 2). [9, 24–26]

Rysunek 2.
Mediana przeżycia [lata] pacjentów z CLL według skali Rai i Binet [22, 26]



Zgodnie z oceną w skali GLCCSG 95% pacjentów z CLL o niskim ryzyku przeżywa 5 lat. Im bardziej obciążony ryzykiem pacjent, tym niższe odsetki 5-letnich przeżyć (Rysunek 3). [28, 29]

Rysunek 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z CLL według skali GCLLSG [28, 29]



W Polsce w latach 2000–2005 obserwowano nieznaczną poprawę rokowania odnośnie 5-letniego przeżycia u chorych z białaczką limfocytową (ICD-10: C91). Korzystne trendy dotyczyły zarówno populacji mężczyzn, jak i kobiet (Tabela 3). [30]

Tabela 3.
5-letnia przeżywalność pacjentów z białaczką limfocytową (C91) według KRN [30]

Lata	Mężczyźni	Kobiety
2000–2002	43,9%	49,1%
2003–2005	50,5%	54,4%

Na podstawie danych NFZ udostępnionych na potrzeby analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4351.2.2016 przeprowadzono analizę przeżycia pacjentów z rozpoznaniem CLL raportowanym jako rozpoznanie główne lub współistniejące. Analiza przeżycia przeprowadzona przez AOTMiT uwzględnia dane dotyczące 26 641 pacjentów z okresu od 2012 do 2015 roku, u których wykonano co najmniej jedno świadczenie związane z rozpoznaniem CLL (ICD C91.1). Krzywa przeżycia obejmuje wszystkich pacjentów leczonych w Polsce niezależnie od ciężkości choroby oraz linii leczenia (Rysunek 4). [31]

Rysunek 4.
Krzywa przeżycia pacjentów z CLL w Polsce (źródło rysunku: AWA AOTMiT nr OT.4351.2.2016 [31])



2.5.2. Czynniki rokownicze w CLL

W ostatnich latach zidentyfikowano szereg czynników prognostycznych, których obecność ma wpływ na rokowanie pacjenta oraz kliniczną heterogeniczność CLL. Do zidentyfikowanych czynników należą m.in. markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38) oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej genów IGHV i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych.

Do niedawna markery ZAP-70 i CD38 oceniano wspólnie z uwagi na domniemaną korelację między ekspresją ZAP-70 a wzrostem aktywności CD38. Ostatnie doniesienia wskazują jednak, że te zjawiska wydają się być niezależne. ZAP-70 (ang. *zeta associated protein*) to niereceptorowa białkowa kinaza tyrozynowa o masie 70 kDa, która reguluje transport jądrowo-cytoplazmatyczny. Ekspresja formy niezmutowanej ZAP-70 (tzw. ZAP+) u chorych na CLL koreluje z ich gorszym rokowaniem. Z kolei, CD38 występuje powszechnie w błonie komórek pochodzących z linii mieloidalnej, a jego ekspresja u chorych na CLL jest związana z krótszym czasem przeżycia całkowitego oraz gorszą odpowiedzią na leczenie. [32]

Stan mutacji genów kodujących zmienne części łańcuchów ciężkich (IGHV, ang. *immunoglobulin heavy chain variable region*) stanowi kolejny czynnik prognostyczny. Niezmutowany IGHV związany jest z agresywniejszą formą CLL, mniejszą podatnością na leczenie, a ponadto łączy się z większą liczbą aberracji cytogenetycznych. Chorzy ze zmutowaną postacią IGHV mają dłuższą medianę przeżycia i często nie wymagają leczenia przez długi okres czasu. [9, 32]

Wśród najczęstszych aberracji genetycznych u chorych z CLL występują delecje chromosomalne (delecja 6p, 11q, 13q czy 17p), zwiokrotnienie kopii chromosomu (trisomia 12), mutacje (TP53), czy rzadziej występujące – translokacje. Niektóre aberracje, takie jak del(11q) czy del(17p), mają potwierdzone znaczenie prognostyczne. [33]

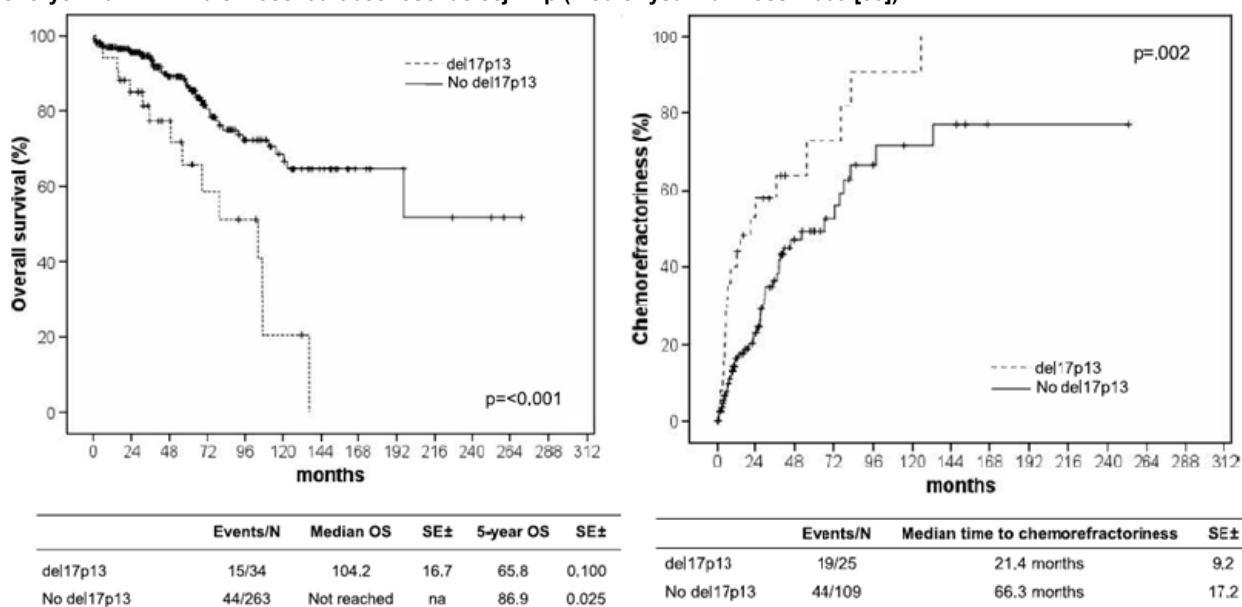
Delecję w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 11 (del(11q)) obserwuje się u 5–20% chorych na CLL. Najczęściej jest ona związana z wystąpieniem mutacji w genie ATM lub w sąsiadującym BIRC3. Mutacje w obrębie BIRC3 występują u 5% pacjentów w momencie diagnozy, natomiast u pacjentów wykazujących oporność na fludarabinę ten odsetek rośnie do 24%. Obecność mutacji dotyczących ATM wydaje się w większym stopniu odpowiadać za słabszą odpowiedź na leczenie I linii, co z kolei skraca przeżycie całkowite pacjenta i przeżycie wolne od progresji, aniżeli mutacje BIRC3. [34]

Szacuje się, że delecją krótkiego odcinka ramienia chromosomu 17 (del(17p)) dotkniętych jest 3–8% chorych na CLL w momencie diagnozy. U osób z oporną postacią CLL oraz uprzednio leczonych chemioterapią odsetek osób z del(17p) sięga 30%. Pacjenci z del(17p) nabytą w procesie leczenia cechują się krótszym przeżyciem całkowitym (1–1,5 roku), w porównaniu do pacjentów (4–5 lat), u których zidentyfikowano del(17p) na wczesnym etapie rozpoznania [34]. Ponadto, na krótkim ramieniu chromosomu 17 (17p) znajduje się m.in. gen TP53, który koduje białko supresorowe p53 odpowiadające za regulację podziału komórkowego. Utrata funkcjonalnego białka p53 prowadzi do deregulacji cyklu komórkowego, skutkując transformacją nowotworową i proliferacją komórek. U ponad 80% pacjentów z

del(17p) obserwuje się mutacje w obrębie genu TP53. Chorzy z mutacją TP53 lub del(17p) mają znacząco gorsze rokowanie (krótsze OS, PFS, słabsza odpowiedź na leczenie) niż chorzy nieobarczeni tymi aberracjami (Rysunek 5, Rysunek 6). [35] Mutacje w obrębie genu p53 powiązane są z brakiem odpowiedzi na terapię z użyciem czynników alkilujących lub analogów puryn. Często też (>75% przypadków) u pacjentów z delecją 17p obserwuje się mutację w obrębie drugiej kopii genu TP53. [9–13, 34]

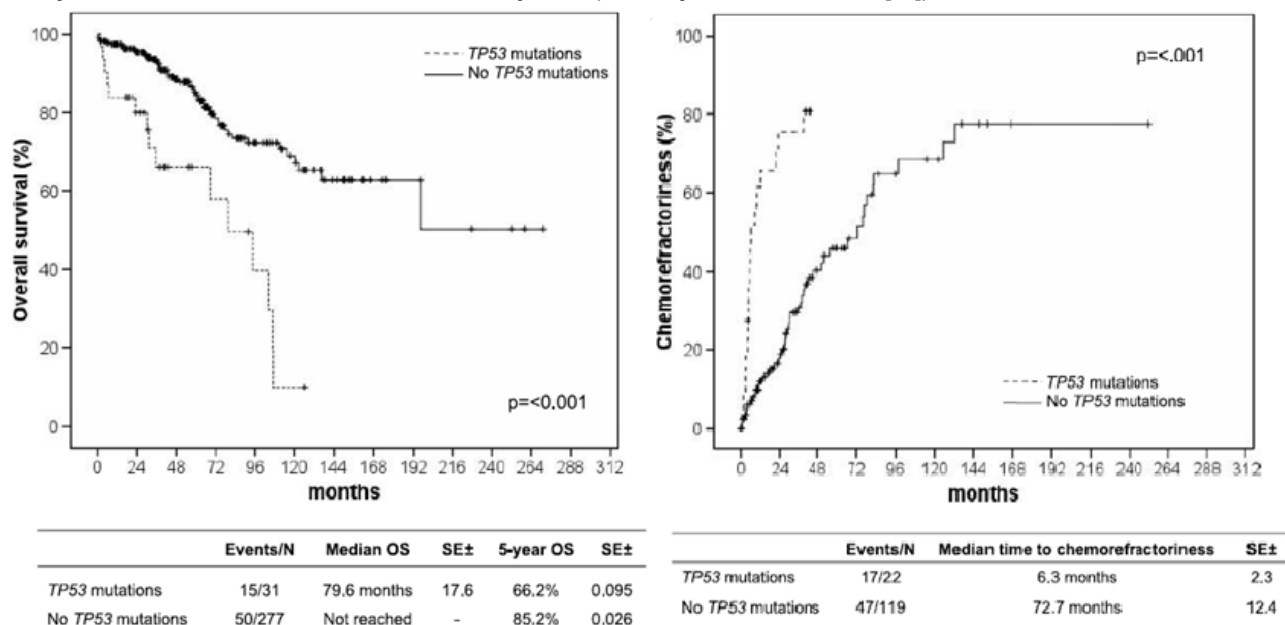
Spośród wspomnianych powyżej czynników ryzyka z klinicznego punktu widzenia największe znaczenie mają delecja 17p oraz mutacja TP53. Szczegółowa ocena wpływu powyższych aberracji cytogenetycznych została przeprowadzona w ramach wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach analizy problemu decyzyjnego [36].

Rysunek 5. Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności delecji 17p (źródło rysunku: Rossi 2009 [35])



Rysunek 6.

Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności mutacji TP53 (źródło rysunku: Rossi 2009 [35])



2.6. Leczenie

2.6.1. Kryteria rozpoczęcia leczenia

Decyzja o rozpoczęciu terapii CLL jest podejmowana w zależności od stopnia zaawansowania i formy choroby (iwCLL, Tabela 4) [8], jak i występujących objawów (PTOK) [9].

W przypadku nieaktywnej choroby o niskim ryzyku (Rai-0, Binet-A) pacjent pozostaje wyłącznie pod obserwacją (tzw. strategia „*watch and wait*”). Rozpoczęcie leczenia zaleca się chorym na CLL w stadium zaawansowanym (stopień C/III w klasyfikacji Binet/Rai), a także w przypadku choroby o niższym stopniu zaawansowania, ale w formie postępującej/objawowej (Tabela 4). [9]

Tabela 4. Rekomendacje iwCLL odnośnie rozpoczęcia leczenia u pacjentów CLL o różnym stopniu zaawansowania choroby [8]

Stopień zaawansowania choroby	Leczenie
Wg Rai – 0; Binet – A	Niewskazane (strategia „ <i>watch and wait</i> ”)
Wg Rai – I i II; Binet – B	Zalecane tylko w przypadku postępującej formy choroby
Wg Rai – III i IV; Binet – C	Wskazane
Aktywna / postępująca forma CLL	Wskazane
Nieaktywna / niepostępująca forma CLL	Niewskazane (strategia „ <i>watch and wait</i> ”)

Na podstawie wytycznych PTOK, opartych na kryteriach opracowanych przez iwCLL, rozpoczęcie leczenia jest rekomendowane u chorych z aktywną (objawową lub progresywną) formą CLL, u których występują:

1. postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości,
2. masywna (>6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia,
3. masywna (największy wymiar >10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia,
4. postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy <6 miesięcy; jeśli występuje jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej limfocytozie <30×10⁹/l, nie powinna być traktowana jako kryterium rozpoczęcia terapii,
5. autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość odporne na terapię kortykosteroidami i inne standardowe leczenie,
6. objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych):
 - a. gorączka (>38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji,
 - b. poty nocne utrzymujące się przez ≥1 miesiąc bez obecności infekcji,
 - c. chudnięcie, tj. utrata ≥10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy,
 - d. upośledzenie stanu ogólnego w stopniu >1 wg kryteriów ECOG. [9]

PTOK nie podaje liczby cytowanych objawów, które muszą być rozpoznane u pacjenta celem inicjacji leczenia, natomiast według kryteriów iwCLL, wystarczającym jest, że pacjent wykazuje jeden z powyższych objawów. [8, 9]

Przy wyborze opcji terapeutycznej należy uwzględnić wiek, stan ogólny chorego, ocenę stopnia zaawansowania CLL, ocenę chorób współistniejących według klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) lub Charlson'a (*Charlson Comorbidity Index, CCI*), jak i identyfikacji ewentualnych oporności i/ nietolerancji względem proponowanych schematów chemioterapii czy immunochemioterapii. [9]

Skuteczność większości stosowanych schematów chemioterapii nie została wystarczająco przebadana u chorych z CLL będących w podeszłym wieku, ze względu na stosunkowo niewielki odsetek osób starszych uczestniczących w badaniach klinicznych. Grupa GCLLSG podjęła się opracowania systemu stratyfikacyjnego umożliwiającego przypisanie optymalnego schematu leczenia dla starszych pacjentów w zależności od ich stanu ogólnego oraz zaawansowania choroby (Tabela 5). Rekomendacje oparto głównie na wynikach zebranych z badań klinicznych przeprowadzonych przez grupę GCLLSG. [37]

Tabela 5.
Rekomendacje leczenia starszych pacjentów w zależności od ich stanu fizycznego i zdrowotnego [37]

Stadium choroby	Cechy grupy	Leczenie
Pacjent w dobrym stanie ogólnym – Fit patient („Go go”)		
Nieleczona CLL	Starszy pacjent w bardzo dobrym stanie fizycznym i zdrowotnym, bez znaczących schorzeń współistniejących; intensywne leczenie, które może przynieść długotrwałą remisję	Schemat FCR
Nieleczona CLL (z nieaktywnym p53)		ALM
CLL w nawrocie		Schemat FCR, PCR, BR, R-CHOP, ALM
Pacjent w umiarkowanym stanie ogólnym – Unfit patient („Slow go”)		
Nieleczona CLL	Starsi pacjenci w średnim stanie fizycznym i zdrowotnym cierpiący na znaczące schorzenia współistniejące; mniej intensywne leczenie mające głównie na celu zapobieżenie progresji choroby	CLB, niska dawka F, niska dawka FC, B
Nieleczona CLL (z nieaktywnym p53)		ALM
CLL w nawrocie		Niska dawka F, niska dawka FC, B
Pacjent w złym stanie – Frail patient („No go”)		
Nieleczona i w nawrocie CLL	Starsi pacjenci w złym stanie fizycznym i zdrowotnym oraz z ciężkimi schorzeniami współistniejącymi; leczenie ma charakter paliatywny	BSC

B – bendamustyna; BR – bendamustyna i rytuksymab; ALM – alemtuzumab; CLB – chlorambucyl; F – fludarabina; FC – fludarabina i cyklofosfamid; FCR – fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab; PCR – pentostatyna, cyklofosfamid i rytuksymab; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; BSC – (ang. *best supportive care*) opieka paliatywna

2.6.2. Ocena nieprawidłowości genetycznych

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2013), ocena nieprawidłowości genetycznych, zwłaszcza w zakresie del17p (TP53), powinna być przeprowadzona za pomocą cytogenetycznej metody prążkowej lub analizy metodą FISH (*fluorescent in situ hybridization*) i powinna obejmować **wszystkich chorych rozpoczynających leczenie**. Pozostałe biomarkery rokownicze, w tym del13q14, del11q, trisomia chromosomu 12, stan hipermutacji IGHV, sekwencje IGHV 3-21 oraz ekspresja ZAP-70 i CD38, nie mają większego znaczenia praktycznego i tym samym ich ocena nie jest obligatoryjna. Podobnie nie są obecnie dostępne wystandaryzowane testy i metody oceny stanu mutacji genu TP53, dlatego parametr ten, choć wydaje się bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, nie jest rutynowo oceniany. [9]

2.6.3. Metody leczenia

Wobec pacjentów spełniających kryteria leczenia, możliwe jest zastosowanie następujących metod terapii:

- terapie celowane,
- chemioterapia (CTH),
- terapia przeciwciałami monoklonalnymi,
- immunochemioterapia (immuno-CTH),
- radioterapia (RTH),
- przeszczep komórek macierzystych.

Terapie celowane

Terapie celowane polegają na stosowaniu czynników specyficznym nakierowanych na komórki nowotworowe. Przykładem tego rodzaju terapii są leki będące inhibitorami receptorów limfocytów B (BCR, ang. *B-cell Antigen Receptor*):

- idelalizyb – jest inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolowej δ (PI3K δ); kinaza ta jest białkiem enzymatycznym w łańcuchu sygnałowym inicjowanym przez receptor limfocytów B, BCR (ang. *B-cell Antigen Receptor*); PI3K δ charakteryzuje się podwyższoną aktywnością w komórkach CLL, przyczyniając się do kierowania komórek CLL do szpiku i tkanek limfatycznych (*homing*), jak i ich przetrwania (*pro-survival*); idelalizyb blokując PI3K δ , zakłóca transmisję sygnału z BCR, indukując tzw. śmierć komórkową (apoptoza) w komórkach białaczkowych; działanie idelalizybu jest niezależne od obecności aberracji chromosomalnych, jak del(11q) i del(17p), czy statusu mutacyjnego IgVH; stosuje się go w skojarzeniu z rytuksymabem przez pierwsze kilka cykli, a następnie w monoterapii,
- ibrutynib – jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK); tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK; badania przedkliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B; stosuje się go w monoterapii. [7, 38, 39]

Chemioterapia

Chemioterapia przeprowadzana jest w cyklach kilkutygodniowych. Najczęściej podawanymi w jej ramach substancjami są:

- analogi puryn, jak fludarabina (najczęściej stosowana), pentostatyna i kladrybina,
- czynniki alkilujące, jak chlorambucyl, bendamustyna i cyklofosfamid; czynniki alkilujące często są podawane równocześnie z analogami puryn, kortykosteroidami czy przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymab),
- kortykosteroidy, jak prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon,
- inne: doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, etopozyd, cytarabina.

Leczenie chemioterapeutyczne może być przeprowadzane w postaci monoterapii lub w ramach terapii wielolekowej. Przy braku przeciwwskazań do stosowania, w monoterapii rekomendowane są chlorambucyl, fludarabina czy bendamustyna. Schematy wielolekowe opierają się na równoległym stosowaniu kilku chemioterapeutyków z różnych grup (np. fludarabina z cyklofosfamidem, kladrybina z cyklofosfamidem). Istnieje możliwość dodania do takich schematów przeciwciała monoklonalnego w ramach immunochemioterapii (opisanej poniżej). [9, 40]

Mechanizm leczenia chemioterapeutycznego opiera się na cytotoksycznym działaniu leków na komórki intensywnie dzielące się – komórki nowotworowe, ale też niestety zdrowe komórki układu krwiotwórczego, układu pokarmowego czy mieszków włosowych. Konsekwencją nierozróżniania

komórek zdrowych od nowotworowych jest szeroki zakres działań niepożądanych występujących u pacjenta. [7, 41]

Terapia przeciwciałami monoklonalnymi

Przeciwciała monoklonalne to przeciwciała wytwarzane metodami inżynierii molekularnej, stosowane jako leki do specyficznego rozpoznania i wiązania konkretnego antygeny, np. znajdującego się na białkach powierzchniowych komórek białaczki. Tak oznakowane komórki są skuteczniej identyfikowane, a następnie niszczone przez układ odpornościowy. Ze względu na antygen, który rozpoznają przeciwciała monoklonalne, można wyróżnić następujące grupy przeciwciał wykorzystywanych w leczeniu CLL:

- **CD-20** – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-20; do tej grupy należą
 - rytuksymab – chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało złożone z ludzkich sekwencji stałych IgG1 oraz łańcuchów lekkich i ciężkich mysich sekwencji zmiennych; rytuksymab indukuje śmierć komórek z ekspresją CD20 w wyniku mechanizmów apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórek), cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, jak i cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał,
 - obinutuzumab – rekombinowane, humanizowane przeciwciało glikozylowane typu II podklasy IgG1, którego fragment FcγRIII został zmodyfikowany w celu podniesienia powinowactwa immunoglobuliny do komórek efektorowych tj. komórki NK, makrofagi czy monocytów, co sprzyja procesom cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał,
 - ofatumumab – ludzkie przeciwciało podklasy IgG1, które po związaniu do antygeny CD20 prowadzi do lizy komórek na drodze cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, a także, poprzez rekrutację komórek NK, na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał,
- **CD-52** – czyli przeciwciała monoklonalne rozpoznające białko powierzchniowe CD-52; do tej grupy należy alemtuzumab, humanizowane przeciwciało podklasy IgG1 kappa, które zawiera regiony zmienne oraz stałe ludzkiego przeciwciała, a także regiony komplementarności ze szczurzego przeciwciała monoklonalnego IgG2a; alemtuzumab wiąże się do CD52 obecnego na powierzchni limfocytów T oraz B powodując ich cytolizę komórkową na drodze zależnej od przeciwciał i układu dopełniacza. [7, 42–45]

CD-20 jest białkiem występującym w błonie komórkowej limfocytów B w fazie dojrzewania, tzn. zanim nabędą zdolność sekrecji przeciwciał. Wiązanie się przeciwciał anti-CD20 do docelowego białka CD-20 skutkuje eliminacją B-komórek z ekspresją CD-20 poprzez stymulację procesów m.in. śmierci komórkowej (tzw. apoptozę), cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) czy cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (ang. *complement-dependent cytotoxicity*). [46]

Immunochemioterapia

Immunochemioterapia (immuno-CTH) jest przykładem leczenia skojarzonego, polegającego na powiązaniu odrębnych rodzajów metod terapeutycznych tj. chemioterapii z przeciwciałami monoklonalnymi. Badania kliniczne pokazują, że przeciwciała wykazują również znaczący efekt kliniczny w powiązaniu ze związkami chemicznymi, jak np. nukleozydy purynowe (np. fludarabina), względem przeżycia bez progresji, przeżycia całkowitego czy częstości całkowitych remisji. Przykładem immuno-CTH w leczeniu CLL jest schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). [47]

Radioterapia

Radioterapia nie jest często stosowaną metodą leczenia CLL. Sięga się po nią w szczególnych sytuacjach, np. w przypadku powiększonej śledziny, której rozmiar zaburza funkcjonowanie sąsiadujących organów, a także u pacjentów z bólem wynikającym z rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych w szpiku kostnym. Znajduje również zastosowanie w etapie wstępnym przed transplantacją komórek macierzystych. [7]

Przeszczep komórek macierzystych

Transplantacja komórek macierzystych może być przeprowadzona z wykorzystaniem komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej (tzw. *peripheral blood stem cell transplant*, PBSCT), bądź ze szpiku kostnego dawcy lub pacjenta, które pobrano przed rozpoczęciem leczenia (tzw. *bone marrow transplant*, BMT), aby odtworzyć tkankę szpikową. W zależności od źródła pochodzenia komórek, transplantację określa się jako allogeniczną (komórki od dawcy, allo-HSCT) bądź autologiczną (komórki pacjenta, auto-HSCT). W przypadku pacjentów starszych, powyżej 55 roku życia, rekomenduje się tzw. mini-transplantację (*mini-transplant*), czyli przeszczep o zmniejszonej intensywności (*reduced-intensity transplant*, RIC), gdzie wstępnie stosuje się chemioterapię i radioterapię w zmniejszonych dawkach, po czym dokonuje się allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych. Komórki te mają odbudować układ immunologiczny, który następnie będzie rozpoznawał komórki rakowe jako obce i eliminował je. [7]

Na obecną chwilę allo-HSCT jest jedyną terapią dającą szansę wyleczenia CLL. Terapia ta jest wskazana u młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, dlatego też jest możliwa do przeprowadzenia jedynie u około 10% chorych z CLL. [9, 26]

2.6.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Podstawowe i powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności terapii onkologicznej zestawiono poniżej (Tabela 6). Efektywność leczenia CLL w Polsce ocenia się według kryteriów opracowanych przez WHO/iwCLL, które zostały również przyjęte przez PTOK (Tabela 6). [8, 9]

Ponadto, nawrót choroby PTOK definiuje, jako rozpoznanie postępującej CLL w czasie 6 miesięcy po całkowitej bądź częściowej remisji. Jeśli do nawrotu choroby doszło przed upływem 12 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego wyboru, to kolejny cykl leczenia należy oprzeć na zmodyfikowanym podejściu. Jeśli nawrót miał miejsce po ponad 12 miesiącach, to można powtórzyć leczenie pierwszego wyboru. [9] Z kolei rekomendacje PTHiT PALG 2014 i wytyczne ESMO 2015 określają dłuższe ramy czasowe remisji, które determinują wybór kolejnej linii leczenia. Powtórzenie leczenia I linii jest zalecane w przypadkach, kiedy czas trwania remisji przekroczył 12–24 mies. dla schematów chemioterapeutycznych oraz 24–36 mies. dla immunochemioterapii. [40, 48] Z kolei PTOK i PTHiT PALG są zgodne, że oporna CLL cechuje się brakiem odpowiedzi na terapię bądź nawrotem choroby w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia mającego doprowadzić do remisji. [9, 40]

Tabela 6.
Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności leczenia CLL zdefiniowane przez iwCLL i PTOK [6, 8, 9, 49]

Pojęcia	Skrót	Definicja / Kryteria do spełnienia
Ogólna odpowiedź na leczenie/ Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate/</i> <i>objective response rate</i>)	ORR	Łączna częstość wystąpienia całkowitych i częściowych odpowiedzi: CR + PR
Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)	PFS	Czas od rozpoczęcia leczenia lub randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu ^a
Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)	OS	Czas od rozpoznania choroby, rozpoczęcia leczenia lub randomizacji do zgonu ^a
Definicje punktów końcowych opracowane dla CLL		
Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)	CR	Całkowita odpowiedź na leczenie charakteryzuje się spełnieniem <u>wszystkich</u> następujących kryteriów ocenionych 2 mies. po ukończeniu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej: ≤4,0 g/l; • Limfadenopatia i/lub spleno-/hepatomegalia: nieobecna; • Liczba granulocytów we krwi obwodowej: >1500 g/μl; • Liczba płytek we krwi obwodowej: >100 000/μl; • Hemoglobina: >11,0 g/dl; • Limfocyty w szpiku kostnym: <30% utkania, nietworzące grudek.
Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)	PR	Częściowa odpowiedź na leczenie charakteryzuje się spełnieniem <u>przynajmniej dwóch</u> kryteriów z poniższej listy obecnych przez >2 mies.: <ul style="list-style-type: none"> • Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej: spadek o ≥50%; • Limfadenopatia: spadek o ≥50%; • Splenomegalia: spadek o ≥50%; • Hepatomegalia: spadek o ≥50%; • Szp k kostny: 50% redukcja nacieku lub skupień B-limfocytów (ang. <i>B-lymphoid nodules</i>). <p>Oraz uzyskania <u>przynajmniej jednego</u> z poniższych wyn ków: <ul style="list-style-type: none"> • Liczba granulocytów we krwi obwodowej: >1500/μl; • Liczba płytek we krwi obwodowej: >100 000/μl lub wzrost o 50% względem wartości początkowej; • Hemoglobina: >11,0 g/dl lub wzrost o 50% względem wartości początkowej. </p>

Pojęcia	Skrót	Definicja / Kryteria do spełnienia
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)	PD	<p>Progresja choroby charakteryzuje się spełnieniem <u>przynajmniej jednego</u> z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej: wzrost o $\geq 50\%$ z liczbą B limfocytów $\geq 5000/\mu\text{l}$; • Limfadenopatia: wzrost o $\geq 50\%$; • Spleno-/hepatomegalia: wzrost o $\geq 50\%$ lub rozpoznanie <i>de novo</i> spleno-/hepatomegalii; • Wystąpienie transformacji Richter'a; • Wystąpienie cytopenii zależnej od CLL; w tym progresja cytopenii po zakończeniu leczenia udokumentowana w 3 mies. po terapii przez spadek o 20g/l w poziomie hemoglobiny lub liczby płytek krwi o $>50\%$ albo poniżej poziomu 100 000/μl.
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)	SD	Stabilizacja choroby definiowana jest jako brak objawów progresji choroby (PD) oraz nieuzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

a) Zastosowana w badaniu definicja punktu końcowego powinna zostać przedstawiona w protokole badania klinicznego.

2.6.5. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy dla leków oraz metod terapeutycznych stosowanych w terapii nowotworów uniwersalnie stosowanym środkiem pozwalającym na ocenę korzyści klinicznych badanych opcji terapeutycznych jest przeżycie całkowite (OS), definiowane jako okres od randomizacji aż do momentu zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny. OS uznaje się za podstawowy punkt końcowy z uwagi na jego istotność kliniczną, znaczenie dla pacjenta oraz możliwość łatwej i dokładnej identyfikacji daty zgonu pacjenta, co świadczy o dużej wiarygodności tego punktu oraz jego obiektywnym charakterze. Niestety punkt ten ma również swoje ograniczenia, do których zalicza się między innymi konieczność prowadzenia obserwacji aż do zgonu pacjenta (co wydłuża czas trwania badania) oraz możliwe obciążenie wyników końcowych wpływem innych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia tj. po nieskuteczności badanych interwencji. [49–51]

W związku z powyższym do oceny skuteczności klinicznej wykorzystuje się surogaty. Zidentyfikowane, możliwe do zastosowania surogaty powinny charakteryzować się obiektywnym prawdopodobieństwem przewidywania wartości klinicznej badanej terapii. W porównaniu do OS zastępcze punkty końcowe mogą wykazywać dodatkowe korzyści. Wśród nich wymienia się przede wszystkim możliwość skrócenia czasu, w którym nowa terapia będzie dostępna dla pacjentów. [49–51]

W przypadku indolentnych chorób układu limfatycznego (do których zalicza się CLL), mających długi naturalny przebieg oraz na ogół uważanych za nieuleczalne, leczenie pacjentów jest ukierunkowane na zmniejszenie objawów choroby, jak również na wydłużenie czasu wolnego od jej postępu. Biorąc pod uwagę znacznie rozłożony w czasie przebieg CLL, niezmiernie istotne staje się znalezienie punktów końcowych badania klinicznego wskazujących na dynamikę przebiegu choroby. W tym przypadku ukazanie zależności pomiędzy zastępczymi punktami końcowymi badania klinicznego a OS staje się zagadnieniem kluczowym. [52–54]

W onkologicznych i hematologicznych badaniach nad chorobami układu limfatycznego za najczęściej stosowane zastępcze punkty końcowe uważa się te związane z progresją choroby – PFS definiowany

jako czas przeżycia od randomizacji do progresji choroby lub zgonu pacjenta lub TTP definiowany jako okres od randomizacji do obiektywnej progresji nowotworu, bez uwzględnienia zgonu pacjenta. Ponadto do oceny potencjału przeciwnowotworowego leków cytotoksycznych stosuje się wskaźniki związane z odpowiedzią na leczenie (Tabela 6). Mając na celu potwierdzenie zasadności stosowania PFS/TTP czy też wskaźników odpowiedzi na leczenie poszukiwano przeglądów systematycznych określających zależności pomiędzy surogatami a wydłużeniem OS w badaniach nad CLL. [49, 50, 55]

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedną publikację (Beauchemin 2015) dotyczącą analizy korelacji pomiędzy surogatami – przeżyciem wolnym od progresji (PFS) oraz czasem do progresji choroby (TTP) – a przeżyciem całkowitym (OS) u pacjentów z CLL (Tabela 7). W odnalezionym przeglądzie systematycznym kryteria włączenia do analizy obejmowały badania randomizowane lub nierandomizowane, w których udział pacjentów z CLL był nie mniejszy niż 80%, o ile badania zawierały dane dotyczące zarówno mediany PFS lub TTP, jak i mediany OS. Wykluczano prace ukierunkowane na ocenę terapeutycznej wartości interwencji chirurgicznych, radioterapii i allo-HSCT bez terapii kondycjonującej. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 23 badania (6 RCT, 17 nRCT) oceniające łącznie 27 ramion interwencji, spośród których 10 prac dotyczyło I linii leczenia, a 17 badań obejmowało chorych uprzednio leczonych (\geq II linia leczenia). Z uwagi na heterogeniczność znacznego stopnia pomiędzy badaniami w zakresie definicji raportowanych punktów końcowych włączonych do analizy badaniach, dane dla PFS i TTP analizowano łącznie (jako PFS/TTP). [56, 57]

Wykazano, że mediana PFS/TTP jest silnie skorelowana z medianą OS. Istotna statystycznie korelacja między medianą PFS/TTP a medianą OS została zaobserwowana w II i kolejnych liniach leczenia, nie odnotowano jej natomiast w przypadku I linii leczenia (należy zauważyć, że dla I linii leczenia włączono prawie o połowę mniej badań klinicznych). Silna korelacja między medianą PFS/TTP i medianą OS w kontekście CLL wzmacnia hipotezę, że PFS/TTP może być adekwatnym i możliwym do zastosowania zastępczym punktem końcowym dla OS w kontekście tego typu nowotworu. Ustalenia te stanowią silny sygnał wspierający wykorzystanie PFS/TTP w procesie uznawania skuteczności klinicznej nowych leków w terapii CLL. [56, 57]

Tabela 7.
Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS/TTP jako surogatów [56, 57]

Badanie	Cel analizy	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	Wyniki przeszukania	Główne wnioski
Beauchemin 2015 [57], Beauchemin 2012 (abstrakt konferencyjny) [56]	Ocena korelacji pomiędzy medianą PFS/TTP jako surogatem, a medianą OS, jako istotnym klinicznie punktem końcowym u pacjentów z CLL.	Medline (1950–2011), Embase (1980–2011), wszystkie bazy przeglądów EMB oraz Current Contents (1993–2011)	PFS/TTP, OS	23 badania (min. 30, max. 724, średnio 118 pacjentów) w tym: • 6 RCT, • 17 nRCT.	Mediana PFS/TTP jest skorelowana z medianą OS ($r = 0,813$; $p \leq 0,001$).

PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite, TTP – czas do progresji choroby

3. INTERWENCJA OCENIANA

Na stronie EMA podano informacje, że IDL jest na liście leków poddanych dodatkowemu monitoringowi. Zgodnie z treścią komunikatu agencji EMA z dnia 11 i 18 marca 2016 roku wszystkim pacjentom przyjmującym IDL zaleca się antybiotykoterapię w celu zapobiegania wystąpienia infekcji płuc (zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jiroveci*). Pacjenci ci powinni być monitorowani pod kątem występowania infekcji oraz powinni mieć przeprowadzane regularne badania krwi, w szczególności oznaczana powinna być ilość białych krwinek, ponieważ ich niski poziom zwiększa ryzyko wystąpienia u nich infekcji. Autorzy komunikatu zaznaczają, że leczenie z zastosowaniem IDL nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z uogólnionym zakażeniem. Dodatkowo IDL nie powinien być stosowany u pacjentów z CLL z del17p lub mutacją TP53 w I linii leczenia, a u pacjentów obecnie stosujących już lek w takim wskazaniu zasadność jego przyjmowania powinna być rozważona przez lekarza. Dozwolone jest natomiast dalsze stosowanie IDL w skojarzeniu z RTX u pacjentów z CLL uprzednio leczonych lub jego stosowanie w monoterapii pacjentów z chłoniakiem grudkowym opornych na co najmniej 2 uprzednie linie leczenia. [58, 59]

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX47. [60]

Mechanizm działania

Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytolu p110δ (PI3Kδ), która wykazuje nadaktywność w B-komórkowych nowotworach złośliwych i ma podstawowe znaczenie dla wielu szlaków sygnalizacyjnych, które kierują proliferacją, przeżyciem, umiejscowieniem i retencją komórek nowotworowych w tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. Idelalizyb jest wybiórczym inhibitorem wiązania adenozyno-5'-trifosforanu (ATP) z domeną katalityczną PI3Kδ, prowadząc do zahamowania fosforylacji fosfatydyloinozytolu, kluczowego lipidowego wtórnego przekaźnika i zapobieżenia fosforylacji Akt (kinazy białkowej B) [60].

Idelalizyb indukuje apoptozę i hamuje proliferację w liniach komórkowych pochodzących ze złośliwych komórek B i w pierwotnych komórkach nowotworowych. Idelalizyb poprzez zahamowanie przekazywania sygnałów przez receptory chemokin CXCR4 i CXCR5, indukowane odpowiednio przez CXCL12 i CXCL13, hamuje osadzanie i retencję złośliwych komórek B w mikrośrodku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. [60]

Postać farmaceutyczna

Owalna tabletki powlekana zawierająca 100 mg (pomarańczowa tabletki) lub 150 mg (różowa tabletki) idelalizybu z wytłoczonym oznakowaniem „GSI” na jednej stronie i wielkością dawki (100 lub 150) na drugiej stronie. [60]

Wskazania do stosowania

Produkt Zydelig® jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):

- którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub
- jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii. [60]

Produkt Zydelig® jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular Lymphoma*, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. [60]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka produktu Zydelig® to 150 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. [60]

Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Zydelig® i upłynęło mniej niż 6 godzin od zwykłej pory przyjmowania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i powrócić do prawidłowego schematu dawkowania. Jeśli pacjent pominął dawkę i upłynęło więcej niż 6 godzin, nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do zwykłego schematu dawkowania. [60]

Pacjentów należy poinformować, aby połykali tabletkę w całości. Tabletki powlekanej nie należy żuć ani rozgniatać. Tabletkę powlekaną można przyjmować z pożywieniem lub bez pożywienia. [60]

Leczenia produktem Zydelig® nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne przeciw *Pneumocystis jirovecii*. Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego. Należy przeprowadzać regularne kliniczne i laboratoryjne badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii. U wszystkich pacjentów należy monitorować morfologię krwi co najmniej raz na 2 tyg. w ciągu pierwszych 6 mies. leczenia idelalazybem i co najmniej raz na tydzień u pacjentów z ANC poniżej 1000 na mm³. Należy monitorować aktywność AlAT, AspAT i stężenie całkowitej bilirubiny u wszystkich pacjentów co 2 tyg. w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia, a następnie zgodnie ze wskazaniem klinicznym. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc należy przerwać stosowanie idelalazybu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Zydelig® z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania idelalazybu z substratami CYP3A powodującymi ciężkie i/lub zagrażające życiu działania niepożądane. Zalecane jest wzmożone monitorowanie działań niepożądanych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i ostrożność w przypadku podawania produktu Zydelig® w tej grupie pacjentów oraz u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby. Kobiety w

wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania idelalizybu i przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia. [60]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku:

- rdzenia tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza (E463), kroskarmeloza sodowa, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian,
- otoczki: alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553B), żółcień pomarańczowa FCF (E110) w tabletkce 100 mg lub żelaza tlenek czerwony (E172) w tabletkce 150 mg. [60]

Zdarzenia niepożądane

Ocena zdarzeń niepożądanych jest oparta na jednym badaniu fazy 3 i siedmiu badaniach fazy 1 i 2. [60]

Tabela 8 zawiera najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia idelalizybem w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20. [60]

Tabela 8.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem idelalizybu wg skali CTCAE [60]

Stopień nasilenia objawu	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Dowolny stopień	Zakażenia, neutropenia, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka ^a , gorączka, zwiększone stężenie trójglicerydów	Zapalenie płuc
≥3. stopień	Zakażenia, neutropenia, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz	Zapalenie płuc, wysypka ^a , gorączka, zwiększone stężenie trójglicerydów

a) Obejmuje zalecaną terminologię: złuszczone zapalenie skóry, wysypkę polekową, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę grudkową, swędzącą wysypkę i wysypkę złuszczącą.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Zydelig® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 18 września 2014 roku na podstawie pozwolenia nr EU/1/14/938/001 przyznanego podmiotowi odpowiedzialnemu Gilead Sciences International Ltd (Cambridge, Wielka Brytania), jak i znajduje się w Urzędowym Wykazie Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 6 kwietnia 2016 roku. [60–62]

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Zydelig® nie jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. [63]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 9.
Preparaty idelalizybu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [62]

Preparat	Wytwórca
Zydelig	Gilead Sciences Ltd.

Status leku sierocego

Substancji czynnej idelalizybu w analizowanym wskazaniu można przypisać status leku sierocego. Substancja ta jest bowiem przeznaczona dla wąskiej grupy pacjentów, którzy obecnie nie otrzymują skutecznego leczenia (szczegółowe dane zamieszczono w analizie klinicznej [64] oraz analizie problemu decyzyjnego [36]). Wnioskowane wskazanie, zgodnie z kryteriami przyjmowanymi na obszarze Unii Europejskiej, należy do chorób rzadkich [65]. Należy podkreślić, że zdaniem ekspertów, w przypadku pacjentów z delecją 17p chemioimmunoterapia z zasady jest mniej skuteczna, a jej efekty są krótkotrwałe. Bardziej skuteczną terapią, z punktu widzenia konsultantów, dla pacjentów z delecją 17p i przeciwwskazaniem do chemioimmunoterapii może być terapia z użyciem idelalizybu z rytuksymabem [36]

4. KOMPARATORY

Komparatory w niniejszej analizie stanowią:

- bendamustyna +/- rytuksymab,
- chlorambucyl +/- rytuksymab,
- schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab.

Uzasadnienie

Wskazanie komparatorów dla ocenianej interwencji (idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem) oparto o aktualne wytyczne leczenia CLL oraz sytuację refundacyjną w Polsce. Wybór optymalnego schematu leczenia CLL jest utrudniony ze względu na dużą różnorodność cech pacjentów oraz dostępność różnych schematów leczenia. Pacjentom z CLL terapię dobiera się w zależności od ich wieku, chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych i obecności przeciwwskazań do terapii, uwzględniając skuteczność i toksyczność dostępnych opcji terapeutycznych.

W wytycznych leczenia CLL zwrócono uwagę na fakt, że pacjenci z obecnością delekcji 17p/mutacji TP53 trudniej odpowiadają na dotychczas stosowane leczenie zawierające analogi puryn i czynniki alkilujące, co z kolei wpływa na ich gorsze rokowanie. Potwierdzają to także wyniki wstępnej analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach analizy problemu decyzyjnego [36]. W związku z powyższym większość najnowszych wytycznych leczenia CLL (NCCN 2016, ESMO 2015, BCSH 2015, DGHO 2014, AHS 2015, PTHiT PALG 2014, NICE 2015) zaleca, by w terapii pacjentów ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i /lub mutacji TP53 **stosować leki z grupy inhibitorów receptora komórek B (BCR) – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem (analizowana interwencja) lub ibrutinib, nierefundowane obecnie w Polsce**. Następnie u chorych w stanie remisji, którzy spełniają odpowiednie kryteria, można przeprowadzić allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (**allo-HSCT**). Przeszczep jest zatem kolejnym etapem po zastosowaniu ocenianej interwencji, zatem został wykluczony jako komparator dla idelalizybu skojarzonego z rytuksymabem. Należy też pamiętać, że allo-HSCT jest przeprowadzane tylko u młodszych chorych w dobrym stanie ogólnym, dla których odnaleziony zostanie odpowiedni dawca, przez co grupa tych pacjentów jest bardzo nieliczna (kilka osób/rok). Ponadto najnowsze europejskie wytyczne ESMO 2015 zalecają także pacjentom terapię z wykorzystaniem **antagonistów BCL 2** w ramach badań klinicznych. Aktualnie zarejestrowany jest jeden lek będący antagonistą BCL 2 (wenetolaks), jednak nie jest on objęty refundacją, przez co nie jest komparatorem dla idelalizybu. Ponadto wenetolaks obejmuje populację inną niż docelowa – chorych po niepowodzeniu leków z grupy BCR lub chorych niekwalifikujących się do terapii nimi.

Inną opcją zalecaną przez wytyczne są schematy oparte o **alemtuzumab (m.in. w skojarzeniu z fludarabiną lub kortykosteroidami)**, który jednakże nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że alemtuzumab zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 jest lekiem powodującym liczne i ciężkie powikłania infekcyjne, a jego stosowanie należy ograniczyć tylko

do chorych wysokiego ryzyka. Większość osób z CLL jest w zaawansowanym wieku i cierpi jeszcze na inne schorzenia niż CLL, przez co alemtuzumab może być stosowany tylko w wąskiej grupie chorych.

Część wytycznych wskazuje także na możliwość zastosowania **wysokich dawek kortykosteroidów (najczęściej metyloprednizolonu) skojarzonych z rytuksymabem**. Jest to terapia obecnie refundowana w Polsce, którą w związku z tym wybrano jako komparator dla ocenianej interwencji.

Jak wspomniano powyżej, metyloprednizolon w wysokich dawkach stosowany wraz z rytuksymabem pojawia się w wytycznych praktyki klinicznej jako możliwa do zastosowania opcja terapeutyczna dla chorych z obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, jednakże dla takiego schematu stosowanego w tej populacji chorych jest bardzo mało dowodów i danych klinicznych. Dlatego eksperci wskazują, że w pewnych sytuacjach klinicznych stosuje się opcje terapeutyczne uznawane za mniej skuteczne w populacji pacjentów z CLL z obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, takie jak:

- **schemat zawierający fludarabinę**: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- **schematy zawierające bendamustynę** w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem,
- **schematy zawierające chlorambucyl** w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem lub obinutuzumabem,
- **monoterapia rytuksymabem**.

Należy mieć na uwadze, że przeprowadzone analizy HTA powinny odpowiadać warunkom polskim. Spośród substancji wymienionych powyżej brak finansowania ze środków publicznych w Polsce obejmuje obinutuzumab i ofatumumab. Zatem schematy leczenia uwzględniające te substancje zostały wykluczone jako potencjalne komparatory dla idelalizybu. Z kolei monoterapia rytuksymabem jest opcją niezarejestrowaną w Polsce (rytuksymab w terapii CLL jest zarejestrowany w skojarzeniu z chemioterapią), w związku z czym nie stanowi komparatora w warunkach polskich.

5. EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNA IDELALIZYBU

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo idelalizybu (Zydelig®) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia CLL. Ponadto, w ramach analizy dokonano oceny skuteczności aktualnie najczęściej stosowanego leczenia CLL u chorych z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Do oceny efektywności idelalizybu włączono 1 badanie kliniczne (Furman 2014 [66]) stanowiące wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną przeprowadzoną w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMiT), której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa IDL w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w porównaniu z PLC+RTX u chorych uprzednio leczonych z powodu CLL (≥II linia). Na podstawie wyników stwierdzono, że idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest skuteczną i bezpieczną terapią dla pacjentów ze szczególnie źle rokującą przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53. Badania Furman 2014 opisane zostało w wielu doniesieniach naukowych, z których w niniejszej analizie zastosowano również wyniki zaprezentowane w doniesieniu Sharman 2014 [67], w którym zaprezentowane zostały wykresy krzywych przeżycia.

Zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 zastosowanie IDL+RTX w porównaniu z RTX przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie IDL+RTX w porównaniu z RTX pozwoliło także uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie u znacznie wyższego odsetka chorych, a odsetek chorych leczonych IDL+RTX, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie był wręcz wyższy w subpopulacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w porównaniu do populacji ogólnej (82% vs 77%).

Dostępność dowodów naukowych dla terapii stosowanych standardowo w CLL jest bardzo zróżnicowana, od dość licznych dowodów dla terapii FCR, a także terapii zawierających chlorambucyl lub bendamustynę, do bardzo ograniczonej dla terapii zawierającej wysokodawkowy metyloprednizolon. Zróżnicowana jest również wiarygodność dowodów naukowych. Badania z randomizacją dotyczą przede wszystkim terapii I liniowej, podczas gdy dane na temat skuteczności schematów w II linii pochodzą z badań obserwacyjnych, często na mniejszych liczebnie próbach. Ograniczone są również dane dla populacji z del(17p)/mTP53.

Przeprowadzone analizy dla komparatorów wskazują, że żaden z nich nie posiada udowodnionej skuteczności w terapii CLL z obecnością del(17p)/mTP53. W znacznej większości badań dla komparatorów populacja pacjentów była zdecydowanie mniej obciążona niż populacja z badania dla IDL+RTX, zarówno pod względem wieku chorych jak i przebytych wcześniej linii leczenia. Mimo to wyniki uzyskane w grupie IDL+RTX były najlepsze – uzyskano najwyższe odsetki odpowiedzi na leczenie, a także najdłuższy czas trwania wolnego od progresji choroby. Spośród komparatorów

większość cechowała się bardzo niską skutecznością w porównaniu z IDL+RTX. Stosunkowo najmniejsze różnice odnotowano względem schematu HDMP+RTX, zarówno odnośnie do odpowiedzi na leczenie jak i przeżycia wolnego od progresji choroby, aczkolwiek dane dla tego schematu pochodzą jedynie z dwóch bardzo małych badań o niskiej wiarygodności metodycznej.

Co istotne, terapia IDL+RTX wykazała podobną skuteczność niezależnie od obecności del(17p)/mTP53, podczas gdy w przypadku zdecydowanej większości komparatorów (schematy BEND +/- RTX, CLB +/- RTX, FCR) obecność tego rodzaju zaburzeń genetycznych była związana z gorszą skutecznością. Potwierdzają to zdecydowanie niższe odpowiedzi na leczenie, jak również krótszy czas wolny od progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego pacjentów z del(17p)/mTP53 w porównaniu z populacją ogólną. Z kolei dane dla terapii HDMP+RTX są niejednoznaczne, przy czym wyniki uzyskane na niewielkiej liczebnie grupie pacjentów leczonych tym schematem są gorsze niż dla chorych leczonych IDL+RTX, którzy cechowali się jednocześnie znacznie gorszym wyjściowo rokowaniem.

Terapia IDL+RTX ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dodanie IDL do terapii RTX nie spowodowało znamienego statystycznie zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem oraz SAE ogółem w porównaniu z terapią obejmującą stosowanie RTX oraz PLC.

6. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ DLA IDL W POLSCE

W analizie wpływu na budżet płatnika przeprowadzonej dla idelalizybu dokonano oszacowania wielkości populacji docelowej [3]. W pierwszej kolejności w oparciu o dane NFZ ustalono liczbę pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego. W kolejnym kroku wyodrębniono pacjentów dorosłych, następnie w oparciu o dane epidemiologiczne ustalono odsetek pacjentów stosujących co najmniej drugą linię leczenia. Finalnym krokiem było wyodrębnienie spośród pacjentów z CLL stosujących co najmniej drugą linię leczenia wyodrębniono pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Poniżej przedstawiono podsumowanie sposobu szacowania liczebności populacji docelowej (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczba nowych rozpoznań CLL/rok

Parametr	Wartość	Liczba pacjentów	Źródło danych
Liczba pacjentów z CLL otrzymujących \geq I linię leczenia	-	3 308	Średnia danych NFZ z lat 2012-2015 (AWA Ibrutinib [68])
Pacjenci dorośli	91%	3 001	Prognoza danych z KRN [69] na lata 2017–2019
Pacjenci z CLL otrzymujący \geq II linię leczenia wśród pacjentów leczonych z CLL	63%	1 894	Rossi 2009 [70]
Pacjenci, u których przeprowadzono testy genetyczne	78%	1 477	Canta 2016 [71]
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53	40%	588	Hus 2013 [72], Gonzalez 2011 [73]

Ze względu na fakt, iż idelalizyb wydłuża przeżycie całkowite u pacjentów z populacji docelowej, liczba pacjentów stosujących idelalizyb w kolejnych latach będzie systematycznie rosła (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebność populacji docelowej leczonej idelalizybem w danym roku analizowanego horyzontu czasowego

	2017	2018	2019
Populacja	■	■	■

7. OCENA RYZYKA PROJEKTU

Sklonność do podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych idelalizybu w leczeniu pacjentów z CLL koreluje z rodzajami i zakresem ryzyka wynikającego z niepewności oszacowań dla kluczowych parametrów z raportu HTA oraz innych czynników ryzyka.

7.1. Ryzyko związane z liczebnością populacji leczonej idelalizybem

Główne ryzyko w przypadku objęcia idelalizybu finansowaniem ze środków publicznych związane jest z nieutrzymaniem dyscypliny budżetowej przez regulatora. Wynika ono z niepewności oszacowań liczebności populacji leczonej z zastosowaniem idelalizybu w kolejnych latach. Ryzyko to zostało zredukowane poprzez opracowanie precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (Tabela 12). Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, prognozowana liczba pacjentów leczonych idelalizybem w ramach programu lekowego w latach 2017–2019 wyniesie 294, 683 i 716 osób odpowiednio. Wskazane liczby pacjentów w kolejnych latach obejmują również pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w latach wcześniejszych. Nieprzewidziany wzrost liczby leczonych pacjentów powyżej szacowanych wartości skutkowałby wzrostem wydatków ze środków publicznych.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego

Program lekowy	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej, obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008 (IWCLL), wiek chorego: ≥ 18 lat, brak przeciwwskazań wynikających z charakterystyki produktu leczniczego, przynajmniej jedna wcześniejsza linia terapii CLL, obecność delekcji 17p i/lub mutacji TP53, stan ogólny sprawności: 0–2 wg ECOG/WHO. <p>Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub kamienie piersią, transformacja CLL w agresywną postać chłoniaka (zespół Richtera), wystąpienie progresji choroby w trakcie terapii (zgodnie ze zmodyfikowanymi zaleceniami IWCLL wzrost limfocytozy bez innych objawów progresji choroby nie jest klasyfikowany jako progresja choroby w przypadku leczenia inh bitorami BCR), pojawienie się objawów toksyczności lub nadwrażliwości na terapię, które wymagają całkowitego jej zaprzestania i nie pozwalają na modyfikację dawki / czasowe wstrzymanie terapii (w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego), u pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalizybu aż do ustąpienia zakażenia; w przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalizybu przewyższają zagrożenia, należy rozważyć wyprzedzające leczenie CMV, rezygnacja pacjenta.

7.2. Ryzyko związane z efektywnością kliniczną idelalizybu

Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, że idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem jest skuteczną i bezpieczną terapią dla pacjentów ze szczególnie źle rokującą przewlekłą białaczką

limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53. Zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 zastosowanie IDL+RTX w porównaniu z RTX przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie IDL+RTX w porównaniu z RTX pozwoliło także uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie u znacznie wyższego odsetka chorych, a odsetek chorych leczonych IDL+RTX, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie był wręcz wyższy w subpopulacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w porównaniu do populacji ogólnej (82% vs 77%).

Terapia IDL+RTX ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Dodanie IDL do terapii RTX nie spowodowało znamiennego statystycznie zwiększenia ryzyka występowania AE ogółem oraz SAE ogółem w porównaniu z terapią obejmującą stosowanie RTX.

Najważniejszym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak porównania bezpośredniego idelalazybu z uwzględnionymi w analizie komparatorami. Dostępne dowody naukowe pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego bez dostosowania, które charakteryzuje się dużą niepewnością. Dodatkowo uwzględnione w analizie badania charakteryzowały się wysoką heterogenicznością odnośnie do populacji włączonej do badań. Populacja ujęta w badaniu dla IDL+RTX była populacją pacjentów w gorszym stanie zdrowia i bardziej przeleczonych, a mimo obecności tych czynników zakłócających, terapia okazała się być lepsza niż aktualna praktyka kliniczna. Włączenie zróżnicowanych badań do analizy klinicznej było podejściem konserwatywnym i nie uniemożliwiło dokonania porównania analizowanych terapii, ponieważ skuteczność IDL wykazana w populacji pacjentów w złym stanie zdrowia pozwala uznać, że lek będzie nie mniej skuteczny wśród chorych w lepszym stanie ogólnym oraz o krótszej historii leczenia CLL.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, należy uznać, że ryzyko związane z efektywnością idelalazybu w porównaniu do uwzględnionych komparatorów nie jest duże, pomimo ograniczeń w dostępności danych oraz wynikających z nich ograniczeń przeprowadzonej analizy klinicznej.

8. PROPOZYCJA CENY IDELALIZYBU

8.1. Wstęp

Ocena ekonomiczna, w tym ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego. [74]

Wyznaczone w analizie ekonomicznej wartości współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich nie dostarczają w tym przypadku informacji pozwalających podjąć decyzję dotyczącą finansowania danej technologii lekowej ze środków publicznych. Cena większości leków sierocych jest funkcją liczby leczonych chorych, stąd, w przypadku technologii stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych kluczowe znaczenie mają argumenty przedstawione w uzasadnieniu ceny. [74]

Obecnie w Polsce dostęp do terapii pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p jest bardzo ograniczony. Ze względu na niewystarczający zakres diagnostyki w kierunku wykrywania delecji 17p oraz brak refundowanych w Polsce skutecznych metod leczenia CLL populacja ta stanowi, zdaniem ekspertów, obszar niezaspokojonej potrzeby medycznej [36].

Według konsultantów wśród schematów zalecanych w terapii CLL wyróżnia się: rytuksymab z cyklofosfamidem i fludarabiną (FCR), chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, bendamustynę w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem, metyloprednizolon z rytuksymabem, oraz alemtuzumab. Zdaniem ekspertów, w przypadku pacjentów z delecją 17p chemioimmunoterapia z zasady jest mniej skuteczna, a jej efekty są krótkotrwałe. Bardziej skuteczną terapią, z punktu widzenia konsultantów, dla pacjentów z delecją 17p i przeciwwskazaniem do chemioimmunoterapii może być terapia z użyciem idelalizybu z rytuksymabem. [36]

Ze względu na fakt, że wielkość populacji docelowej sytuuje analizowany stan kliniczny jako chorobę rzadką, należy oczekiwać, że wielkość sprzedaży nie będzie wysoka. W związku z powyższym cena nowej technologii lekowej powinna zostać ustalona na poziomie umożliwiającym uzyskanie zwrotu z inwestycji poniesionej w fazie badawczo-rozwojowej (ang. *return on investment*, ROI). [74]

Metodą ustalania ceny produktu leczniczego przy uwzględnieniu jego wartości klinicznej i terapeutycznej jest *value based pricing* (VBP), czyli wycena w oparciu o wartość produktu. VBP odpowiada na pytanie, czy dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania danego produktu farmaceutycznego warte są dodatkowych kosztów ponoszonych na technologię innowacyjną w porównaniu do opcjonalnych sposobów postępowania. Istotna jest przy tym ocena wartości klinicznej z miarami rozrzutu i innymi czynnikami wpływającymi na niepewność oszacowań (skuteczność, bezpieczeństwo, jakość życia itd.), ale również wartość postrzegana przez lekarzy, pacjentów i decydentów, która w dużej mierze koresponduje z wartością kliniczną, ale zależy też od specyfiki

sytuacji klinicznej (rodzaj wskazania, możliwości terapeutyczne, zainteresowanie środowiska lub społeczeństwa problemem zdrowotnym itd.). [74]

Kluczowymi elementami VBP jest wybór odpowiedniej opcji do porównania oraz określenie wartości produktu (za pomocą odpowiednich mierników). VBP można zastosować w każdej sytuacji, kiedy istnieje komparator, czyli *co najmniej jedna technologia o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu*. W przypadku ustalania ceny dla pierwszej technologii o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu, komparatorem może być leczenie zachowawcze lub dotychczasowa praktyka kliniczna. Dla leków oryginalnych, które można uznać za innowacje (terapeutyczne lub farmakologiczne), komparatorem będzie lek z tej samej grupy terapeutycznej, o ile spełnia zasadę, że w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. [74] Należy podkreślić, że zdaniem ekspertów, w przypadku pacjentów z delecją 17p chemioimmunoterapia z zasady jest mniej skuteczna, a jej efekty są krótkotrwałe. Bardziej skuteczną terapią, z punktu widzenia konsultantów, dla pacjentów z delecją 17p i przeciwwskazaniem do chemioimmunoterapii może być terapia z użyciem idelalizybu z rytuksymabem [36]. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż inne dostępne, finansowane ze środków publicznych i stosowane obecnie schematy leczenia pacjentów z analizowanej populacji docelowej nie przynoszą satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych. [64]

Kierunki przyjęte na rzecz uzasadnienia ceny idelalizybu obejmują:

- analizę cen produktu leczniczego Zydelig® w wybranych krajach europejskich w odniesieniu do proponowanej ceny w Polsce,
- analizę wydatków podmiotu odpowiedzialnego na R&D w kontekście zwrotu kosztów z inwestycji (ROI),
- analizę aktywności biznesowej podmiotu odpowiedzialnego w Polsce i na świecie,
- porównanie kosztów substancji czynnych stosowanych w leczeniu pacjentów w ramach obowiązujących obecnie programów lekowych dotyczących leczenia innych rodzajów białaczek oraz kosztów idelalizybu stosowanego w leczeniu analizowanej populacji pacjentów.

8.2. Cena idelalizybu w Polsce i innych krajach

Na potrzeby opracowania przeanalizowano ceny zbytu netto produktu leczniczego Zydelig® funkcjonujące w innych krajach oraz zaproponowaną cenę w Polsce. Informacje te otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego.



Tabela 13.
Proponowana cena produktu idealizyb w Polsce

Tabela 14.
Status refundacyjny oraz cena zbytu netto produktu leczniczego Zydelig® w wybranych krajach

Kraj	Status refundacyjny	Cena netto netto	Cena zbytu netto [zł]

Kraj	Status refundacyjny	Cena netto netto	Cena zbytu netto [zł]

8.3. Aktywność biznesowa oraz wydatki podmiotu odpowiedzialnego na R&D

[Redacted]

[Redacted]

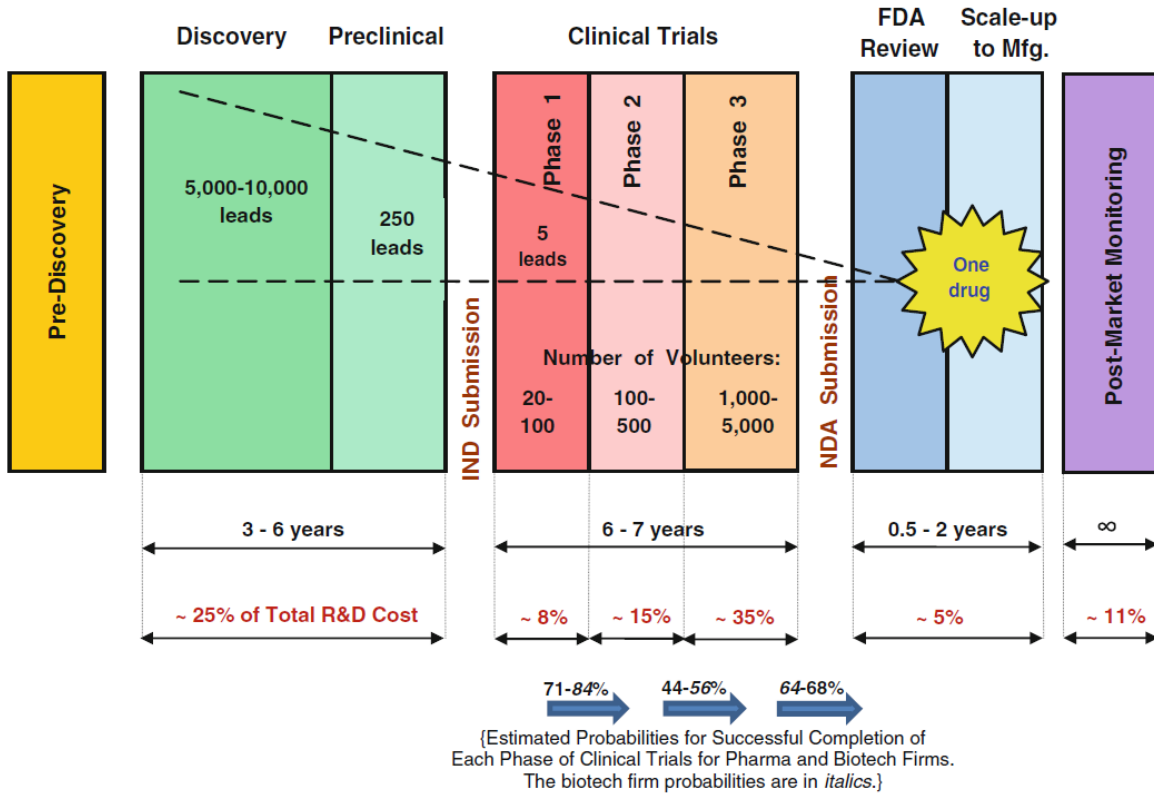
Wszystkie innowacyjne leki wprowadzone na rynek są wynikiem długich, kosztownych oraz obarczonych ryzykiem prac badawczo-rozwojowych, prowadzonych przez firmy farmaceutyczne. Znaczne nakłady finansowe na badania są ponoszone długo przed tym, zanim lek pojawi się na rynku i zacznie przynosić dochody.

Koszty ponoszone na R&D wynikają między innymi z:

- wynagrodzeń dla wykwalifikowanych specjalistów, którzy opracowują nową metodę leczenia,
- prowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych,
- kosztów specjalistycznej aparatury, urządzeń,
- produkcji leku,
- prowadzenia rejestrów pacjentów poddawanych leczeniu z udziałem ocenianej interwencji.

Zanim nowo opracowany produkt medyczny trafi na rynek, proces rozwoju nowej cząsteczki leku trwa średnio 12–13 lat [75]. Poniżej przedstawiono proces wprowadzenia na rynek nowego leku, który można podzielić na kilka etapów (Rysunek 7).

Rysunek 7. Proces badawczo-rozwojowy nowego leku [76]



Źródło: Petrova E. Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry*. New York 2014bk.

Prowadzenie inwestycji w obszarze R&D jest niezbędne do zapewnienia ciągłości postępu w medycynie. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 15.

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

8.4. Porównanie kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia białaczek

Poniżej przedstawiono koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w Polsce w ramach programów lekowych w leczeniu białaczek.

Tabela 17.
koszty substancji czynnych stosowanych w programach lekowych dotyczących białaczek

Nazwa handlowa	Grupa limitowa	Kod załącznika	Dawka	Opak.	Kod EAN	Cena zbytu [PLN]	Cena hurt. / limit fin. [PLN]	Wskazania refundacyjne
Sprycel	1059.0	B.14. B.65.	20 mg	60 tabl. (but.)	5909990621323	5 603,87	5 884,06	LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ
Sprycel	1059.0		50 mg	60 tabl. (but.)	5909990621354	14 009,68	14 710,16	LECZENIE DAZATYNIBEM OSTREJ BIAŁACZKI
Sprycel	1059.0		100 mg	30 tabl. (but.)	5909990671601	14 009,68	14 710,16	LIMFOBLASTY CZNEJ Z CHROMOSOMEM
Sprycel	1059.0		80 mg	30 tabl. (but.)	5909990818631	11 207,74	11 768,13	FILADELFIA (Ph+)(ICD-10 C91.0)
Sprycel	1059.0		140 mg	30 tabl. (but.)	5909990818655	19 613,56	20 594,24	
Tasigna	1072.0	B.14.	200 mg	112 kaps.	5909990073535	14 672,01	15 405,61	LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ
Gazyvaro	1148.0	B.79.	1000 mg	1 fiol.po 40 ml	5902768001105	16 408,01	17 228,41	LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ OBINUTUZUM ABEM

Dawkowanie wyżej wymienionych leków przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
koszty substancji czynnych stosowanych w programach lekowych dotyczących białaczek

Nazwa handlowa	Nazwa chemiczna	Wskazanie	Dawka dzienna	Częstość podania	Czas leczenia	Koszt dzienny [zł]	Koszt 28-dniowej terapii [zł]
Sprycel	Dazatnib	OBL	140 mg	1x dziennie	bd	686,47	19 221
Sprycel	Dazatnib	PBSz	100 mg	1x dziennie	bd	490,34	13 729
Tasigna	Nilotinib	PBSz	800 mg	1x dziennie	bd	550,20	15 406
Gazyvaro	Obinutuzumab	CLL	1000 mg	3x w 28 dni	Max 6 cykli 28-dniowych	17 228,41	51 685

OBL – ostra białaczka limfoblastyczna
 PBSz – przewlekła białaczka szpikowa

Aktualnie w leczeniu białaczek trzy substancje finansowane są w ramach programów lekowych – nilotinib i dazatynib w przewlekłej białaczce szpikowej, dazatynib w ostrej białaczce limfoblastycznej oraz obinutuzumab w przewlekłej białaczce limfocytowej. 28-dniowy koszt terapii wynosi ok 14 tys. – 19 tys. zł dla terapii dazatynibem, 15,5 tys. zł dla terapii nilotinibem i ponad 51,5 tys. zł dla terapii obinutuzumabem. Ze względu na czas trwania terapii, zależny od wystąpienia progresji w przypadku dazatynibu i nilotinibu bez określenia czasu maksymalnego, nie określono kosztów całkowitych terapii tymi lekami. W przypadku terapii obinutuzumabu, jedynego leku finansowanego w programie lekowym w leczeniu CLL, maksymalny koszt leku wynosi 310 tys. zł.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zważając na aktualną sytuację (końcem roku 2015 Truxima®, lek biopodobny do rytuksymabu, uzyskał pozytywną rekomendację CHMP – Komitet Produktów Leczniczych stosowanych u Ludzi [78]) prawdopodobnym jest, że koszty rytuksymabu mogą sukcesywnie spadać.

9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Obecnie w Polsce dostęp do terapii pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p jest bardzo ograniczony. Ze względu na niewystarczający zakres diagnostyki w kierunku wykrywania delecji 17p oraz brak refundowanych w Polsce skutecznych metod leczenia CLL populacja ta stanowi, zdaniem ekspertów, obszar niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Aktualnie Zydelig® finansowany jest w 20 państwach europejskich. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10. BIBLIOGRAFIA

1. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf (5.5.2016).
2. Stanowisko Zespołów Parlamentarnych QALY. Dostęp: <http://www.rzadkiechoroby.pl/materialy/Stnowisko%20Zespolow%20Parlamentarnych%20QUALY.pdf> (5.5.2016).
3. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Idelalizyb (Zydelig®) w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. HTA Consulting (2017).
4. ICD-10-CM Diagnosis Code C91.1: Chronic lymphocytic leukemia of B-cell type. Dostęp: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96/C91-/C91.1> (19.9.2014).
5. WHO. ICD-10-CM Version 2015. Diagnosis Codes C9: Lymphoid leukemia. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C81-C96> (19.9.2014).
6. Słownik onkologiczny - Onkologia online - definicja CLL, Przewlekła białaczka limfatyczna. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/dictionary/show/1452,cll_\(chronic_lymphocytic_leukemia\)przewlekla_bialaczka_limf_](http://onkologia-online.pl/dictionary/show/1452,cll_(chronic_lymphocytic_leukemia)przewlekla_bialaczka_limf_) (19.9.2014).
7. American Cancer Society. Signs and symptoms of chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia--chronic-lymphocytic-signs-symptoms> (22.9.2014).
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12):5446–5456.
9. Wytuczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2013 rok. Przewlekła białaczka limfocytowa. Tom 2. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
10. Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. (2012) Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Invest.* 122(10):3432–3438.
11. Zenz T, Busch R, Fink A, Winkler D, Fischer K, Buhler A, Hoth P, Fingerle-Rowson GR, Kneba M, Boettcher S, Jager U, Mendila M, Wenger M, Lichter P, Hallek M, i in. (2010) Genetics of Patients with F-Refractory CLL or Early Relapse After FC or FCR: Results From the CLL8 Trial of the GCLLSG. *ASH Annual Meeting Abstracts* 116(21):2427.
12. Zenz T, Kröber A, Scherer K, Häbe S, Bühler A, Benner A, Denzel T, Winkler D, Edelmann J, Schwänen C, Döhner H, Stilgenbauer S. (2008) Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 112(8):3322–3329.
13. U.S. National Library of Medicine. Genetics Home Reference. - TP53 - tumor protein p53. Dostęp: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53> (19.9.2014).
14. Goldin LR, Landgren O, Marti GE, Caporaso NE. (2010) Familial Aspects of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL), and Related Lymphomas. *European J Clin Med Oncol* 2(1):119–126.
15. Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. (2004) Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. *Blood* 104(6):1850–1854.
16. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Dostęp: <http://seer.cancer.gov/> (30.9.2014).
17. Tsai H-T, Cross AJ, Graubard BI, Oken M, Schatzkin A, Caporaso NE. (2010) Dietary factors and risk of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: a pooled analysis of two prospective studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19(10):2680–2684.
18. Lanasa MC. (2010) Novel insights into the biology of CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:70–76.
19. Zhang S, Kipps TJ. (2014) The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Annu Rev Pathol* 9:103–118.
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
21. Dillman RO. (2008) Immunophenotyping of Chronic Lymphoid Leukemias. *JCO* 26(8):1193–1194.

- Fwww.primeoncology.org%2Fonline_education%2Ftheme%2F2014%2Fsanfrancisco_vp_us%2Fleukemia%2F~%2Fmedia%2Ffiles%2Fslides%2F2014%2Fash%2Fvps-exus%2FASH2014_Sharman_Abs330_HT.ashx&ei=5NSDvfm5LsGysQG7poHgBw&usq=AFQjCNHk7SJJE11KkclwM2WXx9G8gNOYpg&bvm=bv.96042044,d.bGg.
68. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD 10 C91.1)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf.
 69. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
 70. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Spina V, Gattei V, Capello D, Forconi F, Lauria F, Gaidano G. (2009) The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin. Cancer Res.* 15(3):995–1004.
 71. Canta FAB, Mitrofan L, Karanis YB, Mistry H, Anger C. (2016) 17P deletion and TP53 gene mutation (17P/TP53) testing behaviour and treatment patterns for chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients in France, Germany, Italy, Spain and UK (EU5). *Ann Oncol* 27(suppl_6.):
 72. Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, Butrym A, Dzieczenia J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, Poplawska L, Walewski J, i in. (2013) Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. *Chemotherapy* 59(4):280–289.
 73. Gonzalez D. (2011) Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483000>.
 74. Łanda K (red). *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. Kraków.
 75. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. (2016) The Pharmaceutical Industry in Figures.
 76. Petrova E. Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry* New York 2014.
 77. Gilead Science, Inc. - 2015 Form 10-K Annual Report.
 78. EMA. Summary of opinion 1 (initial authorisation). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004112/WC500218017.pdf.
 79. Projekt programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idealizybem w skojarzeniu z rytuksymabem” (ICD-10: 91.1).
 80. ChPL Mabthera (rytuksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf (25.1.2017).
 81. ChPL Fludarabine Teva (fludarabina). Dostęp: http://tevamед.pl/products/Fludarabine_Teva_CON_SPC_2014_10_25.pdf (22.10.2014).
 82. ChPL Fludara Oral (fludarabina). Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/1/156/Fludara_Oral.pdf (21.10.2014).
 83. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, i in. (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 376(9747):1164–1174.
 84. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, Tresckow J von, Fink A-M, Bühler A, Winkler D, Kreuzer K-A, i in. (2012) Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *JCO* 30(26):3209–3216.
 85. ChPL Levact (bendamustyna). Dostęp: http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf (17.10.2014).
 86. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner C., Chagorova T. (2013) Head-to-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (CLB) versus rituximab plus CLB in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): Final stage 2 results of the CLL11 trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 122(21.):
 87. ChPL Leukeran (chlorambucyl). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Leukeran_2mg.pdf (21.10.2014).
 88. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, i in. (2009) Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 27(26):4378–4384.

106. Herring W, Pearson I, Purser M, Nakhaipour HR, Haiderali A, Wolowacz S, Jayasundara K. (2016) Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. *Pharmacoeconomics* 34(1):77–90.
107. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx> (27.4.2016).
108. HealthQuest. (2015) Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). Analiza ekonomiczna. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AW/056_AW_3_OT-4351-2_Imbruvica_CLL_2016.03.31.pdf (22.4.2016).
109. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, i in. (2011) Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 29(26):3559–3566.
110. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, Pflüger KH, Schott S, Goede V, Isfort S, von Tresckow J, Fink A-M, Bühler A, Winkler D, Kreuzer K-A, i in. (2012) Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 30(26):3209–3216.
111. Herishanu Y, Goldschmidt N, Bairey O, Ruchlemer R, Fineman R, Rahimi-Levene N, Shvidel L, Tadmor T, Ariel A, Braester A, Shapiro M, Joffe E, Polliack A, Israeli CLL Study Group. (2015) Efficacy and safety of front-line therapy with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab regimen for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: the Israeli CLL Study Group experience. *Haematologica* 100(5):662–669.
112. Niederle N, Megdenberg D, Balleisen L, Heit W, Knaut W, Weiß J, Freier W, Hinke A, Ibach S, Eimermacher H. (2013) Bendamustine compared to fludarabine as second-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Hematol.* 92(5):653–660.
113. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>.
114. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (25.4.2016).
115. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (10.5.2016).
116. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (7.2.2017).
117. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622016dsoz,6502.html> (3.2.2017).
118. Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1292016dsoz,6551.html> (7.2.2017).
119. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf (27.4.2016).
120. Zarządzenie Nr 91/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-912016dgl,6526.html> (7.2.2017).
121. Zarządzenie nr 10/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lutego 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102016dgl,6466.html> (28.4.2016).
122. ESHAP i R-ESHAP - Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: http://www.ihit.waw.pl/eshap_i_r-eshap_terapia_skojarzona.html (28.4.2016).
123. Gazyvaro (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/AW/060_AW_OT_4351_17_AE_Gazyvaro_bi-alaczka.pdf (28.4.2016).
124. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (28.4.2016).

125. Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 listopada 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1162016dsoz,6540.html> (30.1.2017).
126. Mucha D. (2003) Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku. *Polska Medycyna Paliatywna* 2(4/2003):215–220.
127. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (25.4.2016).
128. Indeks Leków MP. Dostęp: <http://indeks.mp.pl/> (28.4.2016).
129. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonquex. Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130725126232/anx_126232_pl.pdf (28.4.2016).
130. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neulasta. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000420/WC500025945.pdf (28.4.2016).
131. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (28.4.2016).
132. Kumar G, Morton TD, Padhiar A, Marsh R, Perard R. (2015) A Scotland Based Cost-Effectiveness Analysis Of Idelalisib (Zydelig®) In Combination With Rituximab For The Treatment Of Adults With Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Value Health* 18(7):A455.
133. NICE. (2015) Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance TA359.
134. Gouveia M, Silva MG, Alarcão J, Fiorentino F, Carda J, Costa R, Mariz JM, Raposo J, Costa J, Borges M. (2015) Cost-Effectiveness Of Idelalisib In Combination With Rituximab For The Treatment Of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) In Portugal. *Value Health* 18(7):A461–462.
135. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, Keating MJ, Kantarjian HM, Chhatwal J. (2017) Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J. Clin. Oncol.* 35(2):166–174.
136. Roberts AW, Huang D. (2017) Targeting BCL2 With BH3 Mimetics: Basic Science and Clinical Application of Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related B Cell Malignancies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 101(1):89–98.
137. Blommestein HM, de Groot S, Aarts MJ, Vemer P, de Vries R, van Abeelen AFM, Posthuma EFMW, Uyl-de Groot CA. (2016) Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. *Leuk. Res.* 50:37–45.
138. Casado LF, Burgos A, González-Haba E, Loscertales J, Krivasi T, Orofino J, Rubio-Terres C, Rubio-Rodríguez D. (2016) Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 8:475–484.
139. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, Irwin M, Pat V, Solomon H, Wang T, Hon H, Eng L, Mahler M, Thai H, Ho V, i in. (2016) EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient.*
140. Hillmen P, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, Manson S, McKeown A, Gupta I, Chang C-N, Offner F. (2016) Health-related quality of life and patient-reported outcomes of ofatumumab plus chlorambucil versus chlorambucil monotherapy in the COMPLEMENT 1 trial of patients with previously untreated CLL. *Acta Oncol* 55(9-10):1115–1120.
141. Kutsch N, Busch R, Bahlo J, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, von Grünhagen U, Wendtner C-M, Maria Fink A, Fischer K, Hallek M, Eichhorst B. (2017) FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 58(2):399–407.
142. Becker U, Briggs AH, Moreno SG, Ray JA, Ngo P, Samanta K. (2016) Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value Health* 19(4):374–382.
143. Frey S, Blankart CR, Stargardt T. (2016) Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics* 34(5):479–498.
144. Müller D, Fischer K, Kaiser P, Eichhorst B, Walshe R, Reiser M, Kellermann L, Borsi L, Civello D, Mensch A, Bahlo J, Hallek M, Stock S, Fingerle-Rowson G. (2015) Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1–10.
145. Cannella L, Caocci G, Jacobs M, Vignetti M, Mandelli F, Efficace F. (2015) Health-related quality of life and symptom assessment in randomized controlled trials of patients with leukemia and myelodysplastic syndromes: What have we learned? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 96(3):542–554.

146. Mandrik O, Corro Ramos I, Knies S, Al M, Severens JL. (2015) Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia in Ukraine. *Cancer Manag Res* 7:279–289.
147. Frustaci AM, Tedeschi A, Picardi P, Cairoli R, Montillo M. (2015) Clinical utility and patient considerations in the use of ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia. *Biologics* 9:75–86.
148. Holtzer-Goor KM, Schaafsma MR, Joosten P, Posthuma EFM, Wittebol S, Huijgens PC, Mattijssen EJM, Vreugdenhil G, Visser H, Peters WG, Erjavec Z, Wijermans PW, Daenen SMGJ, van der Hem KG, van Oers MHJ, i in. (2015) Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *Qual Life Res* 24(12):2895–2906.
149. Saret CJ, Winn AN, Shah G, Parsons SK, Lin P-J, Cohen JT, Neumann PJ. (2015) Value of innovation in hematologic malignancies: a systematic review of published cost-effectiveness analyses. *Blood* 125(12):1866–1869.
150. van den Broek EC, Oerlemans S, Nijziel MR, Posthuma EFM, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV. (2015) Impact of active surveillance, chlorambucil, and other therapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands. *Ann. Hematol.* 94(1):45–56.
151. Adena M, Houltram J, Mulligan SP, Todd C, Malanos G. (2014) Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. *Pharmacoeconomics* 32(2):193–207.
152. Mulligan SP, Karlsson K, Strömberg M, Jönsson V, Gill D, Hammerström J, Hertzberg M, McLennan R, Uggla B, Norman J, Walvik J, Sundström G, Johansson H, Brandberg Y, Liliemark J, i in. (2014) Cladribine prolongs progression-free survival and time to second treatment compared to fludarabine and high-dose chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 55(12):2769–2777.
153. Marsh K, Xu P, Orfanos P, Gordon J, Griebisch I. (2014) Model-based cost-effectiveness analyses for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a review of methods to model disease outcomes and estimate utility. *Pharmacoeconomics* 32(10):981–993.
154. Kongnakorn T, Sterchele JA, Salvador CG, Getsios D, Mwamburi M. (2014) Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: a cost-effectiveness analysis. *Clinicoecon Outcomes Res* 6:141–149.
155. Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C, Lerner S, Sharman J, Grinblatt D, Flinn IW, Kozloff M, Swern AS, Street TK, Sullivan KA, Harding G, i in. (2013) Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer* 21(10):2853–2860.
156. Hornberger J, Reyes C, Shewade A, Lerner S, Friedmann M, Han L, Gutierrez H, Satram-Hoang S, Keating MJ. (2012) Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 53(2):225–234.
157. Hoyle M, Crathorne L, Garside R, Hyde C. (2011) Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab: a critique of the submission from GSK. *Health Technol Assess* 15 Suppl 1:61–67.
158. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, i in. (2012) Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br. J. Haematol.* 159(1):67–77.
159. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, Smith AG, UK National Cancer Research Institute (NCRI) Chronic Lymphocytic Leukaemia Trials Group. (2012) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk. Lymphoma* 53(7):1289–1298.
160. Desai S, Pinilla-Ibarz J. (2012) Front-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control* 19(1):26–36.
161. Woods B, Hawkins N, Dunlop W, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2012) Bendamustine versus chlorambucil for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia in England and Wales: a cost-utility analysis. *Value Health* 15(5):759–770.
162. Casado LF, García Marco JA, Gilsanz F, González M, Ríos E, de la Serna J, Urbano A, Vicente V, Rubio-Terrés C, Castro AJ. (2011) [Economic evaluation of rituximab added to fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Gac Sanit* 25(4):274–281.
163. Dretzke J, Barton P, Kaambwa B, Connock M, Uthman O, Bayliss S, Meads C. (2010) Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technol Assess* 14(Suppl. 2):19–26.
164. Main C, Pitt M, Moxham T, Stein K. (2010) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. *Health Technol Assess* 14(Suppl. 2):27–32.
165. Walker S, Palmer S, Erhorn S, Brent S, Dyker A, Ferrie L, Horsley W, Macfarlane K, White S, Thomas S. (2009) Fludarabine phosphate for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Health Technol Assess* 13 Suppl 1:35–40.

166. Else M, Smith AG, Cocks K, Richards SM, Crofts S, Wade R, Catovsky D. (2008) Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br. J. Haematol.* 143(5):690–697.
167. Efficace F, Kemmler G, Vignetti M, Mandelli F, Molica S, Holzner B. (2008) Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials - a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making. *Eur. J. Cancer* 44(11):1497–1506.
168. Scott WG, Scott HM. (2007) Economic evaluation of third-line treatment with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. *Clin Drug Investig* 27(11):755–764.
169. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, Reinalda M, Sloan JA, Call TG. (2007) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br. J. Haematol.* 139(2):255–264.
170. Fraser G, Smith CA, Imrie K, Meyer R, Hematology Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. (2007) Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol* 14(3):96–109.
171. Levin TT, Li Y, Riskind J, Rai K. (2007) Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. *Gen Hosp Psychiatry* 29(3):251–256.
172. Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, Kuhn-Hallek I, Herschbach P, Hallek M, German CLL Study Group. (2007) Health-related quality of life in younger patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine plus cyclophosphamide or fludarabine alone for first-line therapy: a study by the German CLL Study Group. *J. Clin. Oncol.* 25(13):1722–1731.
173. Kasteng F, Sobocki P, Svedman C, Lundkvist J. (2007) Economic evaluations of leukemia: a review of the literature. *Int J Technol Assess Health Care* 23(1):43–53.
174. Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL. (2005) Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *Am J Ther* 12(5):460–466.
175. Molica S. (2005) Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: a neglected issue. *Leuk. Lymphoma* 46(12):1709–1714.
176. Holzner B, Kemmler G, Kopp M, Nguyen-Van-Tam D, Sperner-Unterweger B, Greil R. (2004) Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of a longitudinal investigation over 1 yr. *Eur. J. Haematol.* 72(6):381–389.
177. Rossi J-F, van Hoof A, de Boeck K, Johnson SA, Bron D, Foussard C, Lister TA, Berthou C, Kramer MHH, Littlewood TJ, Marcus RE, Deconinck E, Montillo M, Guibon O, Tollerfield SM. (2004) Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 22(7):1260–1267.
178. Gahn B, Brittinger G, Dölken G, Döhner H, Emmerich B, Franke A, Freund M, Huber C, Kuse R, Scholten T, Hiddemann W. (2000) Multicenter phase II study of oral idarubicin in treated and untreated patients with B-chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 37(1-2):169–173.
179. Kosmas CE, Shingler SL, Samanta K, Wiesner C, Moss PAH, Becker U, Lloyd AJ. (2015) Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival. *Leuk. Lymphoma* 56(5):1320–1326.
180. DISEASE STATE PREFERENCE STUDY FOR LATE-STAGE DISEASE STATES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA (CLL). 2010.
181. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. (1991) Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 325(2):81–86.
182. Ferguson J. (2008) HEALTH STATE PREFERENCE STUDY MAPPING THE CHANGE OVER THE COURSE OF THE DISEASE PROCESS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA.
183. Hancock S, Wake B, Hyde C. FLUDARABINE AS FIRST LINE THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA.
184. Holzner B, Kemmler G, Sperner-Unterweger B, Kopp M, Dünser M, Margreiter R, Marschitz I, Nachbaur D, Fleischhacker WW, Greil R. (2001) Quality of life measurement in oncology--a matter of the assessment instrument? *Eur. J. Cancer* 37(18):2349–2356.
185. Yu J., Seal B, Carlson. Idelalisib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab For Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Cost-Effectiveness Analysis.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Stopień zaawansowania CLL według systemów klasyfikacji wg Rai i Binet [9, 22, 26]	14
Tabela 2.	Skala oceny stopnia zaawansowania CLL wg GCLLSG [28, 29]	15
Tabela 3.	5-letnia przeżywalność pacjentów z białaczką limfocytową (C91) według KRN [30]	18
Tabela 4.	Rekomendacje iwCLL odnośnie rozpoczęcia leczenia u pacjentów CLL o różnym stopniu zaawansowania choroby [8]	21
Tabela 5.	Rekomendacje leczenia starszych pacjentów w zależności od ich stanu fizycznego i zdrowotnego [37]	23
Tabela 6.	Powszechnie stosowane parametry oceny skuteczności leczenia CLL zdefiniowane przez iwCLL i PTOK [6, 8, 9, 49]	27
Tabela 7.	Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS/TTP jako surogatów [56, 57] ...	29
Tabela 8.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem idelalazybu wg skali CTCAE [60]	32
Tabela 9.	Preparaty idelalazybu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [62]	33
Tabela 10.	Liczba nowych rozpoznań CLL/rok	38
Tabela 11.	Liczebność populacji docelowej leczonej idelalazybem w danym roku analizowanego horyzontu czasowego	38
Tabela 12.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego	39
Tabela 13.	Proponowana cena produktu idelalazybu w Polsce	43
Tabela 14.	Status refundacyjny oraz cena zbytu netto produktu leczniczego Zydelig® w wybranych krajach	43
Tabela 15.	Wydatki firmy Gilead na prace badawczo-rozwojowe w 2015 roku w poszczególnych kategoriach	45
Tabela 16.	Wydatki firmy Gilead na prace badawczo-rozwojowe oraz dochód firmy w 2015 roku	46
Tabela 17.	koszty substancji czynnych stosowanych w programach lekowych dotyczących białaczek	46
Tabela 18.	koszty substancji czynnych stosowanych w programach lekowych dotyczących białaczek	47
Tabela 19.	Informacje dotyczące schematów dawkowania porównywanych interwencji	68
Tabela 20.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	70
Tabela 21.	Mężczyźni w wieku 15 lat i więcej w Polsce w 2009 roku wg indeksu masy ciała (BMI) ...	74
Tabela 22.	Kobiety w wieku 15 lat i więcej w Polsce w 2009 roku wg indeksu masy ciała (BMI)	74
Tabela 23.	Wzrost ludności w wieku 15 lat i więcej w Polsce wg wieku i płci	74
Tabela 24.	Charakterystyka początkowa populacji	76
Tabela 25.	Źródła danych dla interwencji oraz poszczególnych komparatorów	78
Tabela 26.	Wzory funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS i OS	78
Tabela 27.	Kryteria AIC oraz BIC dla krzywych PFS	79
Tabela 28.	Kryteria AIC oraz BIC dla krzywych OS	79
Tabela 29.	Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS	81
Tabela 30.	Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych OS	81
Tabela 31.	Źródła danych dla interwencji oraz poszczególnych komparatorów	84
Tabela 32.	Dane dotyczące ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie dla interwencji oraz poszczególnych komparatorów	84
Tabela 33.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu IDL+RTX (za analizą kliniczną)	86
Tabela 34.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu RTX (za analizą kliniczną)	87
Tabela 35.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu BEND oraz BEND+RTX (za analizą kliniczną)	87
Tabela 36.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CLB (za analizą kliniczną)	88

Tabela 37.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CLB+RTX (za analizą kliniczną).....	88
Tabela 38.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FCR (za analizą kliniczną).....	89
Tabela 39.	Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu HDMP+RTX (za analizą kliniczną).....	89
Tabela 40.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Beusterien 2010.....	91
Tabela 41.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Tolley 2013.....	92
Tabela 42.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Herring 2016.....	92
Tabela 43.	Wartości użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie.....	92
Tabela 44.	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	93
Tabela 45.	Czas hospitalizacji związanej z uwzględnionymi zdarzeniami niepożądanymi – na podstawie statystyk JGP [107].....	94
Tabela 46.	Schemat dawkowania IDL+RTX przyjęty w analizie.....	95
Tabela 47.	Schemat dawkowania BEND przyjęty w analizie.....	95
Tabela 48.	Schemat dawkowania BEND+RTX przyjęty w analizie.....	95
Tabela 49.	Schemat dawkowania CLB przyjęty w analizie.....	96
Tabela 50.	Schemat dawkowania CLB+RTX przyjęty w analizie.....	96
Tabela 51.	Schemat dawkowania FCR przyjęty w analizie.....	97
Tabela 52.	Schemat dawkowania HDMP+RTX przyjęty w analizie.....	97
Tabela 53.	Dawkowanie idelalazybu w przypadku pacjentów przed progresją choroby – dane otrzymane od Zamawiającego.....	98
Tabela 54.	Podsumowanie przyjętych w analizie podstawowej wartości RDI dla poszczególnych substancji, w zależności od schematu leczenia.....	99
Tabela 55.	Podsumowanie przyjętych w scenariuszu R-1 analizy wrażliwości wartości RDI dla poszczególnych substancji, w zależności od schematu leczenia.....	99
Tabela 56.	Koszt idelalazybu za opakowanie.....	100
Tabela 57.	Procentowa obniżka ceny fludarabiny na podstawie komunikatów DGL.....	101
Tabela 58.	Procentowa obniżka ceny bendamustyny na podstawie komunikatów DGL.....	102
Tabela 59.	Opakowania preparatów uwzględnionych w analizie w ramach leczenia chemioterapią.....	102
Tabela 60.	Sprzedaż jednostek oraz koszty NFZ związane z refundacją poszczególnych leków w okresie 11.2015-10.2016 r.	103
Tabela 61.	Koszt za jednostkę analizowanych substancji.....	104
Tabela 62.	Koszt kwalifikacji do leczenia idelalazybem.....	106
Tabela 63.	Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej wg IWCLL.....	106
Tabela 64.	Roczne koszty monitorowania - idelalazyb.....	107
Tabela 65.	Roczny koszt monitorowania - chemioterapia.....	107
Tabela 66.	Koszt podania leków w ramach schematu IDL+RTX [121].....	107
Tabela 67.	Koszt podania leków w ramach schematu FCR.....	108
Tabela 68.	Koszt podania BEND oraz leków w ramach schematu BEND+RTX.....	108
Tabela 69.	Koszt podania CLB.....	108
Tabela 70.	Koszt podania CLB+RTX.....	108
Tabela 71.	Koszty podania schematu HDMP+RTX.....	109
Tabela 72.	Jednostkowy koszt podania schematów uwzględnionych w analizie.....	109
Tabela 73.	Średnie koszty osobodnia w hospicjum domowym oraz oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wraz z liczbą zakontraktowanych świadczeń na 2016 r. [125].....	112
Tabela 74.	Koszt świadczeń w opiece paliatywnej przypadający na jednego pacjenta w ciągu roku – wariant II.....	112
Tabela 75.	Rodzaje i czas trwania stosowanych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003 [126].....	113
Tabela 76.	Średnia cena za 1 mg substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym ..	114
Tabela 77.	Średni dzienny koszt pacjenta lub NFZ terapii na podstawie drabiny analgetycznej WHO.....	114

Tabela 78. Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta	115
Tabela 79. Koszt leczenia paliatywnego przypadający na jednego pacjenta – wariant I	115
Tabela 80. Koszt leczenia paliatywnego przypadający na jednego pacjenta – wariant II	115
Tabela 81. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zapalenia płuc	117
Tabela 82. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem infekcji	117
Tabela 83. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii, autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, leukopenii, limfopenii i trombocytopenii	118
Tabela 84. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii	118
Tabela 85. Koszty leków w leczeniu neuropatii	119
Tabela 86. Koszt podania leków w leczeniu neuropatii	119
Tabela 87. Koszt leczenia neutropenii	119
Tabela 88. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem podwyższonego poziomu ALT lub AST	119
Tabela 89. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem reakcji skórnych	120
Tabela 90. Koszty działań niepożądanych stopnia III-IV uwzględnionych w analizie	120
Tabela 91. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy	122
Tabela 92. Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	124
Tabela 93. Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	125
Tabela 94. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	127
Tabela 95. Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS	127
Tabela 96. Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	129
Tabela 97. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS	131
Tabela 98. Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	131
Tabela 99. Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	133
Tabela 100. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	134
Tabela 101. Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS	135
Tabela 102. Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS	136
Tabela 103. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS	138
Tabela 104. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	152
Tabela 105. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	153
Tabela 106. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	154
Tabela 107. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	155
Tabela 108. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	156
Tabela 109. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	157
Tabela 110. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	158
Tabela 111. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS	159
Tabela 112. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS	160

Tabela 113. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	161
Tabela 114. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	163
Tabela 115. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	164
Tabela 116. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	165
Tabela 117. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	166
Tabela 118. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	167
Tabela 119. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	168
Tabela 120. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	169
Tabela 121. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	170
Tabela 122. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	171
Tabela 123. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	172
Tabela 124. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	173
Tabela 125. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	174
Tabela 126. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	175
Tabela 127. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	176
Tabela 128. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	177
Tabela 129. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	181
Tabela 130. Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	184
Tabela 131. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez PubMed) - idelalazyb	184
Tabela 132. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane - idelalazyb.....	185
Tabela 133. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	185
Tabela 134. Strategia wyszukiwania publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CLL (PubMed).....	186
Tabela 135. Publikacje nieuwzględnione w analizie wraz z powodem odrzucenia	187
Tabela 136. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy na podstawie lektury pełnych tekstów – użyteczności stanów zdrowia.....	191
Tabela 137. Ceny nierefundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol, uwzględnionych w analizie w ramach leczenia paliatywnego [128].....	194
Tabela 138. Ceny refundowanych leków przeciwbólowych zawierających poszczególne substancje czynne, uwzględnione w analizie w ramach leczenia paliatywnego [113].....	196
Tabela 139. Sprzedaż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających poszczególne substancje czynne, uwzględnione w analizie w ramach leczenia paliatywnego [131].....	197
Tabela 140. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	199

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane funkcje	82
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS oraz dopasowane funkcje	83

Spis rysunków

Rysunek 1. Przebieg CLL [opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [9]]	17
Rysunek 2. Mediana przeżycia [lata] pacjentów z CLL według skali Rai i Binet [22, 26].....	17
Rysunek 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z CLL według skali GCLLSG [28, 29]	18
Rysunek 4. Krzywa przeżycia pacjentów z CLL w Polsce (źródło rysunku: AWA AOTMiT nr OT.4351.2.2016 [31]).....	18
Rysunek 5. Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności delekcji 17p (źródło rysunku: Rossi 2009 [35]).....	20
Rysunek 6. Przeżycie całkowite oraz pojawienie się oporności na chemioterapię zawierającą fludarabinę lub czynnik alkilujący u chorych na CLL w zależności od obecności mutacji TP53 (źródło rysunku: Rossi 2009 [35])	21
Rysunek 7. Proces badawczo-rozwojowy nowego leku [76]	45
Rysunek 8. Schemat modelu	67
Rysunek 9. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	139
Rysunek 10. Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	139
Rysunek 11. Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	140
Rysunek 12. Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	140
Rysunek 13. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	141
Rysunek 14. Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	141
Rysunek 15. Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	142
Rysunek 16. Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	142
Rysunek 17. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	143
Rysunek 18. Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	143
Rysunek 19. Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	144
Rysunek 20. Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	144
Rysunek 21. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	145
Rysunek 22. Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	145
Rysunek 23. Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	146
Rysunek 24. Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	146
Rysunek 25. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	147
Rysunek 26. Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	147
Rysunek 27. Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	148
Rysunek 28. Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	148
Rysunek 29. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	149

Rysunek 30. Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	149
Rysunek 31. Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	150
Rysunek 32. Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	150
Rysunek 33. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych.....	186
Rysunek 34. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z CLL	193

ANEKS A. ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

A.1. PICO

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia CLL. Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjenta do programu lekowego obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej,
- obecność wskazania do rozpoczęcia leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008 (IWCLL),
- wiek chorego ≥ 18 lat,
- brak przeciwwskazań wynikających z charakterystyki produktu leczniczego,
- przynajmniej jedna wcześniejsza linia terapii CLL,
- obecność del17p i/lub mTP53,
- stan ogólny sprawności 0–2 wg ECOG/WHO,

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Interwencja

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem (IDL+RTX)

Komparatory

- Bendamustyna +/- rytuksumab (BEND +/- RTX)
- Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)
- Chlorambucyl +/- rytuksymab (CLB +/- RTX)
- Wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP+RTX)

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),

- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

A.2. Metodyka

A.2.1. Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w ustalonym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{Koszt_L - Koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W analizie kosztów-użyteczności zostaje wyznaczona cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora będzie równy wysokości przyjętego progu opłacalności.

Dodatkowo, z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, *cost-utility ratio*) dla każdej terapii:

$$CUR = \frac{Koszt}{QALY}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeśli CUR wyznaczony dla tego leku przyjmie wartość nie większą, niż CUR komparatora.

Cena progowa oparta na współczynnikach kosztów-użyteczności oznacza cenę zbytu netto ocenianej technologii, przy której CUR ocenianej interwencji nie jest wyższy od żadnego ze współczynników wyznaczonych dla komparatorów.

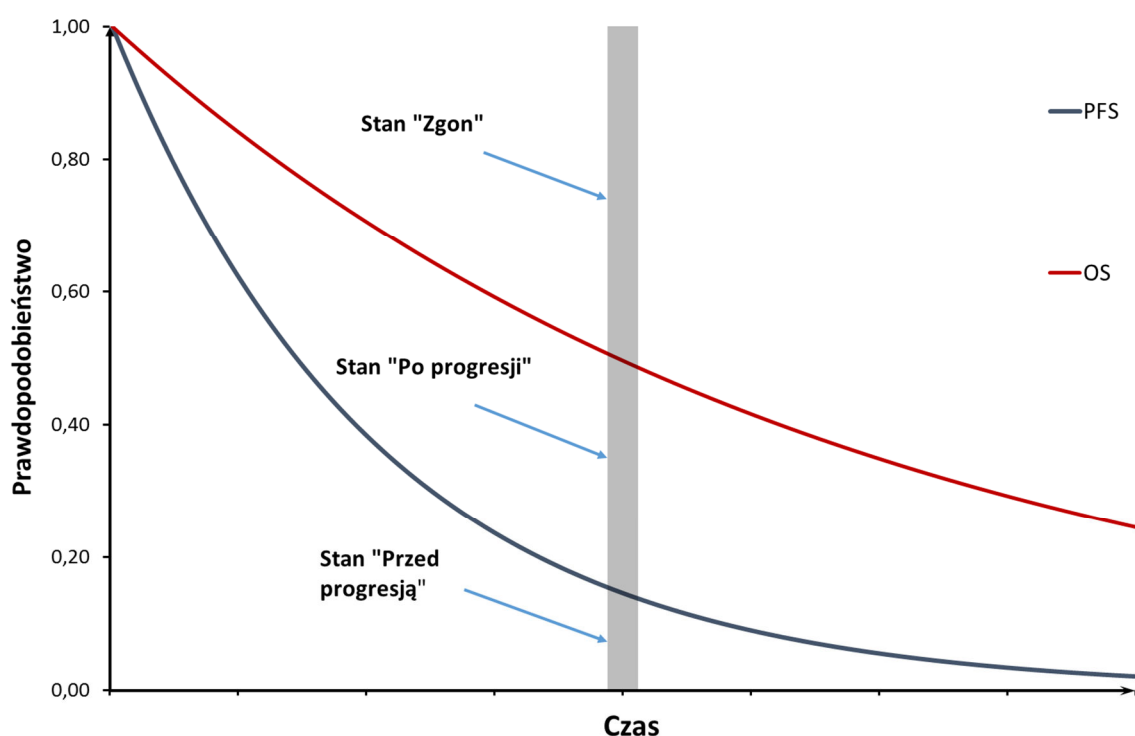
A.2.2. Struktura modelu

Niniejszą analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono na podstawie modelu kohortowego opartego na wyestymowanych krzywych przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS). Pacjenci w kolejnych tygodniowych cyklach zostają podzieleni na trzy grupy odpowiadające poniższym stanom:

- *Przed progresją* – rozumiany jako czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszej progresji choroby lub zgonu. Stan ten obejmuje pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, a także pacjentów ze stabilną chorobą.
- *Po progresji* – zdefiniowany jako czas od wystąpienia pierwszej progresji choroby do zgonu pacjenta.
- *Zgon*.

Każdemu z powyższych stanów przypisano odpowiednią użyteczność oraz koszty. Ogólny schemat modelu zamieszczono na poniższym diagramie (Rysunek 8).

Rysunek 8.
Schemat modelu



W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej populacji przyporządkowane zostaje do stanu *Przed progresją*. W kolejnych cyklach analizy w stanie *Przed progresją* pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu *Po progresji* przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu *Zgon*. W zbudowanym modelu nie ma zatem możliwości przejścia ze stanu *Po progresji* do stanu *Przed progresją*.

Dodatkowo w stanie *Przed progresją* wyróżniono pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie, korzystając z odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) – w skład którego wchodzi całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*, CR) oraz częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*, PR) – poprzez odpowiednie zmodyfikowanie wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od skuteczności działania badanych interwencji.

A.2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli z CLL z obecnością del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia I linii.

A.2.4. Porównywane interwencje

W ramach analizy kosztów-użyteczności porównano idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem z następującymi opcjami terapeutycznymi:

- bendamustyna +/- rytuksymab,
- chlorambucyl +/- rytuksymab,
- schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab.

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 19) zestawiono informacje dotyczące schematów dawkowania poszczególnych terapii.

Tabela 19.
Informacje dotyczące schematów dawkowania porównywanych interwencji

Lek	Dawka dobową	Czas stosowania	Źródło
IDL+RTX			
Idelalizyb	300 mg p.o.	Codziennie, do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Projekt programu lekowego [79]
Rytuksymab^a	375 mg/m ² pc. i.v. (dzień 1. Terapii, cykl 1) 500 mg/m ² pc. co 2 tygodnie (15., 29., 43. oraz 57. dzień terapii, cykle 2-5), 500 mg/m ² pc. co 2 tygodnie (85., 113. oraz 141. dzień terapii, cykle 6-8)	Podawany w skojarzeniu z idelalizybem przez 8 cykli	Projekt programu lekowego [79]
FCR			
Rytuksymab^a	375 mg/m ² pc. i.v. (dzień 0., cykl 1) 500 mg/m ² pc. (dzień 1., cykle 2-6)	Podawany w skojarzeniu przez 6 cykli CTH	ChPL Mabthera [80]
Fludarabina	25 mg/m ² pc. i.v./ 40 mg/m ² p.o. przez 3 dni co 4 tygodnie ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Nie ustalono optymalnego czasu leczenia. • Zależy on od powodzenia i tolerancji terapii. • Zaleca się 6 cykli. • W skojarzeniu podawana przez 6 cykli. 	ChPL Fludarabine Teva; ChPL Fludara Oral; Wytoczne Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL; Hallek 2010 [40, 81–83]
Cyklofosfamid	250 mg m ² pc. i.v./p.o. przez 3 dni co 4 tygodnie	W skojarzeniu podawany przez 6 cykli.	Wytoczne Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL; Hallek 2010 [40, 83]
BEND i RTX			
Bendamustyna	90 mg/m ² pc. i.v (dzień 1 i 2) co 4 tygodnie	Przez 6 cykli (badania kliniczne) lub do czasu: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia liczby leukocytów do 3000/μl i/lub płytek krwi do 75 000/μl; • wystąpienia toksyczności 4.stopnia. 	ChPL Levact, Wytoczne Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL, Fischer 2012 [40, 84]
Rytuksymab^a	375 mg/m ² pc. i.v. (dzień 0, cykl 1) 500 mg/m ² p.c (dzień 1., cykle 2-6)	Podawany w skojarzeniu przez 6 cykli CTH	ChPL Mabthera, Fischer 2012 [80, 84]

Lek	Dawka dobowa	Czas stosowania	Źródło
BEND			
Bendamustyna	100 mg/m ² pc. i.v (dzień 1 i 2) co 4 tygodnie	Do czasu: • zmniejszenia liczby leukocytów do 3000/μl i/lub płytek krwi do 75 000/μl; • wystąpienia toksyczności 4.stopnia.	ChPL Levact [85]
CLB+RTX			
Chlorambucyl	0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. cyklu trwającego 28 dni	Przez 6 cykli.	Badanie kliniczne CLL11 [86]
Rytuksymab^a	375 mg/m ² pc. i.v. (dzień 0., cykl 1) 500 mg/m ² pc. (dzień 1., cykle 2-6)	Podawany w skojarzeniu przez 6 cykli CTH	ChPL Mabthera [80]
CLB			
Chlorambucyl	0,15 mg/kg mc.	Do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10 000/μl	ChPL Leukeran [87]
Chlorambucyl	0,8 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. cyklu trwającego 28 dni	Do czasu zmniejszenia liczby płytek krwi (<20x10 ⁹ /L), hemoglobiny (<7g/dl), całkowitej liczby neutrofilii (<0,5x10 ⁹ /L)	Knauf 2009 [88]
HDMP+RTX			
HDMP	1 g/m ² i.v./dzień przez 5 kolejnych dni cyklu	Przez 6 cykli	Castro 2008, Pileckyte 2011 [89, 90]
Rytuksymab^a	375 mg/m ² pc. i.v. (dzień 0, cykl 1) 500 mg/m ² pc. (dzień 1., cykle 2-6)	Podawany w skojarzeniu przez 6 cykli CTH	ChPL Mabthera [80]

a) Przed każdym podaniem rytuksymabu należy zastosować premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, należy rozważyć premedykację z glikokortykosteroidem, podać urykostatyki na 48 godz. przed rozpoczęciem terapii. Chemioterapia powinna być podawana po transfuzji rytuksymabu.

b) ChPL zaleca przez 5 kolejnych dni, natomiast wytyczne wskazują na 3 kolejne dni.

Uwzględnione w niniejszej analizie schematy dawkowania oraz dodatkowe założenia przyjęte na potrzeby przeprowadzonych obliczeń opisano w rozdz. A.3.5.

A.2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

A.2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęty horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwala na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [91].

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w przyjęto krótszy horyzont czasowy na poziomie 10 lat (scenariusz H-1a) oraz horyzont czasowy równy czasowi obserwacji

badania klinicznego, na podstawie którego przeprowadzono modelowanie efektywności idelalizybu tj. 2 lata (scenariusz H-1b).

A.2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych interwencji ustalono w oparciu o rezultaty analizy klinicznej ██████████ 2016 [64]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*),
- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*),
- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*),
- występowanie zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis danych źródłowych oraz przeprowadzonych obliczeń zawarto w rozdz. A.3.2 oraz A.3.2.1.

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia związanych z analizowaną jednostką chorobową oszacowano w oparciu o rezultaty przeszukania systematycznego baz informacji medycznej. Opis przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w rozdz. A.12.2, natomiast szczegółowy opis uwzględnionych danych i przeprowadzonych obliczeń zamieszczono w rozdz. A.3.4.

Źródła danych dotyczących efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Skuteczność i śmiertelność	Badania RCT włączone do analizy klinicznej ██████████ 2016 [64]
Ogólna odpowiedź na leczenie	Analiza kliniczna ██████████ 2016 [64]
Użyteczności stanów zdrowia	Doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego – rozdz. A.12.2
Zdarzenia niepożądane	Analiza kliniczna ██████████ 2016 [64]

A.2.8. Koszty

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na przyjętą perspektywę analizy (NFZ oraz łączna NFZ + pacjenta przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedycznych, jak również kosztów pośrednich. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [91] wszystkie wymienione kategorie kosztowe (koszty bezpośrednie medyczne i niemedyczne, koszty pośrednie) powinny zostać uwzględnione w przypadku uwzględnienie perspektywy społecznej. Perspektywa płatnika obejmuje bowiem jedynie koszty ponoszone przez

płatnika publicznego na opiekę zdrowotną, a perspektywa pacjentów dotyczy kosztów leków ponoszonych w przypadku współpłacenia.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty interwencji,
- koszty kwalifikacji do leczenia,
- koszt monitorowania leczenia,
- podania leków,
- koszt uwzględnionych stanów zdrowia,
- koszt leczenia paliatywnego,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

A.2.9. Instrument dzielenia ryzyka



A.2.10. Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [92].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe wynoszą 0% dla kosztów oraz efektów zdrowotnych.

A.2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł [93].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

A.2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariację wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków, proporcji, prawdopodobieństw, parametrów wyznaczających użyteczności, przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla kosztów związanych ze stanem po progresji, przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto

skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;

- dla parametrów określających krzywe przeżycia, charakterystyki początkowe kohorty (wiek, BSA, masa ciała) oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przyjęto rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- skuteczności porównywanych interwencji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- parametrów kosztowych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale A.6.

A.3. Dane źródłowe

A.3.1. Charakterystyka populacji

Charakterystyki początkowe populacji zaczerpnięto z analizy klinicznej ██████████ 2016 (dotyczące ramienia IDL+RTX w badaniu Furman 2014) oraz wykorzystując dane GUS na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2009 roku [94]. W zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy modelu uwzględniono średni wiek pacjentów i odsetek mężczyzn (parametry wpływające na bazową użyteczność stanu zdrowia), średnią masę ciała (parametr wpływający na dawkowanie chlorambucylu) oraz powierzchnię ciała pacjentów (parametr wpływający na dawkowanie rytuksymabu, bendamustyny, fludarabiny, cyklofosfamidu oraz metyloprednizolonu).

W publikacji na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2014 roku dla populacji dorosłej raportowano indeks masy ciała (BMI), natomiast nie prezentowano danych dotyczących wzrostu populacji powyżej 18 roku życia. W celu zachowania spójności danych, nie aktualizowano wartości BMI do danych z 2014 roku.

W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące wzrostu i indeksu masy ciała osób w Polsce w 2009 roku w zależności od płci na podstawie danych GUS [94] (Tabela 21–Tabela 23).

Tabela 21.
Mężczyźni w wieku 15 lat i więcej w Polsce w 2009 roku wg indeksu masy ciała (BMI)

Wiek	Liczba ludności [w tys.]							Ogółem
	BMI < 16	BMI 16-18,49	BMI 18,5-22,99	BMI 23-24,99	BMI 25-27,49	BMI 27,5-29,99	BMI > 30	
15-19	3,3	84,2	545,4	164,3	88,4	39,1	17,4	942,0
20-29	2,1	27,1	673,1	589,3	510,5	326,9	156,6	2285,6
30-39	-	6,7	303,4	444,0	685,0	450,2	335,7	2225,1
40-49	-	6,2	208,1	350,5	498,6	485,2	415,2	1963,8
50-59	-	6,9	240,9	382,2	652,0	503,8	522,8	2308,7
60-69	0,6	6,4	128,2	205,1	312,5	349,8	363,2	1365,8
70-79	0,2	3,4	83,7	150,4	230,6	204,7	170,7	843,9
≥80	-	6,7	47,1	51,0	69,3	71,0	42,8	287,8

Tabela 22.
Kobiety w wieku 15 lat i więcej w Polsce w 2009 roku wg indeksu masy ciała (BMI)

Wiek	Liczba ludności [w tys.]							Ogółem
	BMI < 16	BMI 16-18,49	BMI 18,5-22,99	BMI 23-24,99	BMI 25-27,49	BMI 27,5-29,99	BMI > 30	
15-19	6,7	141,1	602,3	109	30,7	8,5	11,5	909,7
20-29	10,9	248,1	1436	362,5	218,4	106,3	92,3	2474,6
30-39	3	99,2	1222,6	451,1	357,1	217,1	179,2	2529,4
40-49	2,1	33,8	622	487,3	460,4	310,1	288,4	2204,2
50-59	3	40,3	535,3	488,8	594,2	438	661,9	2761,4
60-69	3	18,9	250,5	263,9	388,9	343,8	526,6	1795,7
70-79	1,7	14	195,1	232,3	299	282,3	353,8	1378,3
≥80	-	12,9	121,2	139,3	166,1	115,9	132,4	687,7

Tabela 23.
Wzrost ludności w wieku 15 lat i więcej w Polsce wg wieku i płci

Wiek [w latach]	Średni wzrost [w cm]	
	Mężczyźni	Kobiety
15-19	176	163
20-29	177	166
30-39	180	166
40-49	178	165
50-59	176	164
60-69	175	162
70-80	173	162
80+	172	161

W celu oszacowania średniej masy ciała oraz powierzchni ciała, przyjęto kilka założeń:

- Wiek populacji chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ma rozkład normalny ze średnią wynoszącą 71 lat i odchyleniem standardowym równym 7,7 lat – zgodnie z charakterystyką pacjentów biorących udział w badaniu Furman 2014.
- Wyznaczono średnie BMI dla każdego z przedziałów BMI, jako średnia z wartości krańcowych przedziału.
- Dla przedziału BMI < 16 założono, że średnie BMI wynosi 15,5, natomiast dla BMI > 30 – 31,5.
- BMI w poszczególnych przedziałach jest jednakowe dla każdego wieku z danego przedziału wiekowego.

Średnią masę ciała w podgrupach w zależności od płci obliczono na podstawie średniego BMI oraz średniego wzrostu dla każdej grupy wiekowej. Następnie uwzględniono odsetki populacji ze względu przynależność do grupy wiekowej oraz liczebność populacji ze względu na BMI z danych GUS. Średnią masę ciała wyznaczono, jako stosunek oszacowanych wartości z liczebnością populacji według średniego BMI.

Średnią powierzchnię ciała w podgrupach w zależności od płci wyznaczono, korzystając ze wzoru Mostellera danego formułą:

$$P = \sqrt{\frac{W \times M}{3600}}$$

gdzie:

- P - powierzchnia ciała w m²,
- W – średni wzrost w cm,
- M – średnia masa ciała w kg w podgrupach.

Następnie uwzględniono odsetki populacji ze względu na przynależność do grupy wiekowej oraz liczebność populacji ze względu na BMI z danych GUS. Średnią powierzchnię ciała wyznaczono, jako stosunek oszacowanych wartości z liczebnością populacji według średniego BMI.

W celu obliczenia odchylenia standardowego średniej masy ciała ze względu na płeć, oszacowano kwadrat różnicy pomiędzy średnimi masami ciała w podgrupach a średnią masą ciała, przy uwzględnieniu rozkładu populacji ze względu na wiek oraz liczebność populacji według średniego BMI. Odchylenie standardowe średniej masy ciała wyznaczono, jako stosunek oszacowanych wartości z liczebnością populacji według średniego BMI. Analogicznie oszacowana odchylenie standardowe dla BSA.

Dla liczebności populacji z analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu oszacowanych średnich oraz odchyłeń standardowych, metodą bootstrap wyznaczono błąd standardowy dla średniej masy ciała oraz powierzchni ciała.

W tabeli poniżej zestawiono wartości poszczególnych charakterystyk początkowych populacji przyjętych w analizie ekonomicznej (Tabela 24).

Tabela 24.
Charakterystyka początkowa populacji

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Wiek [lata]	71	0,73	Analiza kliniczna ██████████ 2016 (badanie Furman 2014)
Odsetek mężczyzn [%]	69,1	-	Analiza kliniczna ██████████ 2016 (badanie Furman 2014)
Masa ciała mężczyzny [kg]	82,53	0,44	Na podstawie danych GUS
Masa ciała kobiety [kg]	70,56	0,43	Na podstawie danych GUS
Powierzchnia ciała mężczyzny [m ²]	2,00	0,01	Na podstawie danych GUS
Powierzchnia ciała kobiety [m ²]	1,78	0,01	Na podstawie danych GUS

A.3.2. Efektywność interwencji

A.3.2.1 Wprowadzenie

Do oszacowania krzywych PFS i OS oraz ORR posłużyły badania włączone do analizy klinicznej ██████████ 2016 [64].

W ramach jedyne badania włączonego dla schematu IDL+RTX (Furman 2014) ocenianą interwencję porównano z RTX stosowanym w monoterapii. Zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 zastosowanie IDL+RTX w porównaniu z RTX przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego pacjentów. Stosowanie IDL+RTX w porównaniu z RTX pozwoliło także uzyskać ogólną odpowiedź na leczenie u znacznie wyższego odsetka chorych, a odsetek chorych leczonych IDL+RTX, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, był wręcz wyższy w subpopulacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w porównaniu do populacji ogólnej (82% vs 77%).

Dostępność (a także wiarygodność) dowodów naukowych dla pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w leczeniu dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową jest bardzo zróżnicowana, od dość licznych dowodów dla terapii FCR oraz terapii zawierających chlorambucyl lub bendamustynę, do bardzo ograniczonego zasobu dowodów dla terapii zawierającej wysokodawkowy metyloprednizolon. Badania z randomizacją dotyczą przede wszystkim terapii I linii, podczas gdy dane na temat skuteczności schematów w II linii pochodzą z badań obserwacyjnych, często na mniejszych liczebnie próbach – dotyczy to zwłaszcza terapii najczęściej wskazywanej przez wytyczne, tj. wysokich dawek metyloprednizolonu z rytuksymabem, dla których dostępne są bardzo ograniczone dane na populacji zbliżonej do docelowej obejmującej jedynie 13 chorych w odniesieniu do OS i PFS. Tym bardziej ograniczone są dane dla populacji z del(17p)/mTP53.

Odnalezione w analizie klinicznej badania uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Należy mieć zatem na uwadze, że przeprowadzone porównanie pośrednie bez dostosowania (zestawienie tabelaryczne wyników dla poszczególnych ramion z badań bez ich kumulacji) IDL+RTX z komparatorami wiąże się ze znacznie ograniczoną wiarygodnością i należy je traktować z ostrożnością.

W szczególności należy podkreślić, że większość komparatorów oceniana była w populacji znacznie mniej obciążonej niż populacja z badania Furman 2014 - jedynie w 5 z odnalezionych dla komparatorów badań rozważano populacje pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, a schemat HDMP+RTX oceniano w populacji znacznie młodszej niż w badaniu Furman 2014 (mediana i zakres wieku pacjentów w badaniu wynosiły odpowiednio 59 lat (45–76) vs 71 (48–90)), co w naturalny sposób mogło wpłynąć na wyniki uzyskane w badaniu w zakresie OS.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że doniesienia dotyczące skuteczności komparatorów dla idelalizybu są bardzo ograniczone (niska liczebność pacjentów, populacja różnorodna i jedynie zbliżona do wnioskowanej), a co za tym idzie żaden z nich nie posiada udowodnionej skuteczności w terapii CLL w populacji docelowej z obecnością del(17p)/mTP53.

W związku z powyższym zasadne wydaje się założenie, że oceniane komparatory cechują się skutecznością zbliżoną do skuteczności monoterapii RTX. Co istotne, większość komparatorów oceniana była w populacji znacznie mniej obciążonej niż populacja z badania Furman 2014, a skuteczność RTX oceniana w badaniu Furman 2014 jest jedynym dostępnym dowodem przeprowadzonym na populacji praktycznie takiej samej odnośnie do charakterystyk wyjściowych jak chorzy leczeni IDL+RTX, co zwiększa wiarygodność przeprowadzonych analiz.

W konsekwencji w analizie podstawowej skuteczność komparatorów określono w oparciu o wyniki badania Furman 2014 dotyczące efektywności rytuksymabu w monoterapii jako jedynej interwencji, dla której możliwe było przeprowadzenie bezpośredniego porównania z idelalizybem. Dodatkowo w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu efektywności z badań dotyczących poszczególnych komparatorów. Uwzględniono badania włączone do analizy klinicznej. Do oszacowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji wybrano badania, w których prezentowano krzywe PFS i OS w populacji pacjentów z CLL z del(17p) i/lub mTP53. W rozważanej analizie wrażliwości odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie określono w oparciu o wszystkie badania włączone do analizy klinicznej.

A.3.2.2 Krzywe PFS i OS

W badaniu Furman 2014 w momencie wystąpienia progresji choroby pacjenci otrzymujący PLC+RTX przechodzili na terapię IDL+RTX, w związku z tym krzywa przeżycia całkowitego dla PLC+RTX jest przeszacowana. Uwzględnienie modelowania przeżycia całkowitego na podstawie krzywej prezentowanej w badaniu oznacza zawyżenie efektywności komparatora (podejście konserwatywne),

niemniej jednak zostało przyjęte w analizie podstawowej jako najlepsze możliwe na podstawie dostępnych źródeł danych.

W przypadku analizy wrażliwości (scenariusz E-1) jedynie dla schematu FCR i BEND+RTX publikowane były krzywe przeżycia spełniające wszystkie zdefiniowane wyżej kryteria. W przypadku porównania z BEND krzywe przeżycia dla komparatora w analizie wrażliwości uwzględniono na podstawie krzywej dla BEND+RTX, prawdopodobnie zawyżając w ten sposób przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. W przypadku pozostałych schematów w analizie wrażliwości dla efektywności interwencji uwzględniono krzywe zastosowane w analizie podstawowej.

Tabela 25.
Źródła danych dla interwencji oraz poszczególnych komparatorów

Badanie	Scenariusz	Schemat leczenia	Populacja
Sharman 2014 [95]	Podstawowy	IDL+RTX	Del(17p) i/ lub mTP53
Furman 2014 [66]		PLC+RTX	Del(17p) i/ lub mTP53
Badoux 2011 [96]	Scenariusz E-1	FCR	Del(17p)
Waldthaler 2011 [97]		BEND+RTX	Del(17p)

W publikacjach Sharman 2014 [95], Waldthaler 2011 [97] oraz Badoux 2011 [96] krzywe PFS i OS przedstawiono przy pomocy grafiki rastrowej, natomiast w Furman 2014 – grafiki wektorowej. Krzywe prezentowane w postaci grafiki wektorowej szczytano przy pomocy programu Inkscape 0.91, natomiast rastrowej - CurveSnap V1.1.

Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano funkcje przeżycia przy pomocy środowiska R (z wykorzystaniem pakietów *nlme* 3.1-122, *bbmle* 1.0.18, *forecast* 7.0). Rozważono przy tym rozkłady najczęściej stosowane w analizie przeżycia, tj. rozkład Gomperta, wykładniczy, Weibulla oraz log-logistyczny.

Wzory dla poszczególnych funkcji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Wzory funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS i OS

Rozkład	Wzór funkcji
Gomperta	$S(t) = e^{-\frac{\ln \lambda}{\ln \gamma} (1 - e^{-\ln(\lambda)t})}$
Wykładniczy	$S(t) = e^{-\lambda t}, \lambda > 0$
Weibulla	$S(t) = e^{-(\lambda t)^\gamma}$
Log-logistyczny	$S(t) = \frac{1}{1 + (\lambda t)^\gamma}$

Stopień dopasowania poszczególnych funkcji do danych oceniano za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (AIC, *Akaike Information Criterion*) oraz dopasowania wizualnego.

Poniżej przedstawiono otrzymane współczynniki AIC oraz BIC dla każdego dopasowania (Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 27.
Kryteria AIC oraz BIC dla krzywych PFS

Rozkład	Wykładniczy	Gompertz	Weibull	Log-logistyczny
AIC				
IDL+RTX	-176,91781	-159,39932	-213,52509	-209,03125
PLC+RTX	-78,81010	32,86760	-120,11976	-100,58009
BEND+RTX	-64,2805	-23,3379	-75,9067	-88,9716
FCR	-132,8740	-37,0826	-142,2173	-130,2077
BIC				
IDL+RTX	-172,76274	-153,16671	-207,29247	-202,79863
PLC+RTX	-75,94213	37,16957	-115,81779	-96,27813
BEND+RTX	-60,9534	-18,3472	-70,9160	-83,98087
FCR	-129,9426	-32,6854	-137,8201	-125,81047

Tabela 28.
Kryteria AIC oraz BIC dla krzywych OS

Rozkład	Wykładniczy	Gompertz	Weibull	Log-logistyczny
AIC				
IDL+RTX	-115,75992	-141,95769	-174,91380	-171,42199
PLC+RTX	-339,18309	-257,14519	-340,40730	-337,24813
BEND+RTX	-92,6245	-30,7240	-99,6619	-91,5087
FCR	-70,0218	31,9936	-110,8350	-95,8173
BIC				
IDL+RTX	-111,81933	-136,04681	-169,00292	-165,51112
PLC+RTX	-334,52162	-250,15299	-333,41510	-330,25593
BEND+RTX	-89,2467	-25,6573	-94,5953	-86,44205
FCR	-67,0903	36,3908	-106,4378	-91,42009

Według kryterium AIC najlepiej dopasowanymi krzywymi do krzywych OS i PFS dla ramienia IDL+RTX oraz ramienia PLC+RTX są krzywe oparte na rozkładzie Weibulla. Jednocześnie funkcje przeżycia dopasowane do krzywych OS i PFS dla ramienia IDL+RTX przecinają się w długim horyzoncie czasowym, co jest niezgodne z ich definicją. W związku z tym w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę wizualną wszystkich krzywych dopasowanych do ramienia IDL+RTX. W jej wyniku do oceny efektywności IDL+RTX w analizie uwzględniono krzywą log-logistyczną, która w krótkim horyzoncie czasowym daje dopasowanie bliskie dopasowaniu zgodnemu z rozkładem Weibulla.

Funkcja przeżycia dopasowana (zarówno zgodnie z rozkładem Weibulla, jak i log-logistycznym) do krzywej OS dla ramienia IDL+RTX w pewnym momencie przecina się z dopasowaną krzywą OS dla ramienia PLC+RTX. Ze względu na fakt, że ekstrapolacja wyników na dłuższy horyzont czasowy wiąże się z większą niepewnością, biorąc pod uwagę znaczące różnice w przeżyciu całkowitym na korzyść IDL+RTX w okresie obserwacji w badaniu, stwierdzono, że sytuacja, w której przeżycie pacjentów stosujących IDL+RTX jest niższe niż przeżycie pacjentów stosujących RTX, jest mało prawdopodobna. W związku z powyższym w modelu do krzywej Kaplana-Meiera OS dla ramienia IDL+RTX dopasowano funkcję przeżycia do momentu przecięcia się krzywych dla IDL+RTX z PLC+RTX, opartą na rozkładzie log-logistycznym, zaś od momentu przecięcia się krzywych dla IDL+RTX i PLC+RTX dla ramienia IDL+RTX przyjęto wartości jak dla PLC+RTX. Powyższe założenie przetestowano w scenariuszu E-2 analizy wrażliwości, w którym w obliczeniach wykorzystano dopasowaną funkcję przeżycia dla IDL+RTX bez korekty wartości krzywej OS w przypadku przecięcia się jej z krzywą OS dla PLC+RTX.

W ramach analizy przeprowadzono także obliczenia (scenariusz E-4), mające na celu przetestowanie wpływu przyjętego założenia, że wartości krzywych OS dopasowanych dla IDL+RTX i PLC+RTX od momentu ich przecięcia się są jednakowe. W obliczeniach krzywą OS dla PLC+RTX uwzględniono jak w analizie podstawowej, zaś krzywą dla IDL+RTX wyznaczono poprzez zastosowanie do krzywej OS dla PLC+RTX współczynnika hazardu względnego (HR) określonego dla porównania IDL+RTX z PLC+RTX w zakresie OS w badaniu Sharman 2014 (HR=0,34). Hazard bazowy wyznaczono na podstawie krzywej OS dostosowanej dla PLC+RTX, gdyż krzywa ta - w przeciwieństwie do krzywej dla IDL+RTX - osiągnęła medianę przeżycia całkowitego wśród pacjentów stosujących PLC+RTX. Wyznaczone w ten sposób krzywe OS dla IDL+RTX i PLC+RTX nie przecinają się w żadnym punkcie analizowanego horyzontu czasowego.

W świetle wyników w zakresie przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych IDL+RTX i PLC+RTX w okresie obserwacji w badaniu wydaje się, że założenie przyjęte w analizie podstawowej w zakresie zachowania krzywej OS dla IDL+RTX po momencie jej przecięcia się z krzywą OS dla PLC+RTX jest zasadne. Wyniki rozważonych scenariuszy potwierdzają dodatkowo, że alternatywnie podejścia możliwe do zastosowania w tym zakresie powodowałyby jedynie nieznaczne pogorszenie się wyników analizy na niekorzyść IDL+RTX lub ich wyraźną poprawę na korzyść interwencji ocenianej.

W ramach analizy przeprowadzono dodatkowe obliczenia (scenariusz E-3), w których efektywność komparatorów w zakresie OS modelowano za pomocą danych stosowanych w analizie podstawowej, zaś krzywą dla IDL+RTX modelowano zgodnie z rozkładem Weibulla (modelem charakteryzującym się najlepszym dopasowaniem zgodnie z kryterium AIC). Z uwagi na definicję krzywych PFS i OS (która powoduje, że krzywa PFS jest zawsze poniżej krzywej OS) w analizowanym wariancie obliczeń przyjęto, że od momentu przecięcia się krzywych PFS i OS dopasowanych dla ramienia IDL+RTX krzywa PFS przyjmuje wartości takie same jak krzywa OS. Również w tym przypadku od momentu przecięcia się krzywych IDL+RTX i PLC+RTX dla ramienia IDL+RTX przyjęto wartości jak dla PLC+RTX.

W przypadku krzywych PFS w analizie nie napotkano dodatkowych problemów związanych z ekstrapolacją krzywych poza okres obserwacji w badaniach klinicznych. W obliczeniach uwzględniono krzywe charakteryzujące się najlepszym dopasowaniem na podstawie wartości AIC.

W tabelach poniżej zestawiono parametry dopasowanych krzywych PFS i OS dla poszczególnych schematów leczenia (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29.
Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych PFS

Schemat leczenia	Lambda (λ)		Gamma (γ)		Rozkład
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Analiza podstawowa					
IDL+RTX	0,0399	0,0013	1,6226	0,0884	Weibull
Komparator (na podstawie RTX)	0,1763	0,0029	1,3944	0,0491	Weibull
Analiza wrażliwości (scenariusz E-1)					
IDL+RTX (jak w analizie podstawowej)	0,0399	0,0013	1,6226	0,0884	Weibull
FCR	0,1356	0,0024	0,9067	0,0248	Weibull
BEND+/-RTX	0,1645	0,0110	0,7101	0,0666	Weibull
CLB+/-RTX, HDMP+RTX (na podstawie RTX)	0,1763	0,0029	1,3944	0,0491	Weibull

Tabela 30.
Parametry funkcji przeżycia dopasowanych do krzywych OS

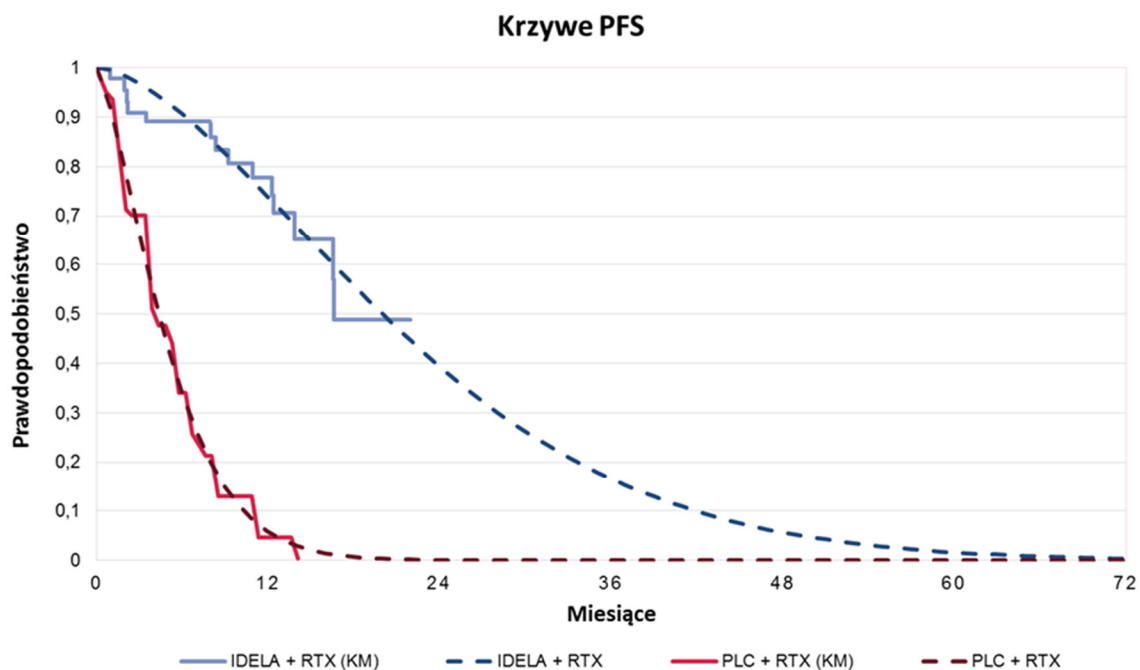
Schemat leczenia	Lambda (λ)		Gamma (γ)		Rozkład
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Analiza podstawowa					
IDL+RTX	0,0421	0,0011	3,3421	0,2472	Log-logistyczny
Komparator (na podstawie RTX)	0,0469	0,0012	0,9529	0,0254	Weibull
Analiza wrażliwości (scenariusz E-1)					
IDL+RTX (jak w analizie podstawowej)	0,0421	0,0011	3,3421	0,2472	Log-logistyczny
FCR	0,0702	0,0012	1,4887	0,0621	Weibull
BEND+/-RTX	0,0778	0,035	0,7905	0,0598	Weibull
CLB+/-RTX, HDMP+RTX (na podstawie RTX)	0,0469	0,0012	0,9529	0,0254	Weibull
Analiza wrażliwości (scenariusz E-2)					
IDL+RTX ^a	0,0421	0,0011	3,3421	0,2472	Log-logistyczny
Komparator (na podstawie RTX)	0,0469	0,0012	0,9529	0,0254	Weibull
Analiza wrażliwości (scenariusz E-3)					
IDL+RTX	0,0381	0,0011	2,9389	0,2059	Weibull
Komparator (na podstawie RTX)	0,0469	0,0012	0,9529	0,0254	Weibull
Analiza wrażliwości (scenariusz E-4)					

Schemat leczenia	Lambda (λ)		Gamma (γ)		Rozkład
	Średnia	SE	Średnia	SE	
IDL+RTX	Na podstawie RTX z uwzględnieniem HR = 0,34				
Komparator (na podstawie RTX)	0,0469	0,0012	0,9529	0,0254	Weibull

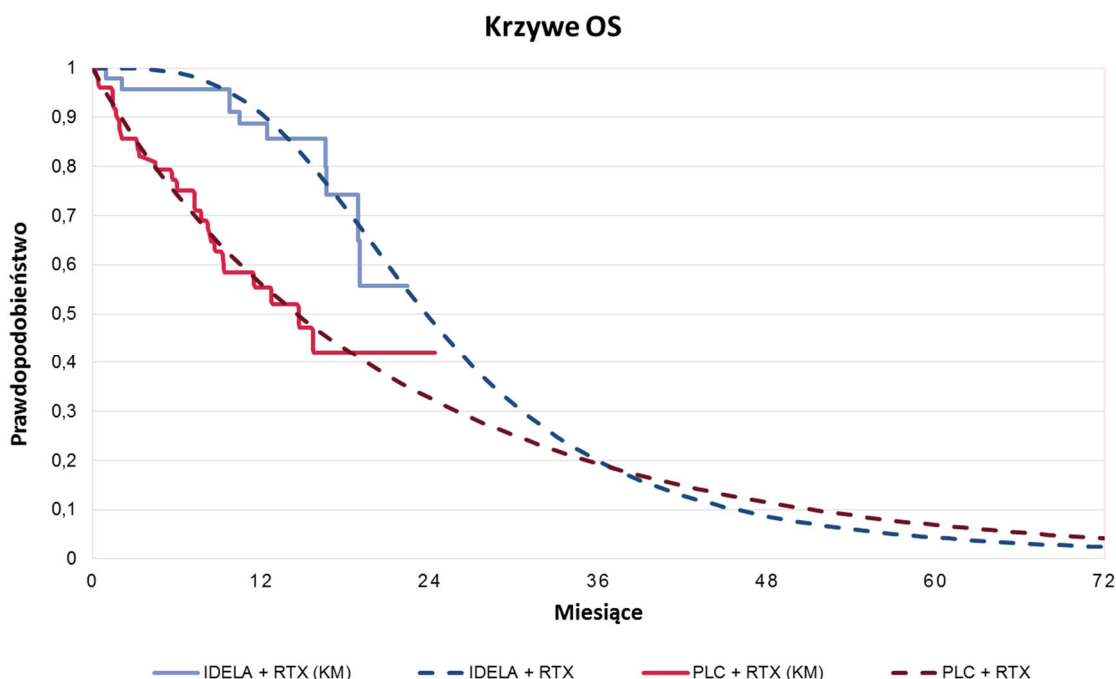
a) Brak korekty wartości krzywej OS w ramieniu IDL+RTX w przypadku przecięcia z krzywą na podstawie RTX

Wyniki poszczególnych badań przedstawione za pomocą krzywych PFS i OS oraz dopasowane krzywe przeżycia zastosowane w analizie podstawowej zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 1.
Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS oraz dopasowane funkcje



Wykres 2.
Krzywe Kaplana-Meiera dla OS oraz dopasowane funkcje



W modelu nie uwzględniono śmiertelności bazowej pacjentów wyznaczonej na podstawie tablic trwania życia, gdyż założono, że zawiera się ona w wykorzystywanych krzywych OS. Dopasowana krzywa przeżycia dla ramienia PLC+RTX charakteryzuje się wyższą śmiertelnością niż śmiertelność w populacji ogólnej Polski, natomiast w przypadku pacjentów stosujących IDL+RTX, śmiertelność ogólna w Polsce jest wyższa niż ta wynikająca z krzywej OS dla IDL+RTX wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy dożyją 91. roku życia analizy (tj. 0,4% populacji początkowej). Rozbieżność ta ma marginalny wpływ na wyniki analizy. W związku z powyższym przyjęte podejście wydaje się zasadne.

A.3.2.3 Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR)

Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie oszacowano w oparciu o dane raportowane w analizie klinicznej ██████████ 2016 (Tabela 31). W scenariuszu podstawowym analizy, ORR dla CLB, FCR, BEND oraz HDMP przyjęto na podstawie efektywności PLC+RTX, raportowanej w badaniu Furman 2014. Dodatkowo w analizie wrażliwości wzięto pod uwagę ORR dla poszczególnych komparatorów z badań, które najbardziej odpowiadały populacji docelowej niniejszej analizy, czyli pacjentom z CLL z del(17p) i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia I linii.

W celu zachowania spójności, dla schematów IDL+RTX, PLC+RTX, BEND+RTX oraz FCR przy wyznaczaniu ORR wzięto pod uwagę takie same badania jak dla krzywych PFS i OS. W przypadku, schematu CLB+RTX jedno badanie spełniało powyższe kryteria, dla CLB 5 badań, dla BEND, BEND+/-RTX oraz dla HDMP dwa badania. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań, uwzględniono wyniki z badań wybranych, jako badania główne w analizie klinicznej, czyli najbardziej

zbliżone docelowej populacji oraz populacji z badania Fruman 2014. Badania dotyczące HDMP+RTX, raportowane w publikacjach Pileckyte 2011 [90] oraz Bowen 2007 [98] dotyczą bardzo podobnej populacji, w związku z tym konserwatywnie przyjęto wyższą wartość ORR. Badania dotyczące BEND+/-RTX, raportowane w publikacjach Zaja 2013 [99] oraz Ninkovic 2015 [100] dotyczą bardzo podobnej populacji, w związku z tym konserwatywnie przyjęto wyższą wartość ORR.

Tabela 31.
Źródła danych dla interwencji oraz poszczególnych komparatorów

Schemat leczenia	Badanie	Populacja	ORR
IDL+RTX	Sharman 2014	Del(17p) i/lub mTP53	36/44
PLC+RTX	Sharman 2014	Del(17p) i/lub mTP53	6/47
FCR	Badoux 2011	Del(17p)	7/20
BEND+RTX	Waldthaler 2011	Del(17p)	2/5
BEND	Robak 2016	Del(17p) i/lub mTP53	0/3
BEND +/- RTX	Ninkovic 2015	Del(17p)	7/20
CLB	LRF CLL4	Del(17p)	4/15
CLB+RTX	Hillmen 2014	Del(17p)	2/3
HDMP+RTX	Pileckyte 2011	Del(17p) i/lub mTP53	9/13

Poniżej zaprezentowano finalne wartości odsetków pacjentów z ORR przyjmowane w analizie (Tabela 32).

Tabela 32.
Dane dotyczące ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie dla interwencji oraz poszczególnych komparatorów

Schemat leczenia	Scenariusz analizy	Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie	
		Średnia	SE
IDL+RTX	Analiza podstawowa	81,82%	5,81%
Komparator (na podstawie RTX)	Analiza podstawowa	12,77%	4,87%
FCR	Scenariusz E-1	35,00%	13,23%
BEND+RTX	Scenariusz E-1	40,00%	21,91%
BEND	Scenariusz E-1	00,00%	00,00%
BEND+/-RTX	Scenariusz E-1	35,00%	10,67%
CLB	Scenariusz E-1	26,67%	11,42%
CLB+RTX	Scenariusz E-1	66,67%	27,22%
HDMP+RTX	Scenariusz E-1	69,23%	12,80%

A.3.3. Zdarzenia niepożądane

Wyboru zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie kosztów-użyteczności dokonano w oparciu o dane raportowane w analizie klinicznej ██████████ 2016 [64]. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących kształtowania się w czasie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że zdarzenia niepożądane występują na początku symulacji, a zatem koszty oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Ze względu na charakter analizowanego punktu końcowego, w przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej posłużono się danymi raportowanymi w badaniach dla poszczególnych komparatorów. Podejście takie umożliwia uwzględnienie możliwie szerokiej informacji dotyczących bezpieczeństwa analizowanych interwencji. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie powinna w istotny sposób zależeć od szczegółowej charakterystyki początkowej pacjentów, a w szczególności od występowania del(17p) i/lub mTP53, jak to ma miejsce w przypadku efektywności uwzględnionych interwencji.

Dodatkowo w analizie wrażliwości dla każdego z komparatorów, przyjęto częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników dla RTX z badania Furman 2016.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 raportowane w poszczególnych publikacjach włączonych do analizy klinicznej u co najmniej 6% pacjentów, co objęło następujące zdarzenia niepożądane:

- biegunka/zapalenie okrężnicy,
- anemia,
- gorączka,
- duszność,
- infekcje,
- leukopenia,
- neutropenia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc,
- reakcje skórne,
- limfopenia,
- podwyższony poziom ALT lub AST,
- AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna).

Jeżeli uwzględnione w modelu zdarzenie niepożądane nie było raportowane dla danego komparatora, założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wynosi 0%. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w każdym analizowanym schemacie obliczono jako średnią ważoną z danych raportowanych w poszczególnych publikacjach odpowiadających danemu ramieniu.

W publikacji Robak 2016 [101] raportowano zdarzenia niepożądane dla BEND stosowanego bez RTX. Doniesienia Hus 2013 [102] oraz Ninkovic 2015 [100] obejmowały częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych zarówno u pacjentów leczonych schematem BEND, jak i schematem BEND+RTX. Pozostałe publikacje dotyczyły natomiast pacjentów otrzymujących terapię BEND+RTX. Z tego względu w obliczeniach uwzględniono dane z wszystkich badań i przypisano jednakowe prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu BEND oraz w ramieniu BEND+RTX.

Dla schematu HDMP+RTX w analizie klinicznej ██████████ 2016 raportowano zdarzenia niepożądane ogółem poza neutropenią, dla której wyróżniono także częstość występowania zdarzenia w stopniu 3–4 (za publikacją Pileckyte 2011). Z tego względu dla tego komparatora przyjęto prawdopodobieństwa pozostałych zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji Castro 2008 [103] (ujętej w analizie problemu decyzyjnego ██████████ 2016 [64]) z uwagi na dawkowanie HDMP zbieżne w badaniu opisanym w wzmiankowanym artykule z przyjętym w niniejszej analizie.

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono wartości raportowane w analizie klinicznej ██████████ 2016 dotyczące występowania uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych oraz obliczone na ich podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń wykorzystane w analizie (Tabela 33–Tabela 39).

Tabela 33.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu IDL+RTX (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Sharman 2014	Średnia	SE
Biegunka/zapalenie okrężnicy	18/110	16,4%	3,5%
Anemia	9/110	8,2%	2,6%
Gorączka	7/110	6,4%	2,3%
Duszność	7/110	6,4%	2,3%
Infekcje	bd	0,0%	0,0%
Leukopenia	bd	0,0%	0,0%
Neutropenia	45/110	40,9%	4,7%
Trombocytopenia	15/110	13,6%	3,3%
Zapalenie płuc	14/110	12,7%	3,2%
Reakcje skórne	3/110 ^a	2,7%	1,6%
Limfopenia	bd	0,0%	0,0%
Podwyższony poziom ALT lub AST	7/110	6,4%	2,3%
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	bd	0,0%	0,0%

a) wysypka

Tabela 34.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu RTX (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa		Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Sharman 2014	Średnia	SE	
Biegunka/zapalenie okrężnicy	14/108	12,96%	3,23%	
Anemia	3/108	2,78%	1,58%	
Gorączka	bd	0,00%	0,00%	
Duszność	22/108	20,37%	3,88%	
Infekcje	5/108	4,63%	2,02%	
Leukopenia	26/108	24,07%	4,11%	
Neutropenia	bd	0,00%	0,00%	
Trombocytopenia	bd	0,00%	0,00%	
Zapalenie płuc	bd	0,00%	0,00%	
Reakcje skórne	22/108	20,37%	3,88%	
Limfopenia	46/108	42,59%	4,76%	
Podwyższony poziom ALT lub AST	6/108	5,56%	2,20%	
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	1/108	0,93%	0,92%	

Tabela 35.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu BEND oraz BEND+RTX (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa								Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Fischer 2011	Fischer 2012	Hus 2013	Ninkovic 2015	Waldthaler 2011	Zaja 2013	Gentile 2016	Robak 2016	Średnia	SE
Biegunka/zapalenie okrężnicy	b	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0/33	0,0%	0,0%
Anemia	13/78	23/117	12/92	14/94	5/66	20/142	42/279	5/33	14,9%	1,2%
Gorączka	bd	bd	bd	bd	bd	8/142	bd	0/33	4,6%	1,6%
Duszność	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Infekcje	10/78	9/117	18/92	21/70	11/67	bd	24/279	9/33	13,9%	1,3%
Leukopenia	14/78	35/117	bd	26/91	18/66	bd	bd	bd	26,4%	2,4%
Neutropenia	18/78	23/117	31/92	26/90	23/69	60/142	72/279	13/33	29,6%	1,5%
Trombocytopenia	22/78	26/117	12/92	17/95	12/66	14/142	43/279	5/33	16,7%	1,2%
Zapalenie płuc	bd	bd	bd	4/67 ^a	bd	8/142	bd	bd	5,7%	1,6%
Reakcje skórne	bd	bd	bd	5/68	1/67	bd	14/279	bd	4,8%	1,1%
Limfopenia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Podwyższony poziom ALT lub AST	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa								Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Fischer 2011	Fischer 2012	Hus 2013	Ninkovic 2015	Waldthaler 2011	Zaja 2013	Gentile 2016	Robak 2016	Średnia	SE
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	bd	bd	bd	bd	bd	1/142 ^b			0,7%	0,7%

a) śródmiąższowe lub przewlekłe zapalenie płuc

b) WAIHA, anemia hemolityczna autoimmunologiczna wywołana przeciwciałami typu ciepłego

Tabela 36.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CLB (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa				Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	CLL5 (Eichhorst 2009)	COMPLEMENT-1 (Hillmen 2015)	Hillmen 2007	LRF CLL§	Średnia	SE
Biegunka/zapalenie okrężnicy	bd	bd	bd	4/380	1,1%	0,5%
Anemia	26/96	12/227	26/147	bd	13,6%	1,6%
Gorączka	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Duszność	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Infekcje	4/96	27/227	bd	bd	9,6%	1,6%
Leukopenia	3/96	bd	bd	bd	3,1%	1,8%
Neutropenia	12/77	32/227	36/147	bd	17,7%	1,8%
Trombocytopenia	19/96	22/227	17/147	bd	12,3%	1,5%
Zapalenie płuc	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Reakcje skórne	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Limfopenia	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Podwyższony poziom ALT lub AST	bd	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	2/96	bd	bd	bd	2,1%	1,5%

Tabela 37.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu CLB+RTX (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Hillmen 2014	Średnia	SE
Biegunka/zapalenie okrężnicy	1/100	1,0%	1,0%
Anemia	19/100	19,0%	3,9%
Gorączka	0/100	0,0%	0,0%
Duszność	bd	0,0%	0,0%

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Hillmen 2014	Średnia	SE
Infekcje	bd	0,0%	0,0%
Leukopenia	23/100	23,0%	4,2%
Neutropenia	41/100	41,0%	4,1%
Trombocytopenia	18/100	18,0%	3,8%
Zapalenie płuc	bd	0,0%	0,0%
Reakcje skórne	bd	0,0%	0,0%
Limfopenia	41/100	41,0%	4,9%
Podwyższony poziom ALT lub AST	bd	0,0%	0,0%
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	bd	0,0%	0,0%

Tabela 38.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu FCR (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa			Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Hallek 2010	Herishanu 2015	REACH	Średnia	SE
Biegunka/zapalenie okrężnicy	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Anemia	22/404	bd	33/274	8,1%	1,0%
Gorączka	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Duszność	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Infekcje	103/404	32/128	49/274	22,8%	1,5%
Leukopenia	97/404	bd	bd	24,0%	2,1%
Neutropenia	136/404	37/128 ^a	116/274	35,0%	1,7%
Trombocytopenia	30/404	bd	29/274	8,7%	1,1%
Zapalenie płuc	bd	bd	15/274	5,5%	1,4%
Reakcje skórne	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Limfopenia	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
Podwyższony poziom ALT lub AST	bd	bd	bd	0,0%	0,0%
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	3/404	8/128	bd	2,1%	0,6%

a) obejmuje neutropenię i neutropenię późną

Tabela 39.
Dane dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w ramieniu HDMP+RTX (za analizą kliniczną)

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa		Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Pileckyte 2011	Castro 2008	Średnia	SE
Biegunka/zapalenie okrężnicy	bd	bd	0,0%	0,0%

Zdarzenie niepożądane	Publikacja źródłowa		Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia	
	Pileckyte 2011	Castro 2008	Średnia	SE
Anemia	bd	bd	0,0%	0,0%
Gorączka	bd	bd	0,0%	0,0%
Duszność	bd	bd	0,0%	0,0%
Infekcje	bd	bd	0,0%	0,0%
Leukopenia	bd	bd	0,0%	0,0%
Neutropenia	8/29	2/14	27,6% ^a	8,3%
Trombocytopenia	bd	2/14	14,3%	9,4%
Zapalenie płuc	bd	1/14	7,1%	6,9%
Reakcje skórne	bd	bd	0,0%	0,0%
Limfopenia	bd	bd	0,0%	0,0%
Podwyższony poziom ALT lub AST	bd	bd	0,0%	0,0%
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	bd	bd	0,0%	0,0%

a) z pominięciem publikacji Castro 2008

A.3.4. Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia związanych z CLL oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelowanej jednostki chorobowej. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano danych dotyczących jakości życia mierzonej w pierwszej kolejności za pomocą kwestionariuszy służących do oceny ogólnej jakości życia (takich jak EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L, SF-36) oraz za pomocą bezpośrednich metod pomiaru (takich jak SG – ang. *standard gamble*, TTO – ang. *time trade off*). Odnaleziono trzy publikacje (Beusterien 2010 [104], Tolley 2013 [105] oraz Herring 2016 [106]), które wykorzystano w obliczeniach w ramach analizy kosztów-użyteczności. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania i publikacji włączonych do analizy zamieszczono w rozdz. A.12.2.

Doniesienie Beusterien 2010 dotyczyło badania przeprowadzonego na 89 osobach z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (z Anglii i Szkocji). Pomiaru użyteczności dokonano metodą loterii (SG). Wartości użyteczności raportowano z wyróżnieniem linii leczenia, odpowiedzi na leczenie i obecności zdarzeń niepożądanych, tj. nudności lub wymiotów, biegunki, anemii, gorączki lub zapalenia płuc.

W badaniu będącym przedmiotem publikacji Tolley 2013 oceniono metodą handlowania czasem (TTO) jakość życia przeciętnego pacjenta w wieku 70 lat w zaawansowanym stadium CLL po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii leczenia. Badanie przeprowadzono na 110 osobach z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii.

W publikacji Herring 2016 opisano użyteczności stanów zdrowia zmierzone przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L w ramach randomizowanego badania klinicznego COMPLEMENT-1. Badana próba obejmowała 447 pacjentów z CLL otrzymujących pierwszą linię leczenia.

A.3.4.1 Użyteczność stanów uwzględnionych w modelu

W modelu użyteczności rozróżniono względem następujących zdarzeń:

- brak progresji z ogólną odpowiedzią na leczenie,
- brak progresji bez ogólnej odpowiedzi na leczenie,
- progresja choroby.

W analizie podstawowej obliczenia oparto na rezultatach opublikowanych w artykule Beusterien 2010 [104], jedyne badania, na podstawie którego możliwe było wyróżnienie użyteczności stanów zdrowia w zależności od linii leczenia. Dane te obejmowały użyteczności związane z terapią I linii, obejmujące stany: brak zmian, częściowa odpowiedź, całkowita odpowiedź oraz progresja choroby. W ramach każdego z tych stanów opisano objawy choroby w kontekście zmian na ciele, trudności w wykonywaniu codziennych zajęć, wpływu na ośrodki sytości i głodu oraz trudności ze snem. Dodatkowo ankietowanych pytano o ocenę jakości życia w trakcie drugiej i trzeciej linii leczenia, które różniły się od stanu „brak zmian” w zakresie opisów stopnia trudności w wykonywaniu codziennych zajęć oraz zawarciem dodatkowej informacji, że pacjent jest na drugiej albo trzeciej linii leczenia z powodu pogorszenia objawów choroby.

W tabeli poniżej zamieszczono wartości uzyskane dla przytoczonych stanów zdrowia (Tabela 40). Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto założenie, że wartość dla stanu „2 linia leczenia” odpowiada stanowi w modelu „brak progresji bez odpowiedzi na leczenie” i stanowi wartość referencyjną do obliczeń dla pozostałych stanów. Wartość dla stanu „brak progresji z ogólną odpowiedzią na leczenie” obliczono jako iloczyn wartości bazowej oraz ilorazu średniej ze stanów „całkowita odpowiedź” i „częściowa odpowiedź” oraz stanu „brak zmian”. Podobnie użyteczność stanu w modelu „progresja choroby” wyznaczono jako iloczyn wartości bazowej i stosunku wartości dla stanu „progresja choroby” do wartości dla stanu „brak zmian” raportowanych w doniesieniu Beusterien 2010. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano ponadto wariant, w którym jako wartość bazową wybrano użyteczność dla stanu „3 linia leczenia” (scenariusz U-1a).

Tabela 40.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Beusterien 2010

Stan w publikacji Beusterien 2010	Średnia	SD
Całkowita odpowiedź	0,91	0,11
Częściowa odpowiedź	0,84	0,14
Brak zmian	0,78	0,14
2 linia leczenia	0,71	0,17
Progresja choroby	0,68	0,2

Stan w publikacji Beusterien 2010	Średnia	SD
3 linia leczenia	0,65	0,22

Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki scenariuszy, w których wartości użyteczności stanów uwzględnionych w modelu obliczono w oparciu o wyniki badania Tolley 2013 [105] (scenariusz U-1b) lub Herring 2016 [106] (scenariusz U-1c). Przyjęto, że stanowi w modelu „brak progresji z ogólną odpowiedzią na leczenie” odpowiada stan „PFS odpowiedź na leczenie” w przypadku oszacowań opartych na danych z artykułu Tolley 2013, natomiast w przypadku obliczeń opartych na publikacji Herring 2016 – średnia z wartości dla stanów „częściowa odpowiedź” oraz „całkowita odpowiedź”.

Tabela 41.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Tolley 2013

Stan w publikacji Tolley 2013	Średnia	SD
PFS odpowiedź na leczenie	0,671	0,236
PFS brak odpowiedzi na leczenia	0,394	0,219
Progresja choroby	0,214	0,18

Tabela 42.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – dane z publikacji Herring 2016

Stan w publikacji Herring 2016	Średnia
Częściowa odpowiedź	0,79
Całkowita odpowiedź	0,78
Progresja choroby oraz najlepsza wspierająca opieka	0,75
Brak progresji	0,76

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy kosztów-użyteczności (Tabela 43).

Tabela 43.
Wartości użyteczności stanów zdrowia – podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie

Stan w modelu	Analiza podstawowa ^a	Scenariusz U-1a	Scenariusz U-1b	Scenariusz U-1c
PFS z ogólną odpowiedzią na leczenie	0,796 (0,029)	0,729	0,671	0,785
PFS bez ogólnej odpowiedzi na leczenie	0,710 (0,018)	0,650	0,394	0,760
Progresja choroby	0,619 (0,028)	0,567	0,214	0,750
Źródło	Beusterien 2010	Beusterien 2010	Tolley 2013	Herring 2016

a) średnia (SE)

A.3.4.2 Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Spadek użyteczności związany z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o dane raportowane w publikacji Beusterien 2010 [104] oraz Tolley 2013 [105]. W przypadku braku danych dotyczących zdarzenia niepożądanego przyjęto wartość średnią ze spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami, dla których odnaleziono stosowne dane – poza leukopenią i limfopenią, dla których przyjęto spadek na poziomie wartości odpowiadającej neutropenii. W tabeli poniżej zestawiono finalne wartości uwzględnione w obliczeniach (Tabela 44).

Tabela 44.
Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności			Źródło
	Średnia	SD	SE	
Biegunka/zapalenie okrężnicy	-0,080 ^a	0,236	0,025	Beusterien 2010
Gorączka	-0,110	0,228	0,024	Beusterien 2010
Infekcje	-0,195	0,220	0,023	Beusterien 2010
Zapalenie płuc	-0,200	0,285	0,011	Brak danych, przyjęto wartość średnią
Duszność	-0,135	0,330	0,031	Tolley 2013
Anemia	-0,090	0,330	0,031	Brak danych, przyjęto taką samą wartość jak dla neutropenii
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	-0,135	0,330	0,031	Tolley 2013
Leukopenia	-0,163	0,343	0,033	Tolley 2013
Limfopenia	-0,163	0,236	0,025	Beusterien 2010
Trombocytopenia	-0,108	0,285	0,011	Brak danych, przyjęto wartość średnią
Neutropenia	-0,163	0,330	0,031	Brak danych, przyjęto taką samą wartość jak dla neutropenii
Podwyższony poziom ALT lub AST	-0,135	0,285	0,011	Brak danych, przyjęto wartość średnią
Reakcje skórne	-0,135	0,285	0,011	Brak danych, przyjęto wartość średnią

a) wartość na podstawie danych dla biegunki w stopniu 1–2, brak danych dla biegunki w stopniu ≥ 3

W celu określenia czasu trwania obniżonej użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przeanalizowano statystyki JGP dotyczące hospitalizacji z powodu poszczególnych zdarzeń w roku 2014 [107]. Mediana czasu hospitalizacji kształtuje się w zakresie od 4 do 8 dni (por. Tabela 45). W niniejszej analizie przyjęto zatem założenie, że spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych utrzymuje się tylko przez jeden cykl modelu. Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto za analizą ekonomiczną dla ibrutynibu [108], że spadek użyteczności utrzymuje się przez okres dwóch tygodni, to jest dwóch pierwszych cykli modelu (scenariusz U-2).

Tabela 45.
Czas hospitalizacji związanej z uwzględnionymi zdarzeniami niepożądanymi – na podstawie statystyk JGP [107]

Zdarzenie niepożądane	Mediana czasu hospitalizacji [dni]
Biegunka/zapalenie okrężnicy	5
Gorączka	4
Infekcje	8
Zapalenie płuc	8
Duszność	4
Anemia	5
AIHA (autoimmunologiczna anemia hemolityczna)	5
Leukopenia	5
Limfopenia	5
Trombocytopenia	5
Neutropenia	5
Podwyższony poziom ALT lub AST	5
Reakcje skórne	5

A.3.5. Schematy dawkowania

Schemat dawkowania idelalazybu i rytuksymabu stosowanych łącznie oparto na projekcie programu lekowego. Schematy leków stanowiących składowe terapii stosowanych w leczeniu CLL wskazane jako komparatory dla IDL+RTX oparto na informacjach zestawionych w analizie problemu decyzyjnego [2016] [36].

W charakterystyce produktu leczniczego Levact® (bendamustyna) nie określono liczby cykli dla stosowania bendamustyny, w związku z czym przyjęto założenie, że substancja ta jest podawana maksymalnie przez 6 cykli, podobnie jak w przypadku schematu BEND+RTX.

W przypadku chlorambucylu przyjęto dawkowanie oparte na badaniach klinicznych, ze względu na brak danych w charakterystyce produktu leczniczego dotyczących czasu leczenia w ramach jednego cyklu oraz zalecanej liczby cykli. Zarówno dla CLB stosowanego w monoterapii, jak i w skojarzeniu z RTX, przyjęto maksymalną liczbę cykli równą 6, bazując na danych z badania klinicznego CLL11.

Na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że kryterium przerwania każdej z porównywanych interwencji jest wystąpienie progresji choroby.

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono schematy dawkowania poszczególnych terapii przyjęte w analizie (Tabela 46–Tabela 52).

Tabela 46.
Schemat dawkowania IDL+RTX przyjęty w analizie

Lek	Cykl terapii	Cykl modelu	Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu
Idelalizyb	Brak ograniczenia czasowego		300 mg	7
	1	1	375 mg/m ² pc.	1
Rytuksymab	2	3	500 mg/m ² pc.	1
	3	5	500 mg/m ² pc.	1
	4	7	500 mg/m ² pc.	1
	5	9	500 mg/m ² pc.	1
	6	13	500 mg/m ² pc.	1
	7	17	500 mg/m ² pc.	1
	8	21	500 mg/m ² pc.	1

Tabela 47.
Schemat dawkowania BEND przyjęty w analizie

Cykl terapii	Cykl modelu	Bendamustyna	
		Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu
1	1	100 mg/m ² pc.	2
2	5	100 mg/m ² pc.	2
3	9	100 mg/m ² pc.	2
4	13	100 mg/m ² pc.	2
5	17	100 mg/m ² pc.	2
6	21	100 mg/m ² pc.	2

Tabela 48.
Schemat dawkowania BEND+RTX przyjęty w analizie

Cykl terapii	Cykl modelu	Bendamustyna		Rytuksymab	
		Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu	Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu
1	1	90 mg/m ² pc.	2	375 mg/m ² pc.	1
2	5	90 mg/m ² pc.	2	500 mg/m ² pc.	1
3	9	90 mg/m ² pc.	2	500 mg/m ² pc.	1
4	13	90 mg/m ² pc.	2	500 mg/m ² pc.	1
5	17	90 mg/m ² pc.	2	500 mg/m ² pc.	1
6	21	90 mg/m ² pc.	2	500 mg/m ² pc.	1

Tabela 49.
Schemat dawkowania CLB przyjęty w analizie

Cykl terapii	Cykl modelu	Chlorambucyl	
		Dawka dobowa	Liczba dawek w tygodniu
1	1	0,8 mg/kg mc.	1
	3	0,8 mg/kg mc.	1
2	5	0,8 mg/kg mc.	1
	7	0,8 mg/kg mc.	1
3	9	0,8 mg/kg mc.	1
	11	0,8 mg/kg mc.	1
4	13	0,8 mg/kg mc.	1
	15	0,8 mg/kg mc.	1
5	17	0,8 mg/kg mc.	1
	19	0,8 mg/kg mc.	1
6	21	0,8 mg/kg mc.	1
	23	0,8 mg/kg mc.	1

Tabela 50.
Schemat dawkowania CLB+RTX przyjęty w analizie

Cykl terapii	Cykl modelu	Chlorambucyl		Rytuksymab	
		Dawka dobowa	Liczba dawek w tygodniu	Dawka dobowa	Liczba dawek w tygodniu
1	1	0,5 mg/kg mc.	1	375 mg/m ² pc.	1
	3	0,5 mg/kg mc.	1		brak
2	5	0,5 mg/kg mc.	1	500 mg/m ² pc.	1
	7	0,5 mg/kg mc.	1		brak
3	9	0,5 mg/kg mc.	1	500 mg/m ² pc.	1
	11	0,5 mg/kg mc.	1		brak
4	13	0,5 mg/kg mc.	1	500 mg/m ² pc.	1
	15	0,5 mg/kg mc.	1		brak
5	17	0,5 mg/kg mc.	1	500 mg/m ² pc.	1
	19	0,5 mg/kg mc.	1		brak
6	21	0,5 mg/kg mc.	1	500 mg/m ² pc.	1
	23	0,5 mg/kg mc.	1		brak

Tabela 51.
Schemat dawkowania FCR przyjęty w analizie

Cykl terapii	Cykl modelu	Fludarabina		Cyklofosfamid		Rytuksymab	
		Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu	Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu	Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu
1	1	25 mg/m ² pc. i.v. lub 40 mg/m ² pc. p.o.	3	250 mg/m ² pc. i.v. lub p.o.	3	375 mg/m ² pc.	1
2	5	25 mg/m ² pc. i.v. lub 40 mg/m ² pc. p.o.	3	250 mg/m ² pc. i.v. lub p.o.	3	500 mg/m ² pc.	1
3	9	25 mg/m ² pc. i.v. lub 40 mg/m ² pc. p.o.	3	250 mg/m ² pc. i.v. lub p.o.	3	500 mg/m ² pc.	1
4	13	25 mg/m ² pc. i.v. lub 40 mg/m ² pc. p.o.	3	250 mg/m ² pc. i.v. lub p.o.	3	500 mg/m ² pc.	1
5	17	25 mg/m ² pc. i.v. lub 40 mg/m ² pc. p.o.	3	250 mg/m ² pc. i.v. lub p.o.	3	500 mg/m ² pc.	1
6	21	25 mg/m ² pc. i.v. lub 40 mg/m ² pc. p.o.	3	250 mg/m ² pc. i.v. lub p.o.	3	500 mg/m ² pc.	1

Tabela 52.
Schemat dawkowania HDMP+RTX przyjęty w analizie

Cykl terapii	Cykl modelu	Metyloprednizolon		Rytuksymab	
		Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu	Dawka dobową	Liczba dawek w tygodniu
1	1	1000 mg/m ² pc.	5	375 mg/m ² pc.	1
2	5	1000 mg/m ² pc.	5	500 mg/m ² pc.	1
3	9	1000 mg/m ² pc.	5	500 mg/m ² pc.	1
4	13	1000 mg/m ² pc.	5	500 mg/m ² pc.	1
5	17	1000 mg/m ² pc.	5	500 mg/m ² pc.	1
6	21	1000 mg/m ² pc.	5	500 mg/m ² pc.	1

A.3.6. Względna intensywność dawki (RDI)

W badaniu Furman 2014, w którym dokonano porównania ocenianej interwencji z monoterapią rytuksymabem, przewidziano 3 różne wielkości dziennej dawki idelalazybu, jaką mogą otrzymać pacjenci przed progresją choroby w zależności od ich stanu zdrowia. W przypadku standardowego procesu leczenia dawka leku wynosiła 300 mg dziennie (150 mg dwa razy na dobę) i mogła zostać zmniejszona do 200 mg (100 mg dwa razy na dobę) lub wstrzymana całkowicie zgodnie z kryteriami dawkowania przyjętymi w badaniu. W modelu zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy w celu jak najdokładniejszego oszacowania kosztów oszacowano względną intensywność dawki (*ang. relative intensive dose*, RDI). RDI to iloraz średniej wielkości dawki przyjmowanej przez pacjenta w trakcie badania klinicznego i wielkości dawki, jaką powinien otrzymać pacjent zgodnie z założonym schematem dawkowania. W niniejszej analizie powyższy parametr dla idelalazybu wyznaczono korzystając z otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych leków uwzględnionych w niniejszej analizie przeanalizowano badania włączone do analizy klinicznej [REDACTED] 2016 w celu odnalezienia danych odnośnie średniej wielkości dawki leków przyjmowanych przez pacjentów w czasie trwania badania klinicznego. Najdokładniejsze dane dotyczące poszukiwanego wskaźnika odnaleziono w publikacjach Fischer 2011 [109] Fischer 2012 [110], Hallek 2010 [83] i Herishanu 2015 [111], w których raportowano mediany lub skumulowaną dawkę otrzymanych leków oraz odsetki pacjentów, u których zmniejszono dawkowanie substancji o co najmniej 10%. Dane te nie są jednak wystarczające do oszacowania parametrów RDI dla badanych komparatorów. W związku z powyższym przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu w celu odnalezienia brakujących informacji. W wyniku przeszukania odnaleziono randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy Niederle 2013 [112], w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii bendamustyną w porównaniu z fludarabiną u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL. W doniesieniu raportowano, że średnia wielkość dawki bendamustyny przyjmowana przez pacjenta w badaniu klinicznym na jeden cykl wyniosła 94,6mg/m² i stanowiła 94,6% zaplanowanej dawki leczenia (100mg/m² na jeden cykl).

Z powodu braku informacji dotyczących rzeczywistego dawkowania leków dla analizowanych interwencji innych niż idelalazyb oraz bendamustyna, w zbudowanym na potrzeby niniejszej analizy modelu przyjęto założenie, że parametry RDI dla leków cytostatycznych (fludarbiny, cyklofosfamidu, chlrambucylu) będą równe RDI dla bendamustyny, natomiast dla pozostałych (rytuksymabu, HDMP)

równe parametrowi RDI dla idelalazybu. W przypadku obliczeń RDI dla komparatorów na podstawie danych dla idelalazybu skorzystano z obliczeń dotyczących wielkości dawki mierzonej miligramami, a nie tabletkami, ze względu na sposób wyceny komparatorów.

Podsumowanie z przyjętymi w niniejszej analizie wartościami parametrów względnej intensywności dawki dla poszczególnych substancji w zależności od schematu leczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54).

Tabela 54.
Podsumowanie przyjętych w analizie podstawowej wartości RDI dla poszczególnych substancji, w zależności od schematu leczenia

Schemat leczenia	Substancja	RDI	Źródło
IDL+RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BEND+RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
HMPD+RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BEND	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CLB	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CLB+RTX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz R-1, w którym wartość parametru RDI dla każdej z analizowanych interwencji wynosi 100% (Tabela 55)

Tabela 55.
Podsumowanie przyjętych w scenariuszu R-1 analizy wrażliwości wartości RDI dla poszczególnych substancji, w zależności od schematu leczenia

Schemat leczenia	Substancja	RDI	Źródło
IDL+RTX	Idelalazyb	100%	Furman 2014 (dane od Zamawiającego)
	Rytuksymab	100%	Równy IDL (założenie)
FCR	Fludarabina	100%	Równy BEND (założenie)
	Cyklofosfamid	100%	
	Rytuksymab	100%	Równy IDL (założenie)
BEND+RTX	Bendamustyna	100%	Równy BEND (założenie)

Schemat leczenia	Substancja	RDI	Źródło
	Rytuksymab	100%	Równy IDL (założenie)
HMPD+RTX	Wysokie dawki metyloprednizolonu	100%	Równy IDL (założenie)
	Rytuksymab	100%	Równy IDL (założenie)
BEND	Bendamustyna	100%	Niederle 2013 [112]
CLB	Chlorambucyl	100%	Równy BEND (założenie)
CLB+RTX	Chlorambucyl	100%	Równy BEND (założenie)
	Rytuksymab	100%	Równy IDL (założenie)

A.3.7. Koszty

A.3.7.1 Koszt leków

Tabela 56.
Koszt idelalizybu za opakowanie

Koszt chemioterapii oszacowano na podstawie danych zawartych w części C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie

wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [113].

W wariancie z uwzględnieniem RSS dla komparatorów przyjęto realne koszty jednostkowe wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczb zrefundowanych jednostek leków (realne koszty leku wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych jednostek leku). W przypadku rytuksymabu, chlorambucylu, cyklofosfamidu oraz fludarabiny w postaci doustnej uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu 11.2015 – 10.2016). W przypadku fludarabiny podawanej dożylnie w lipcu 2016 roku nastąpiło obniżenie limitu finansowania. Obliczenia przeprowadzone analogicznie jak dla pozostałych leków dały niewiarygodne relacje cenowe – realny koszt jednostki fludarabiny i.v. był wyższy niż aktualny koszt jednostki na podstawie wykazu leków refundowanych. W związku z tym, w celu wyznaczenia realnego kosztu jednostki fludarabiny, wyznaczono średnioroczny koszt jednostki tego leku z okresu przed zmianą limitu finansowania (08.2015–07.2016 [114]) i porównano go do limitu finansowania z maja 2016 roku [115] (przed wprowadzoną obniżką). Na tej podstawie wyznaczono, że realna cena jednostki fludarabiny jest o 14,66% niższa od ceny z wykazu leków refundowanych (Tabela 57). Wyznaczoną w ten sposób procentową obniżkę ceny zastosowano do aktualnej ceny wykazowej fludarabiny, uzyskując szukaną wartość realną.

Tabela 57.
Procentowa obniżka ceny fludarabiny na podstawie komunikatów DGL

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania (WLR maj 2016)	Sprzedaż 07.2015-06.2016 (mg)	Koszty NFZ (07.2015-06.2016)	Średni koszt NFZ za mg (WLR)	Koszt NFZ za mg (DGL)
Fludarabine Teva	5909990082377	306,18	325 907	1 703 135,52 zł	6,12 zł	5,23 zł
Procentowa obniżka ceny fludarabiny i.v.						14,66%

W przypadku bendamustyny limit finansowania również został obniżony, przy czym obniżka miała miejsce w styczniu 2017 roku. Ze względu na fakt, iż sprzedaż refundowanych opakowań jest publikowana z opóźnieniem (najbardziej aktualne dane obejmują okres do października 2016 roku) do wyznaczenia realnego kosztu jednostki bendamustyny wyznaczono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych sprzedażowych (z okresu 11.2015 – 10.2016) i porównano go do limitu finansowania z listopada 2016 roku (przed wprowadzoną obniżką) [116]. Na tej podstawie wyznaczono, że realna cena jednostki bendamustyny jest o 17,62% niższa od ceny z wykazu leków refundowanych (Tabela 58).

Tabela 58.
Procentowa obniżka ceny bendamustyny na podstawie komunikatów DGL

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania (WLR listopad 2016)	Sprzedaż 11.2015-10.2016 (mg)	Koszty NFZ (11.2015-10.2016)	Średni koszt NFZ za mg (WLR)	Koszt NFZ za mg (DGL)
Bendamustine Accord	5909991198145	893,03 zł	69 128,8	433 382,52 zł	7,13 zł	5,88 zł
Bendamustine Accord	5909991198183	3 572,10 zł	205 410,0	1 234 751,78 zł		
Bendamustine Glenmark	5902020241492	850,50 zł	6 603,8	16 850,99 zł		
Bendamustine Glenmark	5902020241508	3 402,0 zł	19 520,0	52 728,99 zł		
Bendamustine Intas	5909991202439	892,46 zł	59 102,5	324 015,68 zł		
Bendamustine Intas	5909991202415	3 572,10 zł	288 765,0	1 573 575,51 zł		
Bendamustine Sandoz	5909991141141	170,10 zł	7 188,8	28 082,86 zł		
Bendamustine Sandoz	5909991141189	680,40 zł	35 653,0	126 939,54 zł		
Levact	5909990802210	893,03 zł	245 593,8	1 492 892,79 zł		
Levact	5909990802234	3 572,10 zł	1 152 705,0	6 996 194,68 zł		
Procentowa obniżka ceny bendamustyny						17,62%

Szczegóły przeprowadzonych obliczeń zawarto w tabelach poniżej (Tabela 59 - Tabela 61).

Tabela 59.
Opakowania preparatów uwzględnionych w analizie w ramach leczenia chemioterapią (WLR)

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za 1 mg
1035.0 Rytuksymab						
MabThera	100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	2567,26 zł	2567,26 zł	12,84 zł
MabThera	500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824	6418,15 zł	6418,15 zł	12,84 zł
1115.0 Bendamustyna						
Bendamustine Accord	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5909991198145	680,40 zł	680,40 zł	5,44 zł
Bendamustine Accord	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5909991198183	2721,60 zł	2721,60 zł	5,44 zł
Bendamustine Actavis	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5909991223267	708,75 zł	680,40 zł	5,44 zł
Bendamustine Actavis	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5909991223274	2 835,00 zł	2721,60 zł	5,44 zł
Bendamustine Glenmark	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5902020241492	850,50 zł	680,40 zł	5,44 zł
Bendamustine Glenmark	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5902020241508	3 402,00 zł	2721,60 zł	5,44 zł
Bendamustine Intas	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5909991202439	892,46 zł	680,40 zł	5,44 zł
Bendamustine Intas	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5909991202415	3 572,10 zł	2721,60 zł	5,44 zł

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena hurtowa	Limit finansowania	Cena za 1 mg
Bendamustine Sandoz	2,5 mg/ml	1 vial a. 25 mg	5909991141141	170,10 zł	136,08 zł	5,44 zł
Bendamustine Sandoz	2,5 mg/ml	1 vial a. 100 mg	5909991141189	680,40 zł	544,32 zł	5,44 zł
Bendamustine STADA	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5909991242039	822,15 zł	680,40 zł	5,44 zł
Bendamustine STADA	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5909991242022	3 288,60 zł	2721,60 zł	5,44 zł
Bendamustine Zentiva	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5909991267292	708,75 zł	680,40 zł	5,44 zł
Bendamustine Zentiva	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5909991267285	2835,00 zł	2721,60 zł	5,44 zł
Levact	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 25 mg	5909990802210	1 641,71 zł	680,40 zł	5,44 zł
Levact	2,5 mg/ml	5 fiol. a. 100 mg	5909990802234	6 566,82 zł	2721,60 zł	5,44 zł
1099.0 Chlorambucyl						
Leukeran	2 mg	25 tbl.	5909990345618	253,55 zł	253,55 zł	5,07 zł
1017.1 Fludarabina (iniekcja)						
Fludarabine Accord	25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909991262365	141,75 zł	141,75 zł	2,84 zł
Fludarabine Actavis	25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909991226329	141,75 zł	141,75 zł	2,84 zł
Fludarabine Teva	25 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990082377	306,18 zł	141,75 zł	2,84 zł
1017.2 Fludarabina (postać doustna)						
Fludara Oral	10 mg	20 tbl.	5909991183325	1746,93 zł	1746,93 zł	8,73 zł
1010.1 Cyklofosfamid (iniekcja)						
Endoxan	200 mg	1 fiol.	5909990240913	15,31 zł	15,31 zł	0,08 zł
Endoxan	1 g	1 fiol.	5909990241019	57,71 zł	57,71 zł	0,06 zł
1010.2 Cyklofosfamid (postać doustna)						
Endoxan	50 mg	50 tbl.	5909990240814	76,15 zł	76,15 zł	0,03 zł

Tabela 60.
Sprzedaż jednostek oraz koszty NFZ związane z refundacją poszczególnych leków w okresie 11.2015-10.2016 r.

Nazwa leku	EAN	Sprzedaż jednostek 11.2015-10.2016	Koszty NFZ 11.2015-10.2016
1035.0 Rytuksymab			
MabThera	5909990418817	5 263 464	52 785 014,74 zł
MabThera	5909990418824	17 644 405	176 461 658,54 zł
1115.0 Bendamustyna			
Bendamustine Accord	5909991198145	69 129	433 382,52 zł
Bendamustine Accord	5909991198183	205 410	1 234 751,78 zł
Bendamustine Actavis	5909991223267	0	0,00 zł

Nazwa leku	EAN	Sprzedaż jednostek 11.2015-10.2016	Koszty NFZ 11.2015-10.2016
Bendamustine Actavis	5909991223274	0	0,00 zł
Bendamustine Glenmark	5902020241492	6 604	16 850,99 zł
Bendamustine Glenmark	5902020241508	19 520	52 728,99 zł
Bendamustine Intas	5909991202439	59 103	324 015,68 zł
Bendamustine Intas	5909991202415	288 765	1 573 575,51 zł
Bendamustine Sandoz	5909991141141	7 189	28 082,86 zł
Bendamustine Sandoz	5909991141189	35 653	126 939,54 zł
Bendamustine STADA	5909991242039	0	0,00 zł
Bendamustine STADA	5909991242022	0	0,00 zł
Bendamustine Zentiva	5909991267292	0	0,00 zł
Bendamustine Zentiva	5909991267285	0	0,00 zł
Levact	5909990802210	245 594	1 492 892,79 zł
Levact	5909990802234	1 152 705	6 996 194,68 zł
1099.0 Chlorambucyl			
Leukeran	5909990345618	83 258	405 379,64 zł
1017.1 Fludarabina (i.v.)*			
Fludarabine Accord	5909991262365	0	0,00 zł
Fludarabine Actavis	5909991226329	0	0,00 zł
Fludarabine Teva	5909990082377	325 907	1 703 135,52 zł
1017.2 Fludarabina (p.o.)			
Fludara Oral	5909991183325	175 978	1 537 092,73 zł
1010.1 Cyklofosfamid (i.v.)			
Endoxan	5909990240913	6 548 692	483 061,30 zł
Endoxan	5909990241019	81 375 440	4 540 409,50 zł
1010.2 Cyklofosfamid (p.o.)			
Endoxan	5909990240814	2 607 900	76 838,62 zł

*Dla fludarabiny przyjęto wielkość sprzedaży i kwotę refundacji z okresu lipiec 2015 – czerwiec 2016

Tabela 61.
Koszt za jednostkę analizowanych substancji

Substancja	Średni koszt za mg	
	Wariant bez uwzględnienia RSS (oszacowania na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia)	Wariant z uwzględnieniem RSS (oszacowania na podstawie komunikatów DGL)
Rytuksymab	12,84 zł	10,01 zł
Bendamustyna	5,44 zł	4,48 zł*
Chlorambucyl	5,07 zł	4,87 zł
Fludarabina, p.o.	8,73 zł	8,73 zł

Substancja	Średni koszt za mg	
	Wariant bez uwzględnienia RSS (oszacowania na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia)	Wariant z uwzględnieniem RSS (oszacowania na podstawie komunikatów DGL)
Fludarabina, i.v.	2,84 zł	2,42 zł**
Cyklofosfamid, p.o.	0,03 zł	0,03 zł
Cyklofosfamid, i.v.	0,06 zł	0,06 zł

*wartość oszacowana przy uwzględnieniu procentowej obniżki ceny (por. tab. Tabela 58)

**wartość oszacowana przy uwzględnieniu procentowej obniżki ceny (por. tab. Tabela 57)

W przypadku preparatów zawierających metyloprednizolon przyjęto, iż są one podawane w trakcie trwania hospitalizacji. Z tego powodu koszty tych preparatów są wliczone w koszty samej hospitalizacji, a więc nie obciążają budżetu płatnika publicznego oraz pacjenta.

A.3.7.2 Koszt kwalifikacji do terapii idelalizybem

Koszty kwalifikacji do terapii idelalizybem oszacowano na podstawie danych zawartych w proponowanym programie lekowym. W analizie przyjęto, że badania wykonywane podczas kwalifikacji rozliczane są w ramach wizyty ambulatoryjnej 2-go typu, która została wyceniona na 7 punktów NFZ [117]. W ramach tego świadczenia wykonywane są następujące badania diagnostyczne:

- ocena niewydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina),
- ocena bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC),
- ocena sprawności wg skali ECOG/WHO,
- serologiczne badania wirusologiczne (CMV, WZW B, WZW C)..

Dodatkowo w ramach kwalifikacji do leczenia idelalizybem wykonuje się badanie występowania delecji 17p lub potwierdzenie mutacji TP53.

Koszt przeprowadzenia badania genetycznego przyjęto na podstawie danych zawartych w zarządzeniu 129/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 grudnia 2016 r. [118] W analizie przyjęto, iż badanie w kierunku występowania delecji 17p lub potwierdzające mutację TP53 wykonywane będzie w ramach świadczenia 5.53.01.0005002 - Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, które zostało wycenione na 24 punkty NFZ (koszt punktu przyjęto na poziomie 52 zł). Należy zaznaczyć, iż w ramach wyceny kwalifikacji dokonano rozliczenia kosztów wyłącznie badań diagnostycznych, w związku z tym nie doliczono kosztów hospitalizacji do procedury wykonania złożonego badania genetycznego w chorobach nowotworowych (świadczenie to jest wpisane do katalogu produktów do sumowania). Postępowanie takie pozwoli na oszacowanie wyłącznie kosztów badań diagnostycznych bez uwzględnienia dodatkowych świadczeń rozliczanych grupami JGP.

Szczegóły dotyczące kosztów kwalifikacji do leczenia idelalizybem zawarto w tabeli poniżej (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszt kwalifikacji do leczenia idelalizybem

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,78 zł	68,46 zł
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	24	52,00 zł	1 248,00 zł
Suma			1 316,46 zł

A.3.7.3 Koszt monitorowania

Koszt monitorowania terapii idelalizybem oszacowano na podstawie zapisów proponowanego programu lekowego [79]. Przyjęto, iż w ciągu roku pacjent będzie wykonywał 18 wizyt ambulatoryjnych rozliczanych jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu (wycenione na 7 punktów NFZ) oraz 3 wizyty ambulatoryjnej rozliczane jako świadczenie specjalistyczne 3-go typu (wycenione na 13 punktów NFZ).

W ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu wykonywane są następujące badania:

- ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT bilirubina),
- ocena bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC),
- kliniczne i laboratoryjne badania przesiewowe w kierunku zakażenia CMV.

W ramach świadczenia specjalistycznego 3-go typu wykonywana jest ocena odpowiedzi na leczenie, przeprowadzona zgodnie z kryteriami iwCLL [119]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej wg IWCLL

Kryterium	Wartość
Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej	≤ 4,0 g/l
Limfadenopatia i/lub spleno-/hepatomegalia	Nieobecne
Liczba granulocytów we krwi obwodowej	> 1,5 g/l
Liczba płytek we krwi obwodowej	> 100 g/l
Hemoglobina	> 11,0 g/dl
Limfocyty w szp ku kostnym	< 30% utkania, nietworzące grudek

Koszt punktu NFZ przyjęto jako średnia cena za punkt zakontraktowana w umowach jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważone wielkością poszczególnych kontraktów, w rodzaju świadczenia w zakresie onkologii – diagnostyka onkologiczna.

Zestawienie rocznych kosztów monitorowania terapii idelalizybem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Roczne koszty monitorowania - idelalizyb

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba wizyt	Koszt świadczenia
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,78 zł	18	1232,34 zł
Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	9,78 zł	3	381,44 zł
Koszt roczny				1 613,77 zł
Koszt tygodniowy				30,93 zł*

*przyjęto, iż 1 rok=365,25 dni

Łączny koszt świadczeń zaliczanych do kwalifikacji do leczenia idelalizybem wyniósł 1 316,46 zł, zaś do monitorowania leczenia 1 613,77zł. Przy założeniu wyceny punktu NFZ na poziomie 52 zł, wartość punktową kwalifikacji do terapii idelalizybem oszacowano na 25,32 punktów, zaś monitorowania na 31,03 punktów.

W analizie przyjęto, iż monitorowanie chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” [120]. Założono, iż to świadczenie wykonywane jest jeden raz w miesiącu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.
Roczny koszt monitorowania - chemioterapia

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Liczba wizyt	Koszt świadczenia
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52 zł	12	3 120,00 zł
Koszt tygodniowy				59,79 zł*

*przyjęto, iż 1 rok=365,25 dni

A.3.7.4 Koszt podania leków

W analizie przyjęto, iż idelalizyb wydawany jest pacjentom w ramach wizyt monitorujących leczenie, natomiast podanie rytuksymabu odbywa się w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości analizowano scenariusz, w którym założono, że podanie rytuksymabu odbywa się w ramach świadczenia ambulatoryjnego związanego z wykonaniem programu. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszt podania leków w ramach schematu IDL+RTX [121]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00 zł	468,00 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00 zł	104,00 zł

W przypadku schematu FCR przyjęto, iż podanie odbywa się w trakcie trzydniowej hospitalizacji hematologicznej. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszt podania leków w ramach schematu FCR

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa osobodnia	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Liczba osobodni	Koszt podania
5.08.05.000017 0	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12	52,00 zł	624,00 zł	3	1872,00 zł

W analizie przyjęto, iż podanie bendamustyny oraz bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem odbywa się w ramach dwudniowej hospitalizacji hematologicznej. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt podania BEND oraz leków w ramach schematu BEND+RTX

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa osobodnia	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Liczba osobodni	Koszt podania
5.08.05.000017 0	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie	12	52,00 zł	624,00 zł	2	1248,00 zł

W przypadku podania chlorambucylu przyjęto, iż odbywa się ono w trakcie porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszt podania CLB

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt podania
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52,00 zł	104,00 zł

W analizie przyjęto, iż koszty podania chlorambucylu w skojarzeniu z rytuksymabem związane są z jednodniową hospitalizacją pacjenta w związku z podaniem leku. W analizie wrażliwości analizowano scenariusz, w którym założono, iż schemat CLB+RTX podawany jest w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 70).

Tabela 70.
Koszt podania CLB+RTX

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt podania
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00 zł	364,00 zł

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt podania
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52,00 zł	104,00 zł

W przypadku podania wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem przyjęto, iż odbywa się ono w ramach pięciodniowej hospitalizacji hematologicznej. Zgodnie z informacjami Instytutu Hematologii i Transfuzjologii [122], metyloprednizolon w formie doustnej może podrażniać błonę śluzową żołądka, co prowadzić może do choroby wrzodowej lub uaktywnienia wrzodów już istniejących. Mając na uwadze również fakt, iż w analizowanym schemacie metyloprednizolon podawany jest w wysokich dawkach, co może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia opisanych powyżej działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, przyjęto, iż jest on podawany dożylnie. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszty podania schematu HDMP+RTX

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa osobodnia	Wycena punktu	Koszt osobodnia	Liczba osobodni	Koszt podania
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	12	52,00 zł	624,00 zł	3	1872,00 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (>3 dnia)	11	52,00 zł	572,00 zł	2	1144,00 zł
Suma						3016,00 zł

W tabeli poniżej (Tabela 72) zestawiono koszty związane z podaniem analizowanych interwencji uwzględnionych w poszczególnych scenariuszach analizy.

Tabela 72.
Jednostkowy koszt podania schematów uwzględnionych w analizie

Schemat	Wariant analizy	Koszt podania
IDL+RTX	Analiza podstawowa	468,00 zł
	Analiza wrażliwości (scenariusz A-1)	104,00 zł
BEND	Analiza podstawowa	1 248,00 zł
BEND+RTX	Analiza podstawowa	1 248,00 zł
CLB	Analiza podstawowa	104,00 zł
CLB+RTX	Analiza podstawowa	364,00 zł
	Analiza wrażliwości (scenariusz A-2)	104,00 zł
FCR	Analiza podstawowa	1872,00 zł
HDMP+RTX	Analiza podstawowa	3016,00 zł

A.3.7.5 Koszty stanów zdrowia

W analizie uwzględniono koszty następujących stanów zdrowia:

- stan wolny od progresji choroby,
- stan po progresji.

W przyjętym modelu założono, iż pacjenci są leczeni do momentu wystąpienia progresji choroby. W związku z tym przyjęto, że koszt stanu wolnego od progresji odpowiada kosztom monitorowania leczenia.

W ramach uzupełnienia analizy dokonanej w dniu 21 lipca 2017 roku w ramach analizy wrażliwości (scenariusz P-1) uwzględniono dodatkowo zalecenie zamieszczone na stronie EMA, że wszyscy pacjenci przyjmujący IDL powinni być poddani antybiotykoterapii w celu zapobiegania wystąpienia infekcji płuc (zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jiroveci*). Z uwagi na brak zaleceń dotyczących tego leczenia zarówno w charakterystyce produktu leczniczego Zydelig, jak również zapisach programu lekowego koszt ten nie został ujęty w analizie podstawowej. W protokole badania Furman 2014 zidentyfikowano, że antybiotykami zalecanymi do stosowania w tym celu są sulfametoksazol + trimetoprim, dapson, pentamidyna lub atowakwon. Jedynie pierwsza z substancji jest obecnie refundowana ze środków publicznych. Na potrzeby analizy na podstawie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2017 roku [] wyznaczono koszt 1 LDD tego leku przypadający na NFZ i pacjenta ważony liczbą sprzedanych jednostek leku w okresie 04.2016-03.2017 (określoną na podstawie danych DGL). Uzyskane wartości uwzględniono w scenariuszu P-1 jako dobowy koszt antybiotykoterapii stosowanej u pacjentów leczonych IDL+RTX do momentu stwierdzenia progresji choroby.

Dane, na podstawie których wyznaczono koszty antybiotykoterapii wykorzystane w scenariuszu P-1 analizy oraz finalnie przyjęte wartości przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 73-Tabela 74).

Tabela 73.

Dane sprzedażowe antybiotyków redundowanych w Polsce, zalecanych do stosowania w celu zapobiegania wystąpienia infekcji płuc

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność pacjenta za LDD [zł]	Odpłatność NFZ za LDD [zł]	Sprzedaż LDD w okresie 04.2016-03.2017
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	BISEPTOL 120	100 mg + 20 mg, 20 tabl. (blister)	5909990117529	6,54	1,58	2 589
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Biseptol 480	400+80 mg, 20 tabl.	5909997231563	1,58	1,58	14 877
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Biseptol 480	400+80 mg, 20 szt.	5909991192341	1,55	1,54	40
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Biseptol 480	400+80 mg, 20 szt.	5909991232092	1,52	1,52	150

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka, Opakowanie	Kod EAN	Odpłatność pacjenta za LDD [zł]	Odpłatność NFZ za LDD [zł]	Sprzedaż LDD w okresie 04.2016-03.2017
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	BISEPTOL 480	400 mg + 80 mg, 20 tabl.	5909990117611	2,35	1,58	483 679
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	BISEPTOL 960	800 mg + 160 mg, 10 tabl. (blis.)	5909990117710	2,37	1,58	1 992 442
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Bactrim	200 g + 40 g / 5 ml, 100 ml	5909990312610	3,15	3,15	776 546
Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum	Biseptol	200 g + 40 g / 5 ml, 100 ml	5909990117819	3,20	3,15	113 448

Tabela 74.
Koszty antybiotykoterapii uwzględnione w scenariuszu P-1 analizy

Perspektywa	Roczny koszt antybiotykoterapii ^a
NFZ	940,82 zł
NFZ+Pacjent	1 667,72 zł

a) przy założeniu, że rok trwa 365,25 dnia

W stanie modelu przeżycie po progresji uwzględniono koszt leczenia paliatywnego. Szczegóły zamieszczono w rozdziale A.3.7.6.

A.3.7.6 Koszt leczenia paliatywnego

W niniejszej analizie założono dwa warianty leczenia paliatywnego:

- wariant I, w którym założono, iż pacjenci są leczeni paliatywnie w hospicjach domowych lub oddziałach medycyny paliatywnej / hospicjach stacjonarnych,
- wariant II, w którym założono, zgodnie z analizą HTA dla Gazyvaro [123], iż pacjenci korzystają sekwencyjnie ze wszystkich typów świadczeń w opiece paliatywnej,

Dodatkowo założono, iż w wariantcie I oraz wariantcie II pacjenci przyjmują leki przeciwbólowe.

Wariant I

W wariantcie I przyjęto założenie, iż pacjenci leczeni są paliatywnie w hospicjach domowych lub w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym. Odsetek poszczególnych rodzajów świadczeń oszacowano na podstawie sumarycznej liczby kontraktu dla danego świadczenia jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2016 rok [124]. Średnią wycenę osobodnia w hospicjum domowym oraz oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przyjęto jako średnią wycenę produktu zakontraktowanego przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 rok, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów [124]. Ostatecznie, w analizie wykorzystano średnią wycenę rozważanych świadczeń ważoną odsetkiem ich występowania. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.

Średnie koszty osobodnia w hospicjum domowym oraz oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wraz z liczbą zakontraktowanych świadczeń na 2016 r. [125]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt osobodnia	Liczba zakontraktowana	Odsetek
5.15.00.0000075	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	216,49 zł	923 730	17,53%
5.15.00.0000002	osobodzień w hospicjum domowym	42,29 zł	4 346 621	82,47%
Średni ważony koszt		74,82 zł		

Wariant II

W wariacie II przyjęto, że każdy chory korzysta sekwencyjnie ze wszystkich typów świadczeń w opiece paliatywnej. Na podstawie analizy HTA dla Gazyvaro [123] założono, że średni pobyt w hospicjum stacjonarnym wynosi 19,0 dni, średnia długość leczenia w hospicjum domowym wynosi 56,2 dnia, a średnia liczba wizyt w poradni medycyny paliatywnej na jednego pacjenta to 3,5 wizyty w ciągu roku. Koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym przyjęto jak w wariacie I (powyżej). Koszt porady w poradni medycyny paliatywnej oszacowano jako średni koszt świadczenia zakontraktowanego przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na 2016 rok ważony wielkością poszczególnych kontraktów [124]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 76).

Tabela 76.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej przypadający na jednego pacjenta w ciągu roku – wariant II

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Zużycie na rok	Średni koszt osobodnia	Koszt roczny
5.15.00.0000075	oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	19,0 dni	216,49 zł	4 113,23 zł
5.15.00.0000002	hospicjum domowe	56,2 dni	42,29 zł	2 376,92 zł
5.15.00.0000001	porada w poradni medycyny paliatywnej	3,5 wizyty	36,76 zł	128,67 zł

Średni koszt leczenia paliatywnego pacjenta obliczono jako sumę przypadających na jednego pacjenta średnich kosztów pobytu w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym, leczenia w hospicjum domowym oraz wizyt w poradni medycyny paliatywnej.

Koszt leków przeciwbólowych

W analizie uwzględniono również dodatkowe koszty związane z zażywaniem leków przeciwbólowych wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie w poradniach medycyny paliatywnej, a także przebywających w hospicjach domowych (w przypadku hospicjum stacjonarnego koszt leków zawarty jest w wycenie osobodnia). Szczegółowy wykaz danych wykorzystanych do obliczeń kosztów leków przeciwbólowych stosowanych w leczeniu paliatywnym zamieszczono w aneksie (rozdz. A.13).

W celu odnalezienia informacji dotyczących powyższych kosztów przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed) oraz zasobów Internetowych. W wyniku przeszukania odnaleziono jedno badanie – Mucha 2003 [126], w którym autorzy przedstawili dane dotyczące leczenia 40 pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi w Hospicjum Stacjonarnym w Białymstoku. Obserwacje powyższej populacji wykonywano pomiędzy 01.07.2002 - 01.12.2002, do zgonu pacjenta (n=36) lub momentu utraty kontaktu z pacjentem (n=4). Wśród badanych pacjentów, 90% (36 z 40 osób) wymagało leczenia przeciwbólowego w czasie prowadzenia obserwacji, w tym 75% (30 z 40 osób) skarżyło się na ból już w momencie przyjęcia do hospicjum. Pomimo tego, że badanie dotyczyło pacjentów w hospicjum stacjonarnym, w niniejszej analizie założono, że przedstawiony sposób leczenia przeciwbólowego będzie tożsamy w przypadku pacjentów w hospicjum domowym lub leczonych ambulatoryjnie. Informacje na temat dokładnego udziału czasowego leczenia oraz preparatów przeciwbólowych zastosowanych zgodnie z drabiną analgetyczną WHO przedstawia poniższa tabela (Tabela 77)

Tabela 77.
Rodzaje i czas trwania stosowanych schematów leczenia przeciwbólowego w opiece hospicyjnej na podstawie Mucha 2003 [126]

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Stosowane leki przeciwbólowe	Liczba osobodni	Odsetek
I	NLPZ i/lub paracetamol	91/784	11,60%
II	Tramadol + NLPZ i/lub paracetamol	267/784	34,10%
III	Silne opioidy + NLPZ i/lub paracetamol	426/784	54,30%

Pacjenci leczeni przeciwbólowo w hospicjum zgodnie z zasadami I stopnia drabiny analgetycznej WHO przez cały okres terapii otrzymywali analgetyki nieopiodowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne w kombinacji z paracetamolem lub każdy z nich osobno). W analizie założono, że każdy z podanych schematów stanowił 1/3 całego czasu leczenia. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami II stopnia drabiny WHO, do schematów leczenia wykorzystywanego przez pacjentów w I stopniu otrzymali dodatkowo słaby opioid (tramadol). Założono również, iż każdy ze schematów stanowił 1/3 czasu leczenia. Pacjenci leczeni zgodnie z zasadami III stopnia drabiny WHO otrzymywali silne opioidy (morfinę oraz fentanyl stosowany przezskórnie) w połączeniu z kombinacją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamolem lub z każdym z tych analgetyków nieopiodowych osobno. Z powodu braku możliwości dokładnego oszacowania odsetka osób otrzymujących morfinę oraz fentanyl, założono że połowa pacjentów otrzymywała morfinę, a druga połowa fentanyl. W celu oszacowania rocznego kosztu terapii przeciwbólowej pacjentów przebywających w hospicjach domowych lub leczonych ambulatoryjnie obliczono średni koszt substancji czynnej leków wykorzystywanych w terapiach przeciwbólowych za 1 LDD w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz za 1 mg w przypadku pozostałych substancji (paracetamol, tramadol, morfina, fentanyl) na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych [127] oraz portalu Medycyna Praktyczna [128]. Średnią cenę substancji znajdujących się na wykazie leków refundowanych za 1 jednostkę (mg lub ldd) oszacowano jako średnią cenę leków

za jednostkę zawierającą daną substancję czynną zawartą w częściach A i A1 wykazu leków refundowanych ważoną liczbą sprzedaży z okresu od listopada 2015 r. do października 2016 r. W obliczeniach uwzględniono tylko te leki, których sprzedaż opakowań była najwyższa. W przypadku paracetamolu średnią cenę za 1 mg substancji oszacowano na podstawie danych z portalu Medycyna Praktyczna [128] jako średnią ważoną cenę za mg wszystkich wyszczególnionych tam leków zawierających paracetamol (podawanych doustnie, doodbytniczo lub w formie infuzji). Szczegóły dotyczące cen oraz wielkości sprzedaży leków uwzględnionych w analizie zamieszczono w aneksie (rozd. A.13).

Zbiorcze wyniki zawierające średnie ceny za 1 mg lub 1 LDD substancji leków używanych w terapii przeciwbólowej, przeciętny koszt dzienny poszczególnych terapii z drabiny analgetycznej WHO, a także oszacowany dzienny koszt terapii przeciwbólowej w hospicjum domowym przedstawiają poniższe tabele (Tabela 78, Tabela 79, Tabela 80).

Tabela 78.
Średnia cena za 1 mg substancji czynnych stosowanych w leczeniu przeciwbólowym

Substancja czynna	Perspektywa	
	NFZ	Pacjent
paracetamol	0,0000 zł	0,0019 zł
tramadol	0,0074 zł	0,0012 zł
tramadol + paracetamol	0,0054 zł	0,0009 zł
morfina	0,0246 zł	0,0026 zł
fentanyl	2,3987 zł	0,2561 zł
NLPZ*	0,3395 zł	0,5504 zł

*- cena za 1 LDD

Tabela 79.
Średni dzienny koszt pacjenta lub NFZ terapii na podstawie drabiny analgetycznej WHO

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Rodzaj terapii	Dawkowanie	Średni koszt dzienny		Udział	Średni koszt dzienny dla stopni	
			NFZ	Pacjent		NFZ	Pacjent
I stopień WHO	NLPZ	1 ldd	0,34 zł	0,55 zł	33,3%	0,23 zł	4,09 zł
	Paracetamol	3000 mg	-	5,58 zł	33,3%		
	NLPZ+paracetamol	1 ldd + 3000 mg	0,34 zł	6,13 zł	33,3%		
II stopień WHO	Tradomol+NLPZ	300 mg + 1 ldd	2,56 zł	0,92 zł	33,3%	2,04 zł	0,68 zł
	Tramadol+paracetamol	300 mg i 2600 mg	1,61 zł	0,28 zł	33,3%		
	tramadol+NLPZ+paracetamol	300 mg + 2600 mg + 1 ldd	1,95 zł	0,83 zł	33,3%		
III stopień WHO	Silne opioidy i NLPZ	(37,5 mg morfiny+0,9 mg fentanylu) + 1 ldd	3,42 zł	0,88 zł	33,3%	3,31 zł	4,42 zł
	Silne opioidy i paracetamol	(37,5 mg morfiny+0,9 mg fentanylu) + 3000 mg	3,08 zł	5,91 zł	33,3%		

Stopień drabiny analgetycznej WHO	Rodzaj terapii	Dawkowanie	Średni koszt dzienny		Udział	Średni koszt dzienny dla stopni	
			NFZ	Pacjent		NFZ	Pacjent
	Silne opiody i NLPZ + paracetamol	(37,5 mg morfiny+0,9 mg fentanylu) + 1 ldd+(3000 mg	3,42 zł	6,46 zł	33,3%		

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Tabela 80.
Średni dzienny koszt leczenia przeciwbólowego na pacjenta

Perspektywa	Średni dzienny koszt na pacjenta
NFZ	2,52 zł
Pacjenta	3,11 zł

Podsumowanie kosztów leczenia paliatywnego

Koszty związane z leczeniem paliatywnym pacjentów, uwzględniającym pobyt pacjentów w placówkach dziennych, wizyty w poradni medycyny paliatywnej oraz koszty leczenia przeciwbólowego, zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 81, Tabela 82).

Tabela 81.
Koszt leczenia paliatywnego przypadający na jednego pacjenta – wariant I

Rodzaj świadczenia	Koszt osobodnia	Udział	Dzienny koszt leków		Łączny dzienny koszt	
			NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	216,49 zł	17,53%	2,52 zł	3,11 zł	75,34 zł*	3,11 zł*
hospicjum domowe	42,29 zł	82,47%				
Koszt roczny					27 518,85 zł	1 134,37 zł
Koszt tygodniowy					527,40 zł	21,74 zł

*przy uwzględnieniu odsetka osób pozostających pod opieką hospicjum domowego

Tabela 82.
Koszt leczenia paliatywnego przypadający na jednego pacjenta – wariant II

Rodzaj świadczenia	Koszt świadczenia	Koszt leków		Łączny koszt	
		NFZ	Pacjent	NFZ	Pacjent
oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	4 113,23 zł	0,00 zł	0,00 zł	4 113,23 zł	0,00 zł
hospicjum domowe	2 376,92 zł	141,52 zł	174,54 zł	2 518,44 zł	174,54 zł
poradnia medycyny paliatywnej	128,67 zł	730,41 zł	900,81 zł	859,08 zł	900,81 zł
Koszt roczny				7 490,75 zł	1 075,36 zł
Koszt tygodniowy				143,56 zł	20,61 zł

A.3.7.7 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń niepożądanych w stopniu III-IV:

- biegunka,
- gorączka,
- zapalenie płuc,
- infekcje,
- duszność,
- anemia,
- autoimmunologiczna anemia hemolityczna,
- leukopenia,
- limfopenia,
- trombocytopenia,
- neutropenia,
- podwyższony poziom ALT lub AST,
- reakcje skórne.

W ramach analizy koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte ze statystyk JGP za 2015 rok [107]. Do kosztów związanych z występowaniem neutropenii doliczono koszt podania czynników stymulujących granulopoezę.

Biegunka

Przyjęto, że hospitalizacja z powodu biegunki w stopniu III-IV rozliczana jest w ramach grupy JGP: K26 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe. Średnia wartość hospitalizacji rozliczonych tą grupą wyniosła 1 549,99 zł [107].

Gorączka

W analizie przyjęto, iż hospitalizacja pacjentów, u których wystąpiła gorączka w stopniu III-IV rozliczana jest grupą JGP: S55 - Gorączka niejasnego pochodzenia, której średni koszt hospitalizacji wyniósł 1 443,74 zł [107].

Zapalenie płuc

Założono, że pacjenci leczeni z powodu zapalenia płuc w stopniu III-IV mogą być hospitalizowani w ramach grup JGP: D18, D47 lub D48. Koszt leczenia pacjentów z zapaleniem płuc wyznaczono jako średni koszt wybranych grup JGP, ważony liczbą hospitalizacji w 2015 roku [107] (Tabela 83).

Tabela 83.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem zapalenia płuc

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
D47	Zapalenie płuc z powikłaniami	2 419,05 zł	11 901
D48	Zapalenie płuc bez powikłań	1 721,58 zł	26 843
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 443,62 zł	44 126
Średni ważony koszt		3 271,16 zł	

Infekcje

Założono, że pacjenci, u których stwierdzono infekcje w stopniu III-IV mogą być hospitalizowani w ramach grup JGP: D47, D48, D18, S55, S56, S57, S60. Na podstawie średniej wartości hospitalizacji i liczby hospitalizacji w 2015 roku [107] wyznaczono średni ważony liczbą hospitalizacji koszt leczenia infekcji, który wyniósł 3 732,88 zł (Tabela 84).

Tabela 84.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem infekcji

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
D47	Zapalenie płuc z powikłaniami	2 419,05 zł	11 901
D48	Zapalenie płuc bez powikłań	1 721,58 zł	26 843
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4 443,62 zł	44 126
S55	Gorączka niejasnego pochodzenia	1 443,74 zł	4860
S56	Posocznica o ciężkim przebiegu	9 408,34 zł	14 015
S57	Inne choroby wirusowe	1 333,28 zł	2214
S60	Choroby zakaźne niewirusowe	2 535,66 zł	20 748
Średni ważony koszt		3 732,88 zł	

Duszność

Koszt leczenia duszności przyjęto na podstawie wyceny grupy JGP: D37 - Inne choroby układu oddechowego. Średnia wartość hospitalizacji rozliczonych tą grupą wyniosła w 2015 roku 1 819,14 zł [107].

Anemia, autoimmunologiczna anemia hemolityczna, leukopenia, limfopenia, trombocytopenia

Do rozliczenia leczenia anemii, autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, leukopenii, limfopenii oraz trombocytopenii przyjęto grupy S05, S06 oraz S07. Na podstawie średniej wartości hospitalizacji oraz liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach oszacowano średni ważony koszt leczenia epizodu wymienionych działań niepożądanych w wysokości 2 102,20 zł [107]. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 85).

Tabela 85.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem anemii, autoimmunologicznej anemii hemolitycznej, leukopenii, limfopenii i trombocytopenii

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	4732,64 zł	14 725
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1587,27 zł	25 279
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	496,75 zł	16 018
Średni ważony koszt		2 102,20 zł	

Neutropenia

Koszt hospitalizacji pacjentów z neutropenią wyznaczono analogicznie jak w przypadku anemii i innych chorób układu krwiotwórczego. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 86).

Tabela 86.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem neutropenii

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	4732,64 zł	14 725
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1587,27 zł	25 279
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	496,75 zł	16 018
Średni ważony koszt		2 102,20 zł	

Dodatkowo przyjęto, że pacjenci z neutropenią przyjmują czynniki stymulujące granulopoezę: lipegfilgrastym oraz pegfilgrastym [123]. Substancje te podawane są we wstrzyknięciu podskórnym, 1 dawka na cykl chemioterapii [129, 130]. Koszty substancji czynnych zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [113]. Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w okresie 11.2015-10.2016 wyznaczono średni ważony koszt za dawkę leku (1 ampułko-strzykawka) [131]. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 87).

Założono, że na 1 zdarzenie związane z neuropatią pacjent otrzyma 1 dawkę leku. Przyjęto, że podanie lipegfilgrastymu lub pegfilgrastymu odbywa się w ramach świadczenia: porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (Tabela 88). Łączny koszt leczenia neutropenii stopnia III-IV wyniósł 4 272,63 zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 4 887,85 zł przy uwzględnieniu współpłacenia pacjentów za leki (Tabela 89).

Tabela 87.
Koszty leków w leczeniu neuropatii

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Cena NFZ za 1 amp.	Cena pacjenta za 1 amp.
Lonquex	1 amp.	1 amp.-strz. a 0,6 ml	5909991072469	2585,11 zł	2066,43 zł	518,68 zł
Neulasta	1 amp.	1 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990007523	2699,00 zł	2066,43 zł	632,57 zł
Średni ważony koszt 1 dawki leku					2066,43 zł	615,22 zł

Tabela 88.
Koszt podania leków w leczeniu neuropatii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000173	Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	2	52,00 zł	104,00 zł

Tabela 89.
Koszt leczenia neutropenii

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Hospitalizacja	2 102,20 zł	2 102,20 zł
Farmakoterapia	2 066,43 zł	2 681,65 zł
Podanie leków	104,00 zł	104,00 zł
Łącznie	4 272,63 zł	4 887,85 zł

Podwyższony poziom ALT lub AST

Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginowej (AST) w stopniu III-IV może świadczyć o uszkodzeniu wątroby na skutek przyjmowanej chemioterapii. W związku z tym założono, że pacjenci są hospitalizowani w ramach grup JGP: G16, G17 lub G18A. Na podstawie średniej wartości hospitalizacji oraz liczby hospitalizacji w wymienionych grupach wyznaczono średni ważony liczbą hospitalizacji koszt w wysokości 3 473,04 zł. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem podwyższonego poziomu ALT lub AST

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Średnia wartość hospitalizacji	Liczba hospitalizacji
G16	Ostre choroby wątroby	3 306,26 zł	7381
G17	Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami > 5 dni	5 507,34 zł	27 324
G18A	Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań > 17 r.ż.	2 264,71 zł	44 983
Średni ważony koszt		3 473,04 zł	

Reakcje skórne

Przyjęto, że pacjenci u których wystąpiły reakcje skórne w stopniu III-IV są hospitalizowani w ramach grup JGP: J38, J39 lub J49. Na podstawie średniej wartości hospitalizacji oraz liczby hospitalizacji w wymienionych grupach wyznaczono średni ważony liczbą hospitalizacji koszt w wysokości 1 767,31 zł (Tabela 91).

Tabela 91.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem reakcji skórnych

Kod grupy JGP	Nazwa grupy	Koszt procedury	Liczba hospitalizacji
J38	Ciężkie choroby dermatologiczne	4 264 zł	7 186
J39	Duże choroby dermatologiczne	1 716 zł	30 198
J49	Łagodne choroby dermatologiczne	1 404 zł	23 286
Średni ważony koszt		1 767,31 zł	

Podsumowanie kosztów działań niepożądanych

Koszt leczenia działań niepożądanych stopnia III-IV z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjenta zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 92).

Tabela 92.
Koszty działań niepożądanych stopnia III-IV uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane stopnia III-IV	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Biegunka	1 549,99 zł	1 549,99 zł
Gorączka	1 443,74 zł	1 443,74 zł
Zapalenie płuc	3 271,16 zł	3 271,16 zł
Infekcje	3 732,88 zł	3 732,88 zł
Duszność	1 819,14 zł	1 819,14 zł
Anemia	2 102,20 zł	2 102,20 zł
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	2 102,20 zł	2 102,20 zł
Leukopenia	2 102,20 zł	2 102,20 zł
Limfopenia	2 102,20 zł	2 102,20 zł
Trombocytopenia	2 102,20 zł	2 102,20 zł
Neutropenia	4 272,63 zł	4 887,85 zł
Podwyższony poziom ALT lub AST	3 473,04 zł	3 473,04 zł
Reakcje skórne	1 767,31 zł	1 767,31 zł

A.4. Charakterystyka modelu

A.4.1. Założenia

Model opracowano przyjmując następujące założenia:

- długość cyklu wynosi jeden tydzień,
- rozkład na stany w poszczególnych cyklach szacowano w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego,
- ekstrapolowano rezultaty badań klinicznych raportowanych w postaci krzywych PFS i OS oszacowanych metodą Kaplana-Meiera poza horyzont czasowy, dopasowując do krzywych funkcje parametryczne,
- efektywności komparatorów przyjęto na podstawie efektywności RTX w monoterapii,
- podawanie porównywanych interwencji zostaje przerwane w momencie wystąpienia progresji choroby,
- odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) jest stały w czasie dla każdej terapii,
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występują jednokrotnie, a ich koszt i zmniejszenie użyteczności naliczane są w pierwszym cyklu modelu,
- uwzględniono możliwość zmniejszenia planowanej dawki porównywanych leków poprzez współczynnik względnej intensywności dawki (RDI),
- uwzględniono koszty leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia, podania leków, koszty stanów zdrowia, leczenia paliatywnego oraz leczenia zdarzeń niepożądanych,
- przyjęto, że koszt stanu wolnego od progresji odpowiada kosztom monitorowania leczenia,
- uwzględniono wyłącznie zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 ,
- uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%,
- analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

A.4.2. Zasada działania

Na początku symulacji modelowanej kohorcie pacjentów zostaje przypisany stan *Przed progresją*. W pierwszym cyklu modelu naliczane są również jednorazowo koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i spadek użyteczności związany z ich wystąpieniem. W kolejnych cyklach część pacjentów pozostaje w stanie *Przed progresją*, a część przechodzi do stanu *Po progresji* lub do stanu *Zgon*. Podział kohorty na stany obliczany jest na podstawie krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu wolnego od progresji (PFS), jak opisano w rozdz. A.2.2.

Podanie analizowanych interwencji odbywa się zgodnie z przyjętymi schematami dawkowania, opisanymi w rozdz. A.3.5, jednak nie dłużej niż do momentu wystąpienia progresji. Do każdego stanu

przypisano ponadto koszty oraz użyteczności stanów zdrowia, opisane szczegółowo odpowiednio w rozdz. A.3.6 oraz rozdz. A.3.4.

A.4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 93).

Tabela 93.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Introduction	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Diagram	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
ParametersA	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów tablicowych, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
Costs data	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Effectiveness and Safety	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej i bezpieczeństwie analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Utilities and Other data	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia oraz charakterystyce populacji docelowej.
Dosage schemes	Zestawienie danych dotyczących przyjętych schematów dawkowania oraz współczynników RDI.
Life Tables	Zestawienie liczebności populacji polskiej z podziałem na wiek i płeć.
GUS 2009	Zestawienie danych źródłowych i obliczeń dotyczących masy ciała i powierzchni ciała mężczyzn i kobiet w Polsce.
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
Simulations	Zestawienie wyników poszczególnych symulacji.
Parameterisation_PFS_OS	Zestawienie parametrów krzywych przeżycia oszacowanych dla poszczególnych interwencji

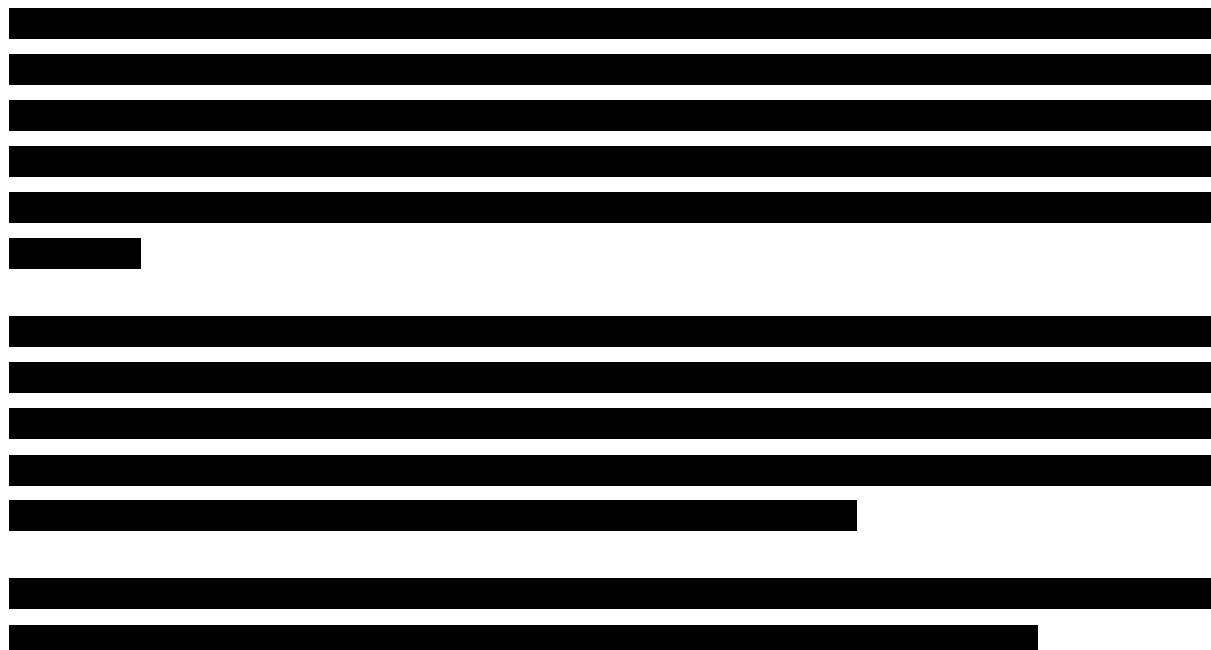
Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 4 sekcje, odpowiadające kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *Patients characteristics* - umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie: średniego wieku, odsetka mężczyzn, średniej powierzchni ciała w m² oraz średniej masy ciała,
- *Cost settings* – umożliwia ustalenie : perspektywy analizy, opcji RSS, kosztów stanu po progresji choroby, ceny idealizybu, sposobu podania rutyksymabu w poszczególnych ramionach analizy,
- *Utilities* – pozwala na wybór zestawu użyteczności wyróżnionych w analizie, czasu naliczania spadków użyteczności związanych z działaniami niepożądanymi wyróżnionych w analizie stanów zdrowia,
- *Effectiveness and Safety* – umożliwia wybór odsetka odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych interwencji, źródła krzywych przeżycia dla interwencji oraz danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych,
- *Other parameters* – umożliwia ustalenie wartości pozostałych parametrów takich jak względna intensywność dawki (RDI).

Dodatkowo na arkuszu *Settings* wyróżniono dwa przyciski umożliwiające edycję wartości parametrów analizy:

- *Model settings* – umożliwia ustalenie wartości parametrów, takich jak liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY oraz stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych.
- *Default settings* – umożliwia przywrócenie wartości parametrów do wartości domyślnych, uwzględnionych w scenariuszu podstawowym analizy.

A.5. Wyniki



A.5.1. Perspektywa NFZ, wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 94.
Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 95. Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 96.
Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Kategoria	BEND		BEND+RTX		CLB		CLB+RTX		FCR		HDMP+RTX	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.5.2. Perspektywa NFZ+pacjent, wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 97.
Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 98.
Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX

Tabela 99.
Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Kategoria	BEND		BEND+RTX		CLB		CLB+RTX		FCR		HDMP+RTX	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████	████

A.5.3. Perspektywa NFZ, wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 100.
Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
████████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████
████████	████	████	████	████	████	████	████

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 101.

Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 102.
Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Kategoria	BEND		BEND+RTX		CLB		CLB+RTX		FCR		HDMP+RTX	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY

A.5.4. Perspektywa NFZ+pacjent, wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 103.

Wyniki średnie na pacjenta - analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]						
	IDL+RTX	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 104.

Wyniki inkrementalne na pacjenta dla porównania IDL+RTX vs komparator - analiza podstawowa, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
██████████	█	█	█	█	██████	█
██████████	██	██	██	██	██████████	██
██████████	██	██	██	██	██████	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██████	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██████	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██████	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██████	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██	██	██	██	██████	██
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Kategoria	Średnia [CI95-; CI95+]					
	BEND	BEND+RTX	CLB	CLB+RTX	FCR	HDMP+RTX
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wszystkie koszty zaprezentowano w polskich złotych

Tabela 105.
Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania IDL+RTX vs komparator – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

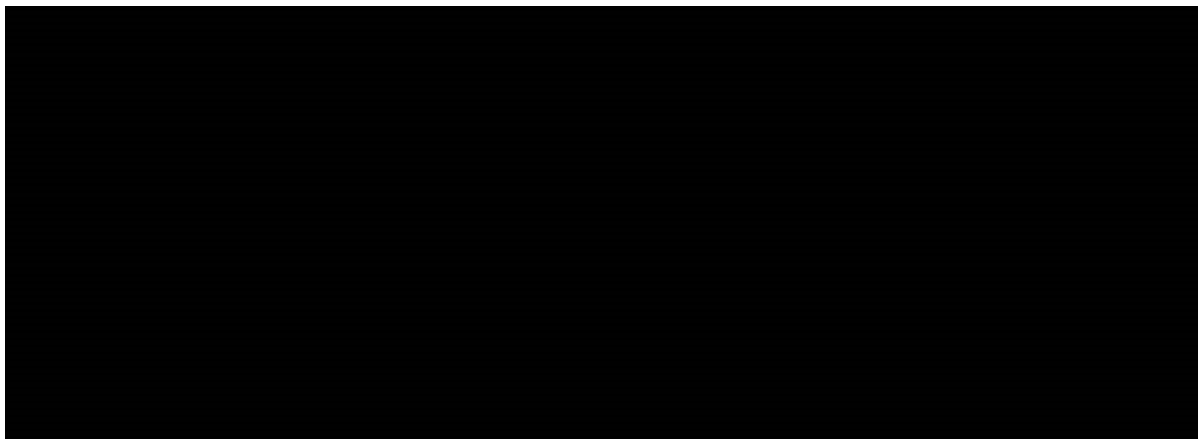
Kategoria	BEND		BEND+RTX		CLB		CLB+RTX		FCR		HDMP+RTX	
	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY	QALY	LY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.6. Wykresy PSA

A.6.1. Porównanie IDL+RTX vs BEND

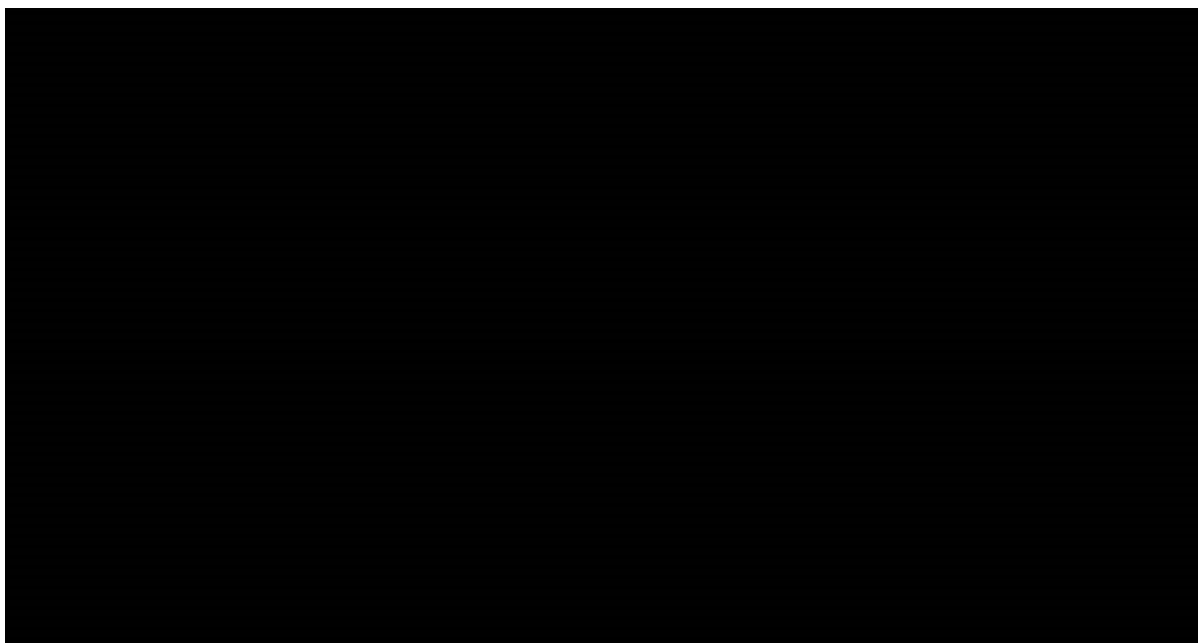
Rysunek 9.

Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



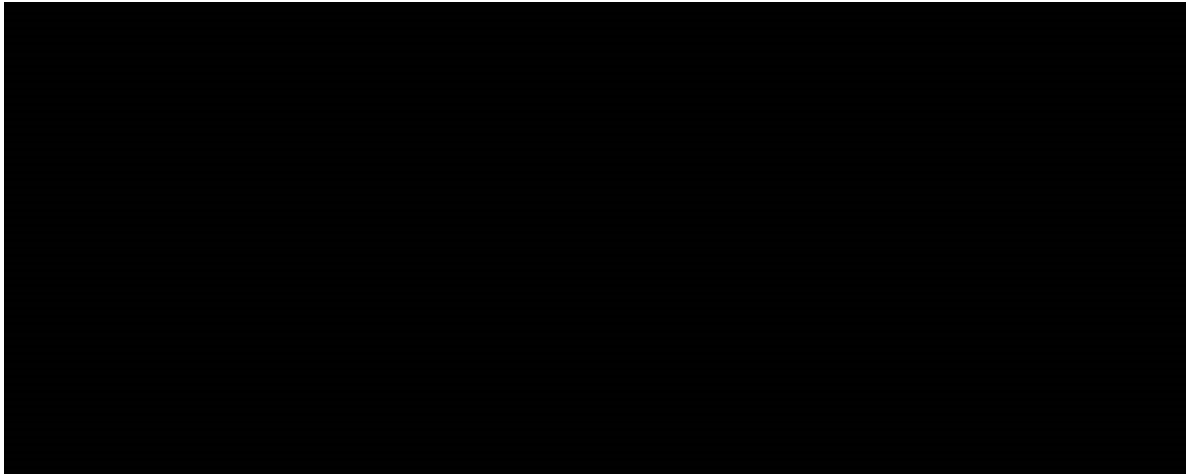
Rysunek 10.

Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 11.

Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 12.

Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



A.6.2. Porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX

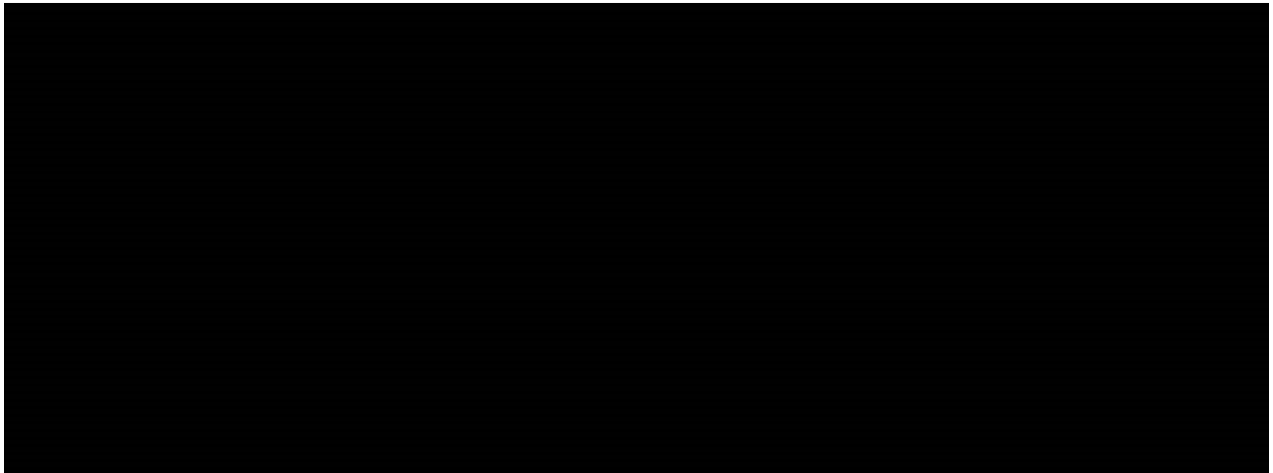
Rysunek 13.
Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



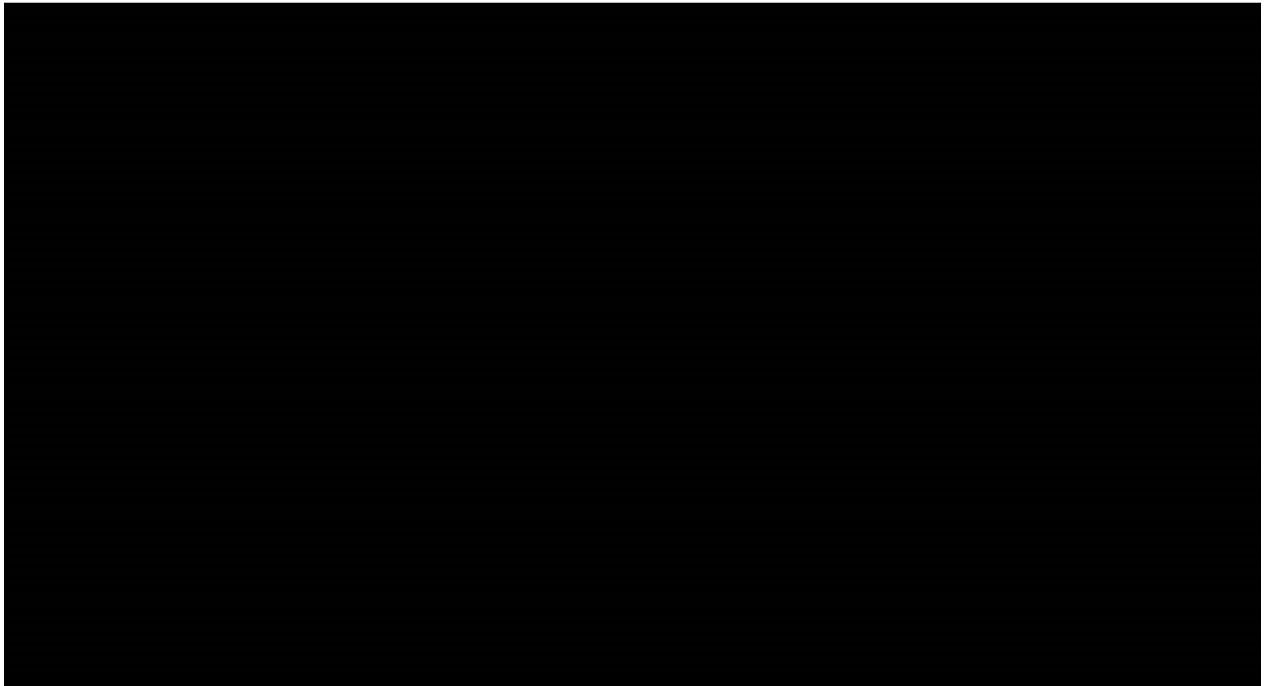
Rysunek 14.
Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 15.
Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



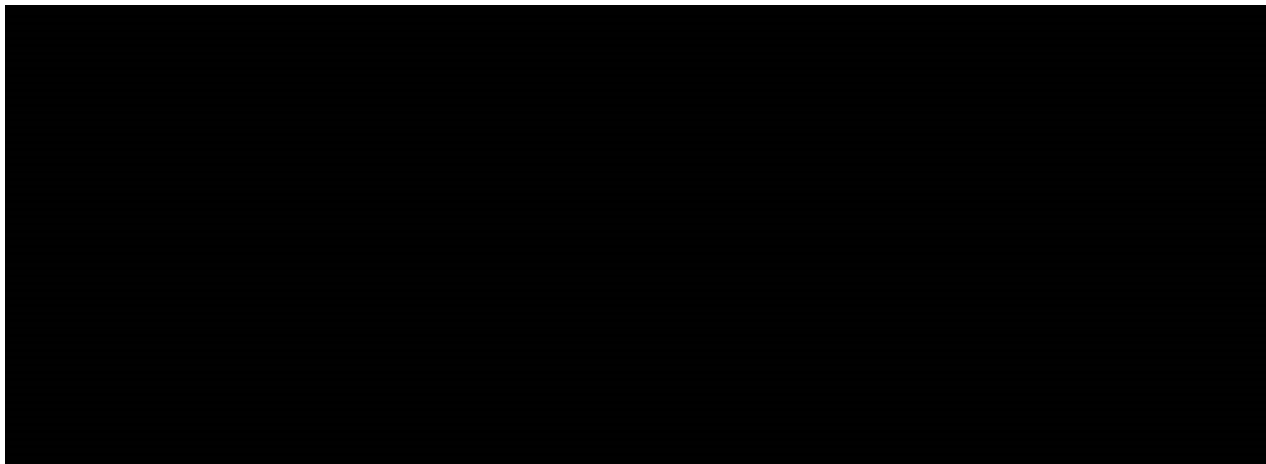
Rysunek 16.
Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



A.6.3. Porównanie IDL+RTX vs CLB

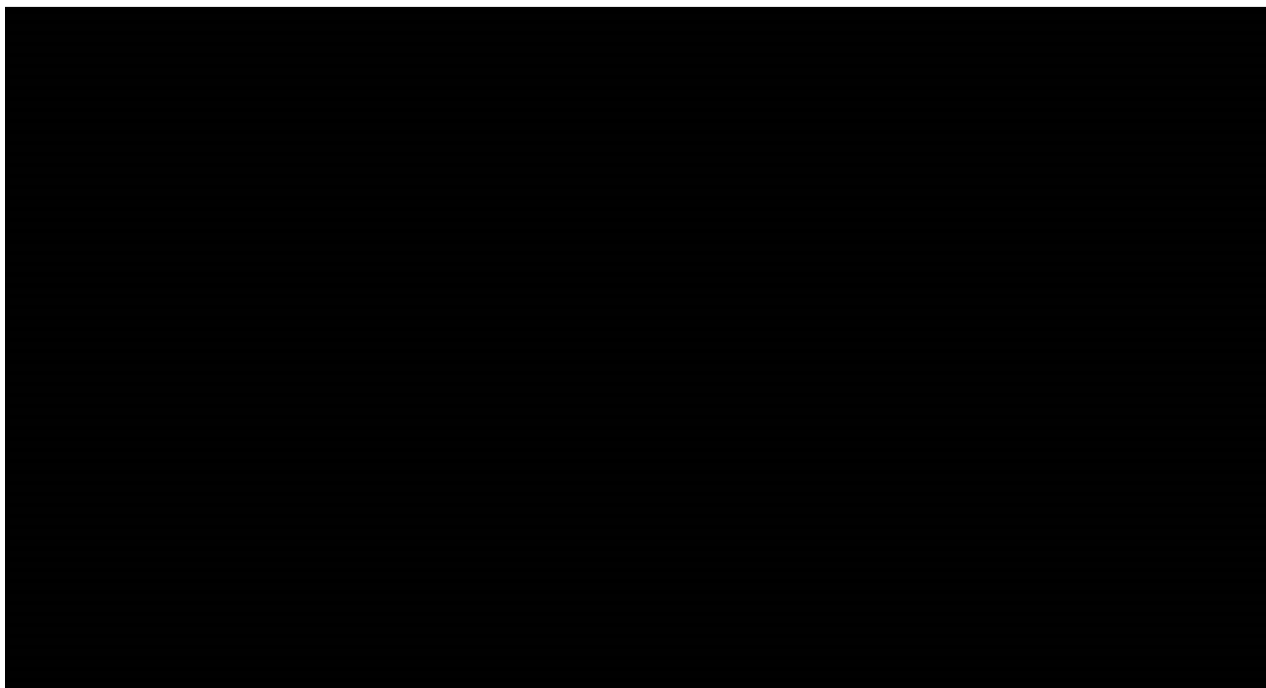
Rysunek 17.

Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

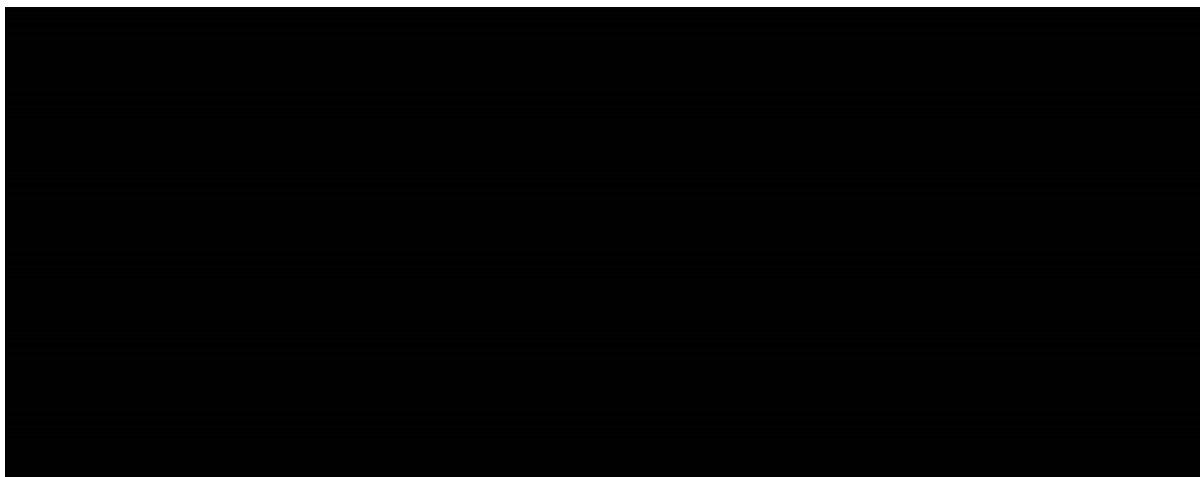


Rysunek 18.

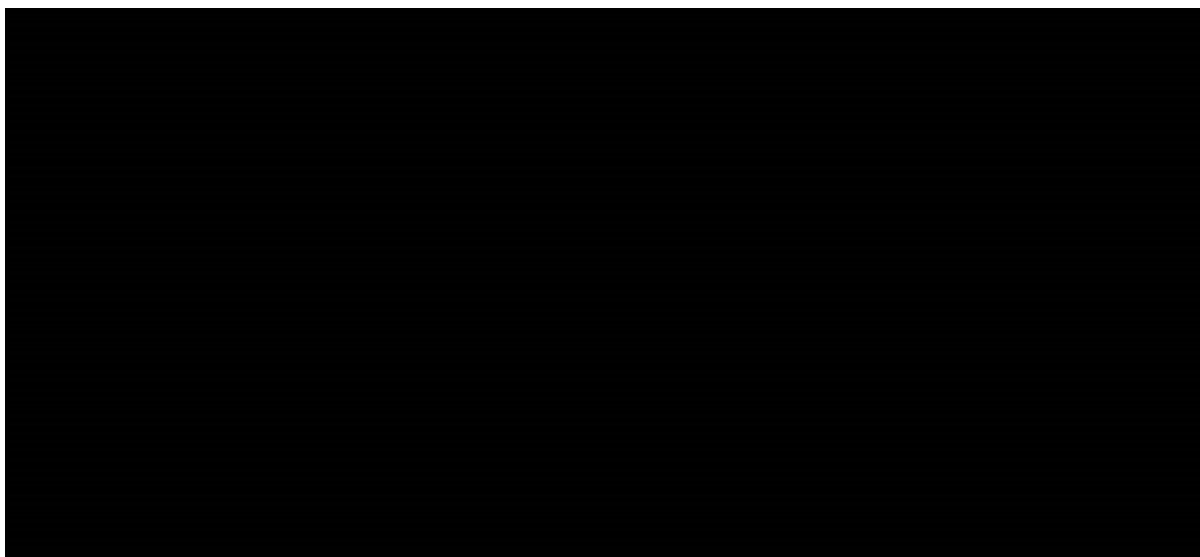
Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 19.
Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



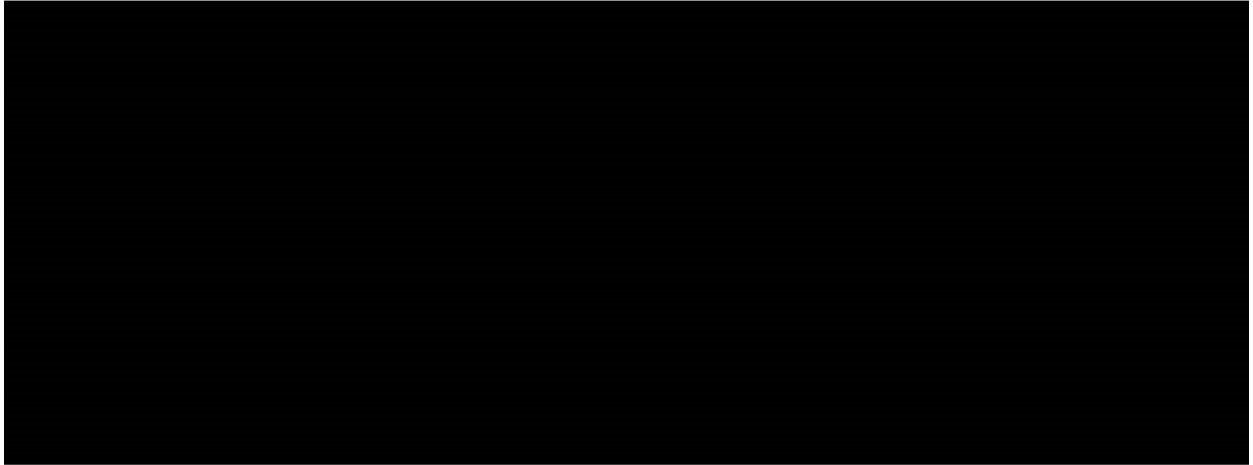
Rysunek 20.
Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



A.6.4. Porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX

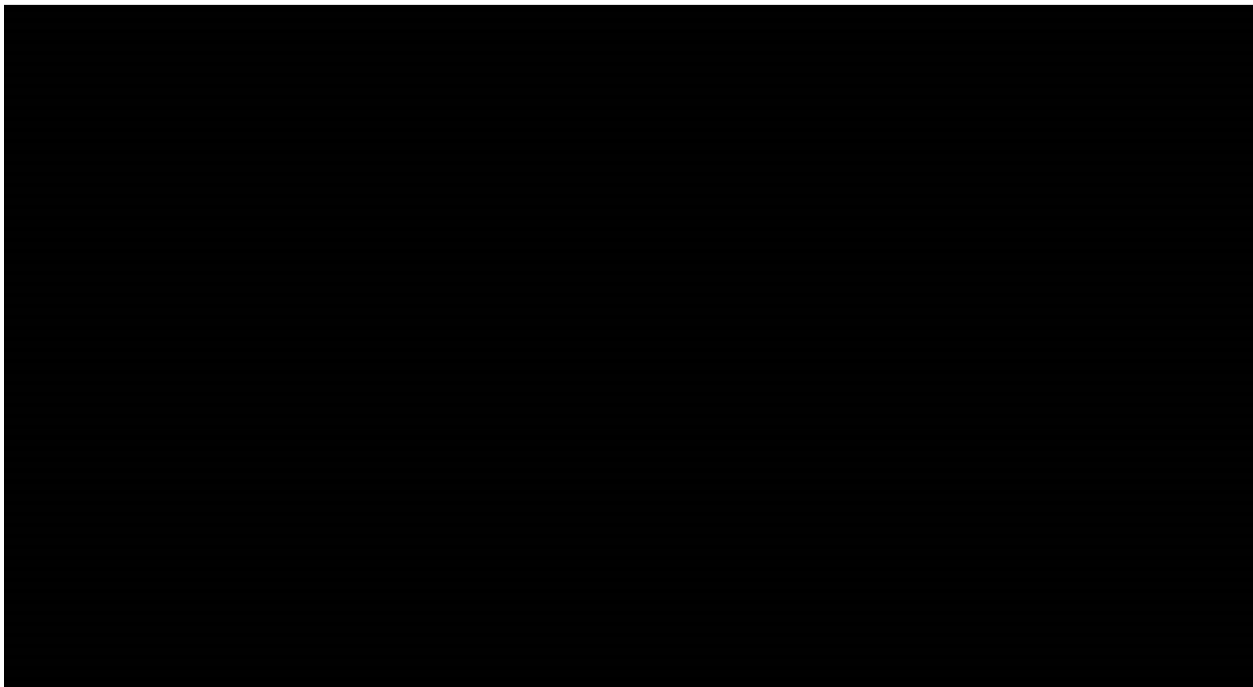
Rysunek 21.

Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



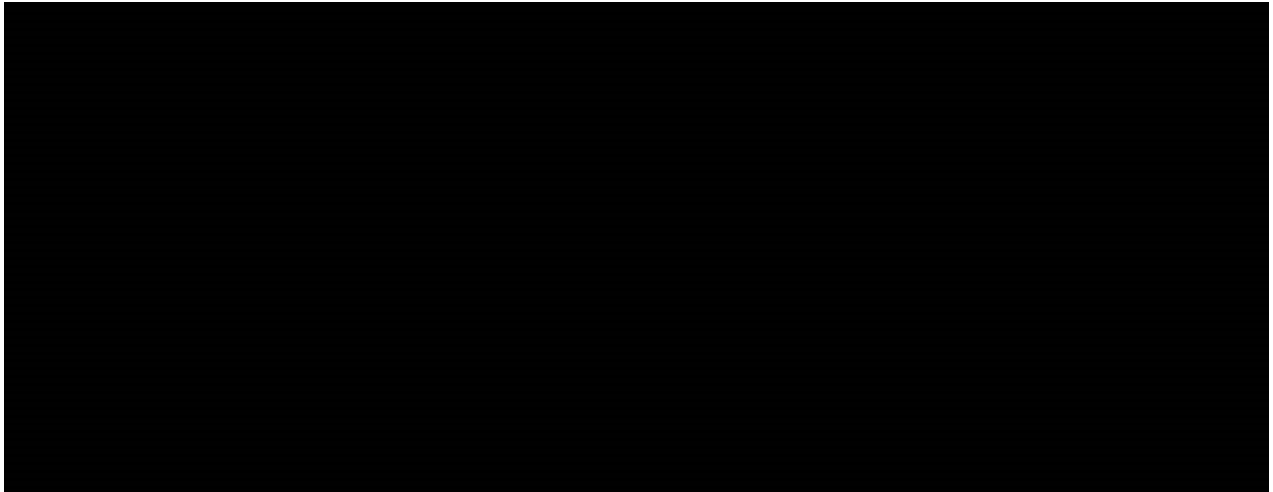
Rysunek 22.

Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



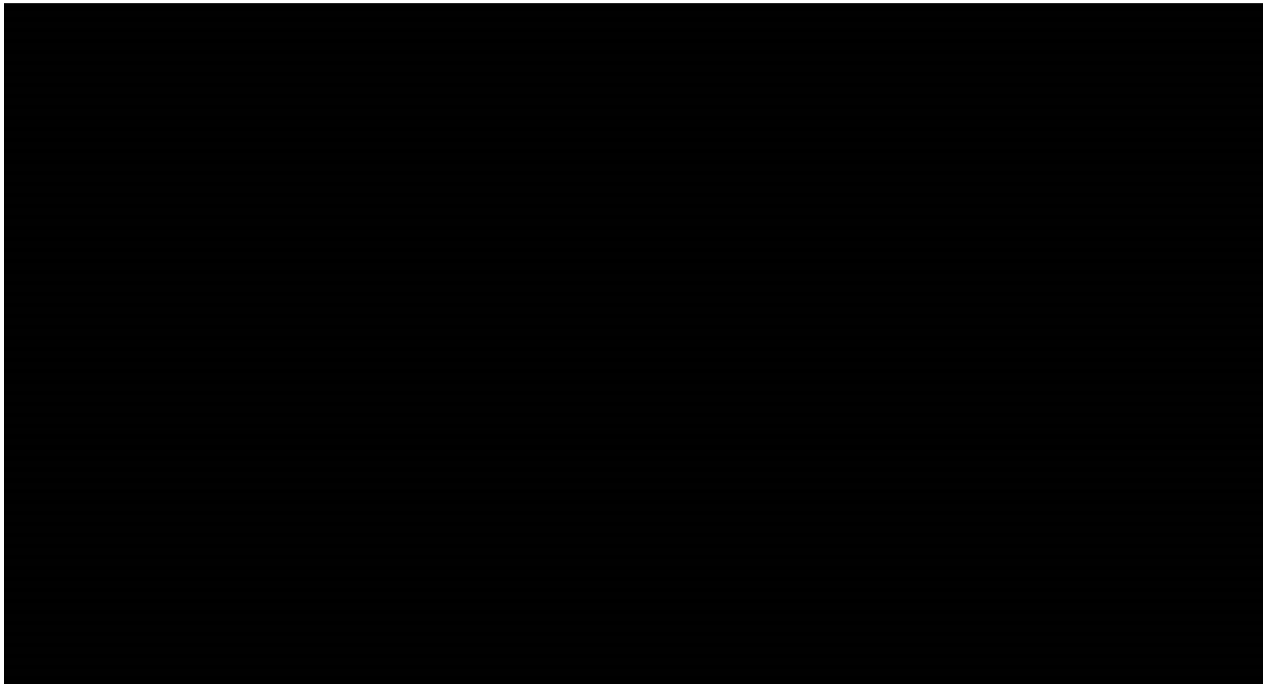
Rysunek 23.

Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 24.

Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



A.6.5. Porównanie IDL+RTX vs FCR

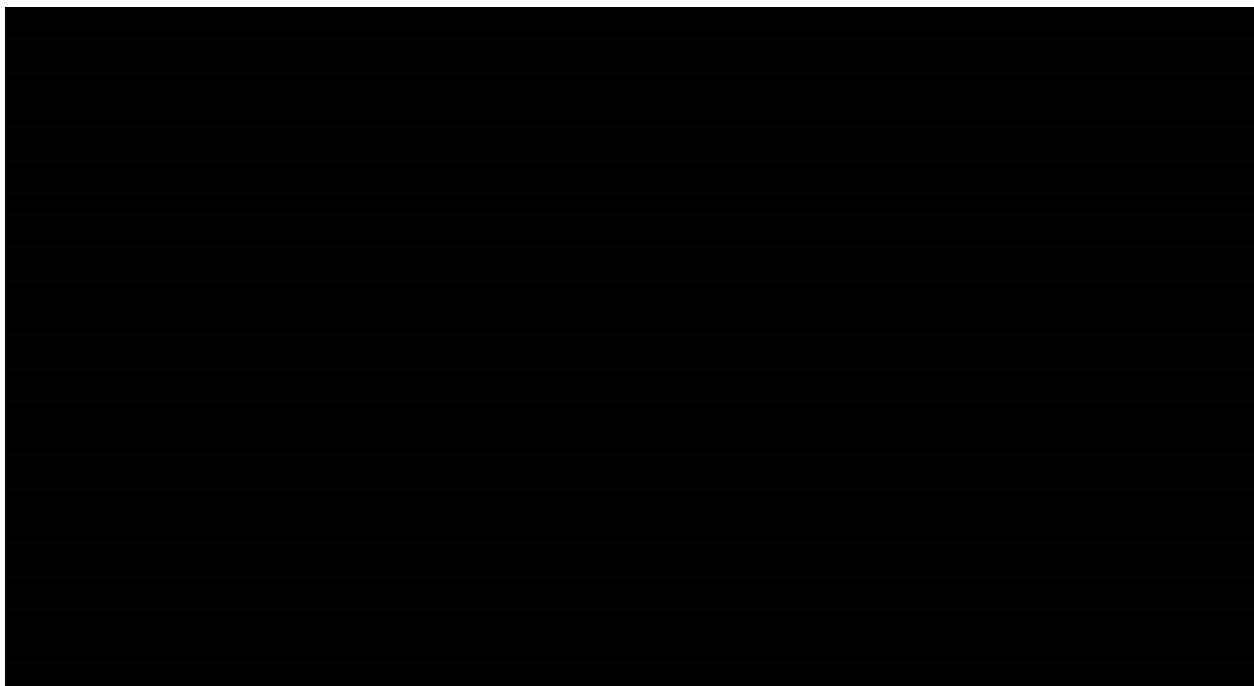
Rysunek 25.

Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



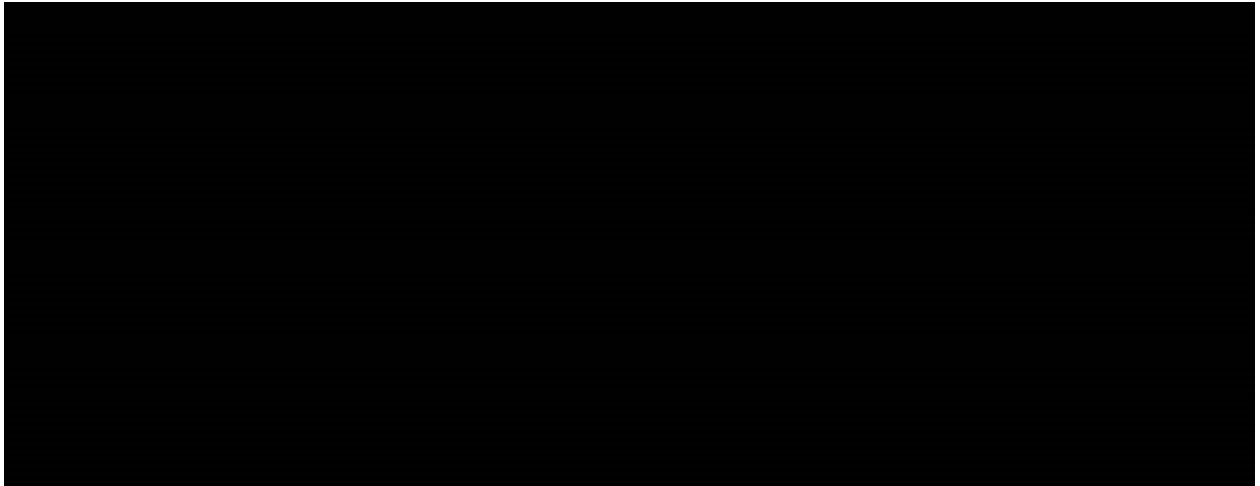
Rysunek 26.

Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 27.

Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



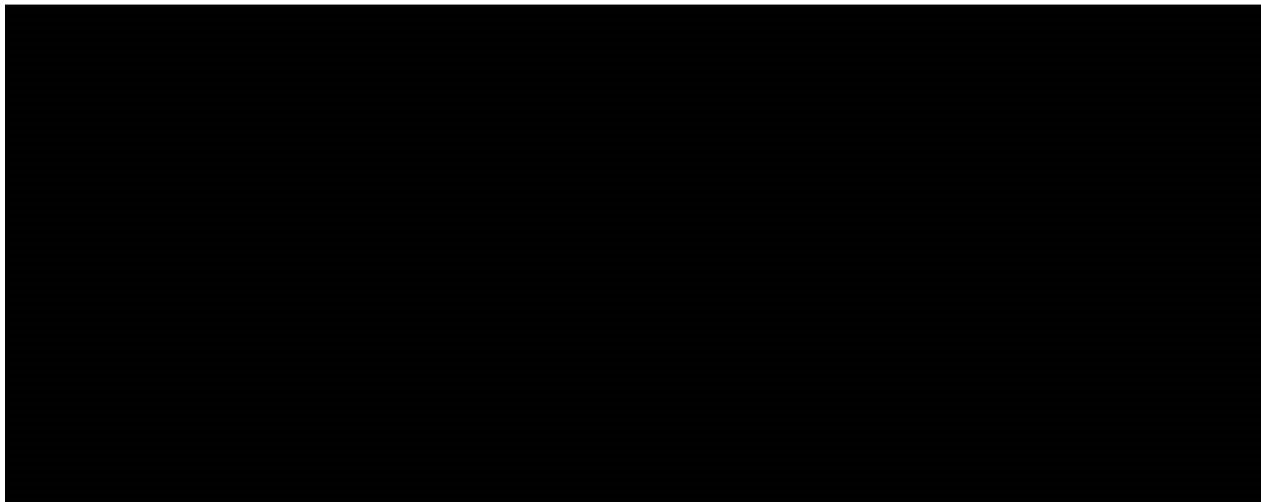
Rysunek 28.

Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

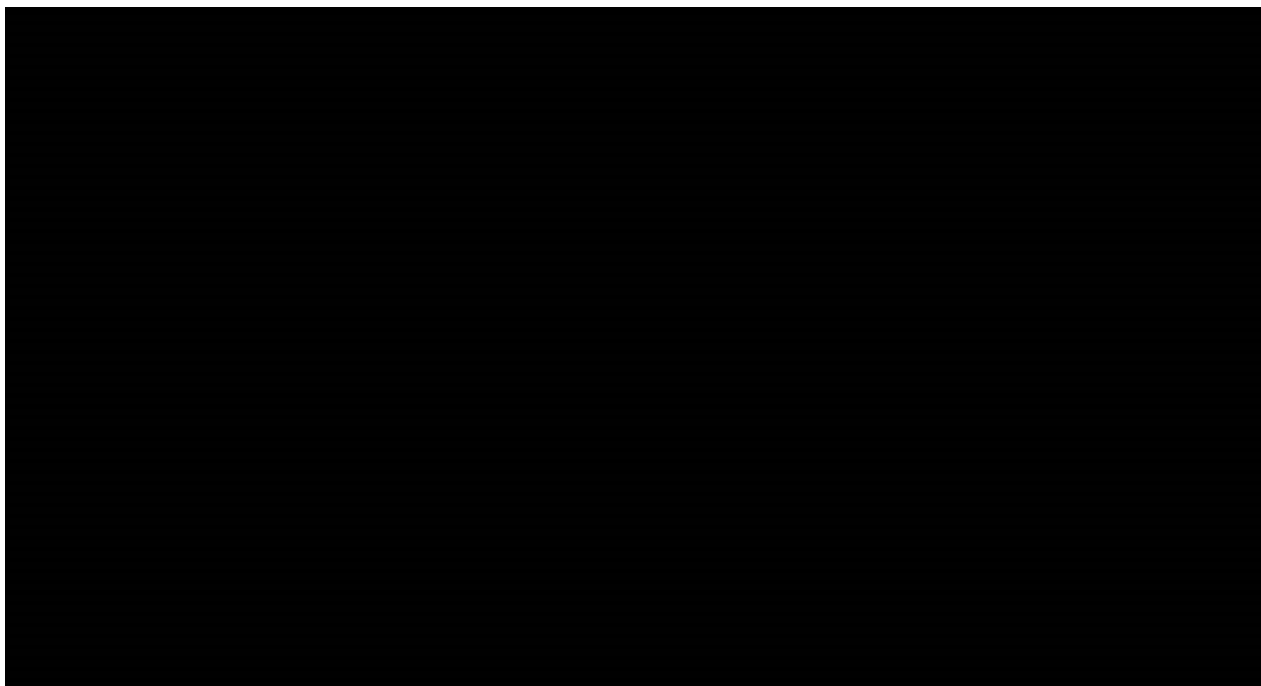


A.6.6. Porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX

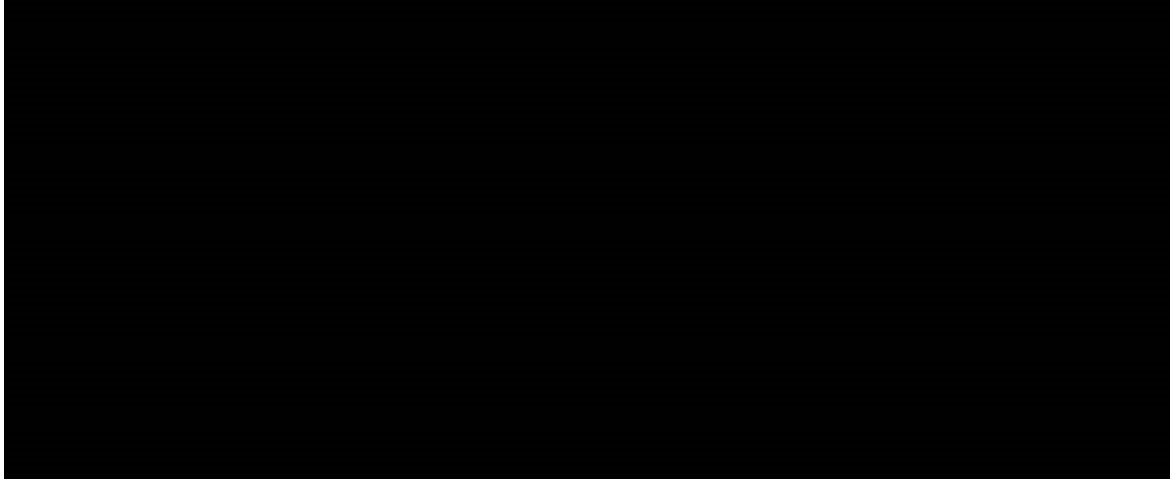
Rysunek 29.
Płaszczyzna opłacalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 30.
Krzywa akceptowalności względem QALY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 31.
Płaszczyzna opłacalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



Rysunek 32.
Krzywa akceptowalności względem LY – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



A.7. Analiza wrażliwości

A.7.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 106). W ramach każdego

scenariusza parametry nie przedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości takie, jak w analizie podstawowej.

Tabela 106.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym
H-1a	Horyzont czasowy (dożywni – 29 lat)	10	Time horizon
H-1b		Długość badania klinicznego	
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Costs discount rate/Outcomes discount rate
A-1	Sposób podania rytuksymabu w ramieniu IDL (hospitalizacja)	Ambulatorium	Rituximab administration (IDL arm)
A-2	Sposób podania rytuksymabu w skojarzeniu z komparatorami (hospitalizacja)	Ambulatorium	Rituximab administration (comparator arm)
P-1	Koszt stanu do progresji (koszt monitorowania)	Koszt monitorowania i antybiotykoterapii	PFS cost
P-2	Koszt stanu po progresji (scenario 1)	Scenario 2	PPS cost
N-1a	Zdarzenia niepożądane (uwzględnione)	Nieuwzględnione w analizie	Adverse event
N-1b	Zdarzenia niepożądane dla komparatorów (na podstawie danych dla poszczególnych interwencji)	Zdarzenia niepożądane dla komparatorów (na podstawie danych dla RTX w monoterapii)	
U-1a	Zestaw użyteczności (Beusterin 2010: 2nd linia as baseline)	Beusterin 2010: 3rd line as baseline	Source of utility
U-1b		Tolley 2013	
U-1c		Herring 2016	
U-2	Czas naliczania spadków użyteczności spowodowanych z zdarzeniami niepożądanymi (na podstawie danych JGP)	Na podstawie analizy dla Imbruvica	Duration of disutility due to adverse events
U-3	Spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (uwzględniony)	Nieuwzględniony	AE utility decrement
R-1	Względna intensywność dawki (na podstawie badań klinicznych)	RDI =100% dla każdej interwencji	Relative dose intensity
E-1	Efektywność komparatorów (na podstawie RTX)	Efektywność komparatorów (na podstawie danych dla komparatorów)	Effectiveness of therapies
E-2	Krzywa OS dla IDL+RTX na podstawie rozkładu log-logistycznego z korektą wartości w przypadku przecięcia z krzywą OS dla PLC+RTX	Krzywa OS dla IDL+RTX na podstawie rozkładu log-logistycznego (brak korekty wartości)	
E-3	Krzywa OS dla IDL+RTX na podstawie rozkładu log-logistycznego z korektą wartości w przypadku przecięcia z krzywą OS dla PLC+RTX	Krzywa OS dla IDL+RTX na podstawie rozkładu We bulla z korektą wartości w przypadku przecięcia z krzywą OS dla PLC+RTX	
E-4	Krzywa OS dla IDL+RTX na podstawie rozkładu log-logistycznego z korektą wartości w przypadku przecięcia z krzywą OS dla PLC+RTX	Krzywa OS dla IDL+RTX na podstawie efektywności dla PLC+RTX i współczynnika HR dla porównania IDL+RTX vs PLC+RTX w zakresie OS (HR=0,31)	

A.7.2. Wyniki

A.7.2.1 Perspektywa NFZ, wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 107. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND					Inkrementalne				Wnioskowanie ICUR / ICER							
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)		ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)		

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 108.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND+RTX					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND+RTX					Inkrementalne								Wnioskowanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Tabela 109. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB					Inkrementalne								Wnioskowanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Tabela 110.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB+RTX					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB+RTX					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Tabela 111.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – FCR					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX						Całkowite – FCR						Inkrementalne						Wniosek owianie ICUR / ICER					
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]		LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]		LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)		Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)		

Tabela 112.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX						Całkowite – HDMP+RTX						Inkrementalne						Wniosek owianie ICUR / ICER						
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]		LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]		LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)		Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)			

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – HDMP+RTX					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

A.7.2.2 Perspektywa NFZ+pacjent, wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 113. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND					Inkrementalne								Wniosek ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 114. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND+RTX					Inkrementalne								Wniosek ICUR / ICER		
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND+RTX					Inkrementalne								Wnioskowanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Tabela 115. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB					Inkrementalne								Wnioskowanie ICUR / ICER		
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)	
																					I

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB					Inkrementalne								Wniosek owanie ICUR / ICER	
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)		Cena prog. ICUR (QALY)

Tabela 116.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB+RTX					Inkrementalne					Wnioskowanie ICUR / ICER						
	LY	QALY	Koszty	CER	CUR	LY	QALY	Koszty	CER	CUR	LY	QALY	Koszty	ICER	ICUR		Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)		
			[PLN]	[PLN]	[PLN]			[PLN]	[PLN]	(LY)			(QALY)									
																					I	

Tabela 117.
 Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowane – IDELA+RTX					Całkowane – FCR					Inkrementalne						Wniosek owanie ICUR / ICER				
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)		Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)	
																				1	

Tabela 118.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – HDMP+RTX					Inkrementalne				Wnioskowanie ICUR / ICER				
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)		Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)	

Tabela 120.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND+RTX					Inkrementalne				Wnioskowanie ICUR / ICER							
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)		ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)		
																					1	

Tabela 121.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB					Inkrementalne					Wnioskowanie ICUR / ICER					
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)		Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)	

Tabela 122.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB+RTX, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 123.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX						Całkowite – FCR						Inkrementalne					Wnioskowanie ICUR / ICER				
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)		Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)		

A.7.2.4 Perspektywa NFZ+pacjent, wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 125.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs BEND, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – BEND					Inkrementalne				Wnioskowanie ICUR / ICER						
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)		ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 127.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs CLB, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – CLB					Inkrementalne								Wnioskowanie ICUR / ICER
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)		

Tabela 129.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs FCR, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowie – IDELA+RTX					Całkowie – FCR					Inkrementalne					Wnioskowanie ICUR / ICER					
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)		Cena prog. CER (LY)	Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)	

Tabela 130.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – porównanie IDL+RTX vs HDMP+RTX, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	Całkowite – IDELA+RTX					Całkowite – HDMP+RTX					Inkrementalne				Wnioskowanie ICUR / ICER				
	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	LY	QALY	Koszty [PLN]	CER [PLN]	CUR [PLN]	Koszty [PLN]	ICER (LY)	ICUR (QALY)	Cena prog. CER (LY)		Cena prog. CUR (QALY)	Cena prog. ICER (LY)	Cena prog. ICUR (QALY)	

A.8. Walidacja

A.8.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

A.8.2. Walidacja konwergencji

Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne, w których oceniono stosowanie idelalazybu w CLL. Spośród wszystkich odnalezionych doniesień naukowych jedynie 1 analiza dotyczyła w całości pacjentów zgodnych z populacją uwzględnioną w niniejszej analizie – pacjentów z CLL z del(17p) i/lub mTP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia (Kumar 2015 [132]). W powyższej analizie ekonomicznej wyznaczone różnice w QALY wynosiły 4,39 QALY w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania IDL+RTX z najlepszym leczeniem wspomagającym. W pozostałych analizach w przypadku porównania IDL+RTX z RTX w monoterapii wynosiła 1,92 QALY (analiza NICE TA359 2015 [133], 43% pacjentów z del(17p) i/lub mTP53) oraz 2,51 QALY (analiza Gouveiva 2015 [134], populacja pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie CLL).

A.8.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

A.9. Ograniczenia analizy kosztów-użyteczności

Przedstawione wyniki analizy kosztów-użyteczności należy interpretować mając na uwadze szereg ograniczeń, które napotkano w trakcie opracowywania analizy:

1. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej, zatem wszystkie ograniczenia tej analizy są ograniczeniami niniejszego opracowania.
2. Ocenę efektywności interwencji oraz komparatorów oparto na podstawie wyników jedyne badania randomizowanego pozwalającego na bezpośrednie porównanie efektywności idelalizybu z komparatorem. Komparatorem w uwzględnionym badaniu była monoterapia RTX, niestosowana w Polsce w populacji docelowej analizy.
3. Przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji dla IDL i RTX modelowane jest na podstawie krzywych przeżycia estymowanych na podstawie badania Furman 2014 [95]. Im dłuższy okres ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji badań, tym bardziej wzrasta niepewność uzyskiwanych wyników. Ze względu na nieintuicyjne wyniki ekstrapolowanych krzywych w długim horyzoncie czasowym, krzywa dla IDL+RTX została poddana dodatkowym modyfikacjom.
4. Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących kształtowania się w czasie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że zdarzenia niepożądane występują na początku symulacji, a zatem koszty oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu modelu. Nie uwzględniono również osobno pacjentów z więcej niż jednym zdarzeniem niepożądanym.
5. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie określono na podstawie danych zagranicznych, opisujących stany zdrowia nie odpowiadające dokładnie stanom uwzględnionym w modelu.
6. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o dane raportowane w publikacji Beusterien 2010 oraz Tolley 2013. W przypadku braku danych dotyczących zdarzenia niepożądanego przyjęto wartość średnią ze spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami, dla których odnaleziono stosowne dane – poza leukopenią i limfopenią, dla których przyjęto spadek na poziomie wartości odpowiadającej neutropenii.
7. W analizie uwzględniono stały odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie dla każdej terapii.
8. W probabilistycznej analizie wrażliwości nie uwzględniono korelacji pomiędzy masą ciała a powierzchnią ciała.
9. Za koszt przeprowadzenia badania genetycznego wykonywanego w ramach kwalifikacji do terapii idelalizybem przyjęto koszt świadczenia - złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych, wpisanego do katalogu produktów do sumowania. Do kosztu samego badania genetycznego nie doliczono kosztów hospitalizacji, gdyż takie działanie (choć zgodne z wytycznymi rozliczania kosztów) zawyżyłoby koszty samej procedury diagnostycznej. Przyjęto, iż hospitalizacja pacjenta kwalifikowanego do programu lekowego zostanie rozliczona właściwym świadczeniem wynikającym z praktyki postępowania w przypadku terapii PBL.

10. Za koszt przebywania pacjenta w stanie po progresji przyjęto koszt leczenia paliatywnego, który otrzymano po uśrednieniu kosztów przebywania pacjenta na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym. Do uśrednienia posłużono się odsetkami ww. świadczeń obliczonymi na podstawie liczby zakontraktowanych świadczeń przez NFZ ze świadczeniodawcami w 2016 r. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również koszt porad w poradni medycyny paliatywnej.
11. Koszt leków przeciwbólowych stosowanych w trakcie leczenia paliatywnego oszacowano przy uwzględnieniu danych z publikacji Mucha 2003 oraz cen leków zamieszczonych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia lub na portalu medycynapraktyczna.pl (w przypadku leków nierefundowanych). Sposób ten wydaje się najlepszym przybliżeniem kosztów stosowanych przez pacjentów leków przeciwbólowych, choć należy mieć na uwadze fakt, iż rzeczywiste koszty mogą odbiegać od oszacowań uwzględnionych w niniejszej analizie.
12. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) lub na podstawie danych zawartych w publikacjach. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.

A.10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności idelalazybu w porównaniu do alternatywnych terapii stosowanych w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono w oparciu o wyniki badań włączonych do przeprowadzonej równolegle analizy klinicznej. Komparatory w niniejszej analizie stanowią:

- bendamustyna +/- rytuksymab,
- chlorambucyl +/- rytuksymab,
- schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab),
- wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab.

W analizie efektywność komparatorów modelowano w oparciu o krzywe przeżycia generowane przez pacjentów stosujących rytuksymab w monoterapii w badaniu rejestracyjnym idelalazybu (Furman 2014). Badanie to jest jedynym źródłem danych pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania idelalazybu w porównaniu do aktywnej technologii medycznej. Biorąc pod uwagę dostępność dowodów naukowych dla komparatorów, jak również wyniki uwzględnionych badań klinicznych, podejście takie uznano za najbardziej wiarygodne do określenia opłacalności idelalazybu stosowanego w populacji docelowej.

Model matematyczny, umożliwiający wyznaczenie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów ponoszonych na terapię pacjentów z populacji docelowej, bazuje na krzywych przeżycia całkowitego oraz krzywych przeżycia wolnego od progresji choroby. Z tego względu w ramach analizy

przeprowadzono ekstrapolację krzywych poza czas obserwacji badań klinicznych. Podejście takie z jednej strony zwiększa niepewność uzyskanych wyników, gdyż ekstrapolacja związana jest z prognozowaniem stanu, co do którego nie są znane dane empiryczne. Z drugiej strony jedynie takie podejście pozwala na modelowanie dalszych efektów zdrowotnych w sytuacji braku dostępności danych rzeczywistych – prowadzenie badań klinicznych w dożywotnim okresie obserwacji wiązałoby się ze znaczącym zwiększeniem kosztów prowadzenia badań, jak również byłoby podejściem mało prawdopodobnym ze względu na utratę pacjentów z badania, zwiększającą się wraz z upływem czasu.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej powinny być interpretowane przy uwzględnieniu faktu, iż z uwagi na specyficzną populację pacjentów, analizowaną jednostkę chorobową należy rozpatrywać w kategoriach choroby rzadkiej. W związku z tym do podejmowania decyzji refundacyjnej nie należy stosować podejścia utylitarne, które wymaga przedstawienia analizy ekonomicznej. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono jako uzupełnienie podstawowej analizy w postaci uzasadnienia ceny idelalizybu. Ocena raportu przygotowanego dla preparatu Zydelig® stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia powinna być przeprowadzona przy uwzględnieniu zaprezentowanych argumentów i danych, bez względu na stosunek korzyści do kosztów, który w przypadku leku sierocego ma ograniczone znaczenie.

A.11. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 131.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / 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.	Rozdz. Aneks A
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. A.5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. A.6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.12.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. A.5
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. A.5
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. A.5

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. A.5	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. A.3, rozdz. A.13	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. A.3	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	x	
§ 5.3		
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	x	
§ 5.4		
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	x	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.5
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. A.5
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Rozdz. A.5
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdz. A.5
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Rozdz. A.5
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. A.2.10	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.12.2	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. A.3
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. A.3
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. A.5, rozdz. A.6
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. A.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. A.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. A.2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.12
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

A.12. Strategie wyszukiwania

A.12.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym Medline) w dniu 7 grudnia 2016. Odnalezione publikacje naukowe poddano dwuczęściowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. Do drugiej fazy weryfikacji włączono jedynie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wyłączenia. W przypadku niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 132).

Tabela 132

Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja - idelalizyb • Populacja z przewlekłą białaczką limfocytową • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych, • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia • Interwencja inna niż idelalizyb

W wyniku wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed dla przyjętej w niniejszej analizie interwencji odnaleziono 11 pozycji, z których 4 włączono do dalszej analizy na podstawie tytułów.

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 133).

Tabela 133

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline (przez PubMed) - idelalizyb

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia	290 025
#2	leukem*	288 641
#3	leucaemia	59
#4	leucaem*	96
#5	leukaemia	290 025
#6	leukaem*	36 321
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	299 787
#8	lymphocytic	56 960
#9	#7 AND #8	59 244
#10	chronic	1 123 389
#11	#9 AND #10	25 332
#12	CLL	12 274
#13	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	13 514
#14	(#11 OR #12 OR #13)	26 719
#15	(Search economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR cost benefit OR cost-consequences OR cost consequences OR cost-minimisation OR cost minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis)	887 989
#16	Model	1 618 061
#17	idelalisib	285
#18	(#14 AND (#15 OR #16) AND #17)	11
Data przeszukania: 7 grudnia 2016		

Dodatkowo przeszukano pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego bazę Cochrane.

Strategię przeszukania bazy Cochrane zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 134).

Tabela 134.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane - idelalisib

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	leukemia or leukem* or leucaemia or leucaem* or leukaemia or leukaem*	9 214
#2	lymphocytic and #1	1 106
#3	#2 and chronic	813
#4	#3 or CLL or "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"	937
#5	(Search economic* or economical or economics or economic or cost-benefit or cost benefit or cost-consequences or cost consequences or cost-minimisation or cost minimization or cost minimization or cost-minimization or cost-effectiveness or cost effectiveness or cost-utility or cost utility or cost analysis) or Model	105 613
#6	idelalisib	53
#7	#4 and #5 and #6	7
Data przeszukania: 7 grudnia 2016		

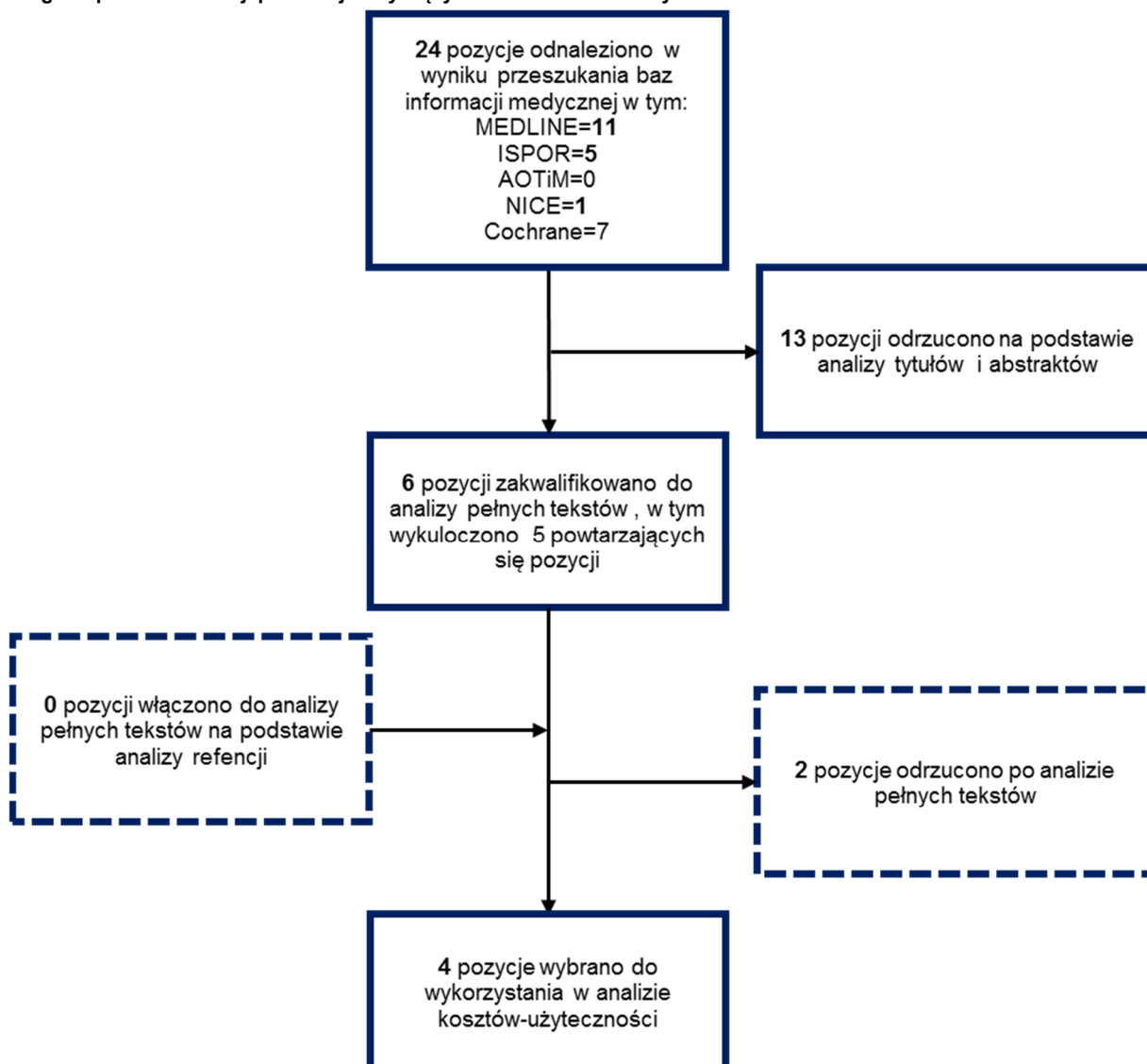
Dodatkowo wykonano także przeszukanie niesystematyczne analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji w innych bazach danych (Tabela 135).

Tabela 135
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników		
		NICE	AOTiM	ISPOR
#1	idelalisib	1	0	5 (w tym 1 nie powtarzająca się)
Data przeszukania: 7 grudnia 2016				

Proces selekcji badań – liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji – przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 33).

Rysunek 33.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych



A.12.2. Użyteczności związane z CLL

W celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), 7 grudnia 2016 roku dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (Medline przez PubMed) oraz zasobów Internetu. Poszukiwano publikacji, w których została oceniona jakość życia pacjentów z CLL, z wyróżnieniem stanów: brak progresji, progresja choroby oraz wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Strategię wyszukiwania opracowań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CLL oraz informacje na temat liczby odnalezionych artykułów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 136.
Strategia wyszukiwania publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CLL (PubMed)

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba
#1	Leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*	299 787

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba
#2	lymphocytic	569 603
#3	chronic	1 123 389
#4	#1 AND #2 AND #3	25 332
#5	#4 OR CLL OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	26 719
#6	utility OR utilities OR Quality of Life OR QoL OR Quality Adjusted Life Year OR QALY OR EuroQol OR EQ-5D OR EQ5D OR SF-36 OR SF-6D OR Time Trade Off OR tto OR Standard Gamble OR SG OR EORTC	466 799
#7	#5 AND #6	449
Data przeszukania: 7 grudzień 2016		

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania dotyczącego użyteczności stanów zdrowia pacjentów z CLL, w bazach informacji medycznej oraz zasobach Internetu odnaleziono łącznie 452 pozycje, z czego 449 w bazie PubMed. Na podstawie analizy abstraktów i tytułów odrzucono 398 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zaakceptowano 50 publikacji. Na podstawie analizy referencji do analizy pełnych tekstów włączono dodatkowo 3 pozycje. Łącznie przeanalizowano 53 pełne teksty, z których do dalszej analizy zakwalifikowano 8 publikacji. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów odnalezionych publikacji, odrzucono 45 z nich. W publikacjach przeważnie nie raportowano użyteczności dla stanów zdrowia przyjętych w modelu, bądź były to analizy wtórne (przeglądy systematyczne badań użyteczności lub analizy ekonomiczne), które wykorzystano do odnalezienia publikacji dotyczących źródłowych badań. Zestawienie odrzuconych publikacji wraz z powodem ich odrzucenia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 137.
Publikacje nieuwzględnione w analizie wraz z powodem odrzucenia

Publikacja	Powód odrzucenia
Chen 2016 [135]	Analiza ekonomiczna, QoL na podstawie Beusterien 2010 oraz Marsh 2014
Robak 2016 [101]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Roberts 2016 [136]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Blommestein 2016 [137]	Analiza ekonomiczna, QoL na podstawie Kosmas 2015
Casado 2016 [138]	Analiza ekonomiczna, QoL na podstawie Kosmas 2015
Naik 2016 [139]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Hillmen 2016 [140]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Kutsch 2017 [141]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Becker 2016 [142]	Analiza ekonomiczna, QoL na podstawie Kosmas 2015
Frey 2016 [143]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, badań kosztowych oraz badań QoL
Müller 2015 [144]	Analiza ekonomiczna, QoL zebrany w badaniu CLL8 - brak użyteczności dla stanów w modelu
Cannella 2015 [145]	Przegląd systematyczny punktów końcowych raportowanych przez pacjenta w badaniach randomizowanych

Publikacja	Powód odrzucenia
Mandrik 2015 [146]	Analiza ekonomiczna, QoL na podstawie Beusterien 2010
Frustaci 2015 [147]	Brak informacji o użytecznościach dla stanów zdrowia pacjentów
Holtzer-Goor 2015 [148]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Saret 2015 [149]	Brak wyników dotyczących użyteczności stanu zdrowia
van den Broek 2015 [150]	Badanie jakości życia w CLL, brak wyników dla stanów uwzględnionych w modelu
Adena 2014 [151]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Weeks 1991, Beusterien 2010, Best (DEC report nr 441995) oraz Hancock (DPHE report no 422002), niedostępne w artykule
Mulligan 2014 [152]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów, wyniki oceny jakości życia dla poszczególnych ramion badania randomizowanego
Marsh 2014 [153]	Przegląd modeli ekonomicznych
Kongnakorn 2014 [154]	Analiza ekonomiczna
Pashos 2013 [155]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Hornberger 2012 [156]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Hoyle 2012 [157]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Ferguson 2008
Knauf 2012 [158]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Else 2012 [159]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Desai 2012 [160]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Woods 2012 [161]	Analiza ekonomiczna, użyteczności wyliczone na podstawie QoL z Knauf 2009 i Beusterien 2010
Casado 2011 [162]	Analiza ekonomiczna, użyteczności z Hancock 2002
Dretzke 2010 [163]	Analiza ekonomiczna
Main 2010 [164]	Analiza ekonomiczna
Walker 2009 [165]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Best 1995, Hancock 2002
Else 2008 [166]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Efficace 2008 [167]	Przegląd systematyczny badań jakości życia w białaczkach
Scott 2007 [168]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Shanafelt 2007 [169]	Badanie QoL, brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Fraser 2007 [170]	Przegląd systematyczny, brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Levin 2007 [171]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Eichhorst 2007 [172]	Brak wartości jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu
Kasteng 2007 [173]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Stephens 2005 [174]	Przegląd literatury na temat jakości życia i wyników ekonomicznych dla pacjentów z CLL, brak informacji o użytecznościach
Molica 2005 [175]	Brak informacji o użytecznościach stanów zdrowia pacjentów
Holzner 2004 [176]	Badanie QoL, brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu

Publikacja	Powód odrzucenia
Rossi 2004 [177]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu
Gahn 2000 [178]	Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu

Charakterystyka publikacji włączonych do analizy na podstawie pełnych tekstów

Tematem artykułu Herring 2016 [106] jest kanadyjska analiza kosztów-efektywności stosowania ofatumumabu i chlorambucylu w porównaniu z chlorambucylem stosowanym w monoterapii u pacjentów z CLL. Użyteczności oszacowano na podstawie wyników badania randomizowanego COMPLEMENT-1, porównującego skuteczność chlorambucylu i chlorambucylu w połączeniu z ofatumumabem w pierwszej linii leczenia wśród pacjentów z CLL, dla których niewskazana jest terapia związkami fludarabiny. Do pomiaru bazowej użyteczności oraz użyteczności w 85., 169. i 253. dniu leczenia wśród pacjentów z CLL posłużono się skalą EQ-5D-3L. W analizie oszacowano średnie użyteczności czterech stanów: całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi, braku zmian oraz progresji choroby, wykorzystując regresję liniową kontrolowaną na takie czynniki jak stosowana terapia, liczba chorób współwystępujących oraz użyteczność bazowa dla danego pacjenta. Rezultaty opisanego badania uwzględniono w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy kosztów-użyteczności ze względu na zgodność ze stanami uwzględnionymi w modelu oraz dużą liczebność badanej próby.

Publikacja Kosmas 2015 [179] przedstawia wyniki badania użyteczności przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii. Celem badania był pomiar użyteczności dziewięciu stanów zdrowia związanych z CLL, wybranych i opisanych na podstawie przeglądu literatury oraz wywiadów z pacjentami z CLL oraz lekarzami i pielęgniarkami zajmującymi się tą chorobą, przez nielosową próbę 100 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii. Wykonano pomiar metodą TTO oraz pomiar na 100-punktowej skali VAS (która mogła przyjmować wartości niższe niż 0). Oceniane stany obejmowały różne linie terapii oraz odpowiedź na nie. W publikacji Kosmas 2015 dokonano rozróżnienia stanu PFS względem braku lub pozostawiania pacjenta na terapii, z wyszczególnieniem linii leczenia. Jednak uzyskane rezultaty budzą pewne wątpliwości: użyteczność stanu PFS w trakcie przyjmowania drugiej linii leczenia jest mniejsza niż użyteczność po progresji choroby, co uniemożliwia oszacowanie zysku użyteczności wynikającego z PFS na kolejnej linii leczenia, będącej przedmiotem niniejszej analizy. Autorzy publikacji przypuszczają, że można ten fakt tłumaczyć preferowaniem przez respondentów możliwości uniknięcia działań niepożądanych terapii, takich jak nudności. Można zatem przypuszczać, że w opisach stanów zdrowia (których nie opublikowano) podkreślono znaczenie działań niepożądanych leków. W związku z powyższym rezultaty badania nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W badaniu opisanym w publikacji Tolley 2013 [105] oceniono przy użyciu metody TTO oraz na skali VAS preferencje 110 nielosowo dobranych osób z brytyjskiej populacji ogólnej dotyczące użyteczności stanów zdrowia w CLL. W badaniu przeprowadzonym w 2009 roku oceniano jakość życia w czterech różnych stadiach choroby: przed rozpoczęciem leczenia, w przypadku odpowiedzi na leczenie i braku progresji, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie przy braku progresji oraz w progresji choroby.

Opisy stanów zostały przygotowane na podstawie danych z przeglądu literatury i skonsultowane ze specjalistami w leczeniu CLL. Wszystkie dotyczyły pacjenta w wieku 70 lat z zaawansowanym CLL po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii leczenia i przedstawiały wpływ choroby na jeden lub więcej wymiarów zaczerpniętych z kwestionariusza EQ-5D: mobilność, samodzielność, wykonywanie codziennych czynności, ból oraz lęk/depresję. Uwzględniono również spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych: małopłytkowością, neutropenią bez infekcji oraz ciężką infekcją u pacjentów z PFS i odpowiedzią na leczenie oraz infekcją u pacjentów z PFS bez odpowiedzi na leczenie. Mapi Values 2010 [180] (odnalezione w wyniku przeszukania referencji) jest raportem z omówionego wyżej badania użyteczności stanów zdrowia w CLL. Rezultaty badania opisanego w doniesieniu Tolley 2013 uwzględniono w obliczeniach w niniejszej analizie.

Badanie przedstawione w publikacji Beusterien 2010 [104] przeprowadzone zostało na 89 niezwiązanych z medycyną ochotnikach z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w 2009 roku. Celem badania był pomiar użyteczności stanów zdrowia związanych z CLL metodą SG. W badaniu wzięto pod uwagę cztery stany choroby związane z odpowiedzią na leczenie (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, brak zmian, progresja choroby), sześć stanów związanych z toksycznością terapii ocenianych dla braku zmian (nudności, nudności i wymioty, biegunka, anemia, gorączka, zapalenie płuc) oraz dwa stany opisujące linię leczenia (druga i trzecia linia). Opis stanów, przygotowany na podstawie literatury, dyskusji na forach pacjentów z CLL oraz wywiadów z pacjentami i lekarzami zajmującymi się CLL, uwzględniał skuteczność leczenia (objawy zmniejszyły się, ustabilizowały, zwiększyły się), opuchliznę węzłów chłonnych, zdolność wykonywania codziennych czynności, zmęczenie, apetyt i problemy ze snem. W badaniu udział wzięły 93 osoby, jednak odpowiedzi czterech badanych wykluczono, ponieważ udzielili co najmniej trzech „nielogicznych” odpowiedzi (nadali wyższą użyteczność mniej pożądanemu stanowi zdrowia). Ostatecznie analizowana grupa 89 osób była lepiej wykształcona i nieco starsza niż populacja ogólna dorosłych w Wielkiej Brytanii. Dane raportowane w publikacji Beusterien 2010 zostały uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

Weeks 1991 [181] opisuje analizę ekonomiczną, w której porównywano profilaktykę immunoglobulinami podawanymi dożylnie oraz brak terapii immunoglobulinami pod względem skuteczności zapobiegania infekcjom bakteryjnym wśród pacjentów z CLL z hipogammaglobulinemią (obniżoną odpornością). Użyteczności zostały wyznaczone przy użyciu metody SG przez 10 onkologów doświadczonych w leczeniu pacjentów z CLL. W badaniu wzięto pod uwagę pięć stanów: brak infekcji, łagodna infekcja (np. zapalenie mieszków włosowych lub zanokcica), umiarkowana infekcja (np. zapalenie oskrzeli, bądź ucha, wymagające terapii antybiotykami), ostra infekcja (zagrożająca życiu i wymagająca hospitalizacji lub podania dożylnie antybiotyków, np. zapalenie płuc lub sepsa) a także brak infekcji przy codziennym podawaniu przez 2,5 godziny wlewu dożylnego zawierającego immunoglobuliny w poradni. Badanie opisane w publikacji Weeks 1991 zostało przeprowadzone na małej próbie badanych (10 onkologów mających pacjentów z CLL), ponadto opisane stany zdrowia były ukierunkowane wyłącznie na występowanie infekcji, zatem publikację ostatecznie odrzucono.

Ferguson 2008 [182] jest abstraktem zawartym w materiałach pokonferencyjnych, opisującym badanie użyteczności stanów zdrowia związanych z CLL. Na podstawie przeglądu literatury oraz wywiadów pogłębionych z lekarzami i pielęgniarkami specjalizującymi się w leczeniu CLL wyróżniono następujące stany: brak progresji po pierwszej linii leczenia, progresja po pierwszej linii leczenia, brak progresji po drugiej linii, progresja po drugiej linii, brak progresji po trzeciej linii, progresja po trzeciej linii leczenia. Dodatkowo oceniono stany: leczenie w pierwszej linii alemtuzumabem i leczenie w pierwszej linii chlorambucylem. Do oceny użyteczności wykorzystano preferencje 60 osób z ogólnej populacji Wielkiej Brytanii. Posłużono się metodą TTO oraz oceną na skali VAS. Doniesienie naukowe Ferguson 2008 zostało opublikowane wyłącznie w formie abstraktu, co uniemożliwia weryfikację metodyki przeprowadzonego badania pod kątem wiarygodności prezentowanych rezultatów. Z tego względu publikacji tej nie uwzględniono w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy kosztów-użyteczności.

Hancock 2002 [183] jest przeglądem badań RCT oraz analiz efektywności oraz kosztów-użyteczności dla fludarabiny stosowanej (dożylnie lub doustnie) w pierwszej linii leczenia CLL jako alternatywa dla chlorambucylu (doustnego), uzupełnionym o własną analizę ekonomiczną autorów. W badaniu wzięto pod uwagę dwa stany choroby: progresja oraz brak progresji. Użyteczności oszacowane zostały przez autorów na podstawie danych o jakości życia zebranych za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-G wśród 81 pacjentów z CLL (Holzner 2001 [184]). Publikację Hancock 2002 odrzucono z powodu braku wyróżnienia w stanie „brak progresji” pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie oraz ze względu na metodę pomiaru za pomocą tzw. narzędzi specyficznych: EORTC QLQ-C30, FACT-G.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki raportowane w publikacjach włączonych do analizy na podstawie lektury pełnych tekstów (Tabela 138).

Tabela 138.
Charakterystyka publikacji włączonych do analizy na podstawie lektury pełnych tekstów – użyteczności stanów zdrowia

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki średnia, (SD)	Zastosowanie w modelu
Herring 2016 [106]	Populacja chorych z CLL (n=447)	EQ-5D	Częściowa odpowiedź: 0,79 Całkowita odpowiedź: 0,78 Progresja choroby oraz BSC: 0,75 Stabilna choroba: 0,76 Spadki użyteczności dla AE za Beusterien 2010	Uwzględnione w analizie
Kosmas 2015 [179]	Populacja ogólna (n=100) z Wielkiej Brytanii	Time trade off	PFS, brak leczenia: 0,82 (0,17) PFS bez 2 linii leczenia: 0,71 (0,23) PFS na początkowej terapii doustnej: 0,71 (0,20) PFS na początkowej terapii dożylniej: 0,67 (0,22) Progresja po 1 linii leczenia: 0,66 (0,22) Progresja po 2 linii leczenia: 0,59 (0,23) PFS w czasie 2 linii leczenia: 0,55 (0,25) PFS na początkowej terapii, wymagana więcej niż 1 wizyta w szpitalu na miesiąc: 0,55 (0,26) Nawrót choroby po trzeciej lub kolejnej linii leczenia: 0,42 (0,25)	Nie uwzględnione

Publikacja	Populacja	Metoda uzyskania użyteczności	Wyniki średnia, (SD)	Zastosowanie w modelu
Tolley 2013; Mapi Values 2010 [105]	Populacja ogólna (n=110) z Wielkiej Brytanii	Time trade off	PFS odpowiedź na leczenie: 0,671 (0,236) PFS odpowiedź na leczenie + małopłytkowość: 0,563 (spadek: -0,108) PFS odpowiedź na leczenie + neutropenia, brak infekcji: 0,508 (spadek: -0,163) PFS odpowiedź na leczenie + ciężka infekcja: 0,476 (spadek: -0,195) PFS brak odpowiedzi na leczenie: 0,394 (0,219) PFS brak odpowiedzi na leczenie + ciężka infekcja: 0,333 (spadek: -0,061) Progresja choroby: 0,214 (0,180) Chorzy po pierwszej lub drugiej linii leczenia, przed kolejną linią leczenia: 0,549 (0,231)	Uwzględnione w analizie
Beusterien 2010 [104]	Populacja ogólna (n=89) z Wielkiej Brytanii (Anglia i Szkocja)	Standard gamble	Całkowita odpowiedź: 0,91 (0,11) Częściowa odpowiedź: 0,84 (0,14) Brak zmian: 0,78 (0,14) Brak zmian + nudności (stopień 1-2): 0,73 (0,17) Brak zmian + nudności (stopień 1-2) /wymioty 0,73 (0,16) 2 linia leczenia: 0,71 (0,17) Brak zmian + biegunka (stopień 1-2): 0,70 (0,19) Brak zmian + anemia (stopień 3-4): 0,69 (0,18) Progresja choroby 0,68 (0,20) Brak zmian + gorączka (stopień 3-4): 0,67 (0,17) 3 linia leczenia: 0,65 (0,22) Brak zmian + zapalenie płuc (stopień 3-4): 0,58 (0,19)	Uwzględnione w analizie
Weeks 1991 [181]	Opinia 10 onkologów na temat populacji chorych z CLL	Standard gamble	Brak infekcji: 0,87 Łagodna infekcja: 0,86 Umiarkowana infekcja: 0,81 Ciężka infekcja: 0,46 Infuzja immunoglobuliną dożylną: 0,66	Nie uwzględnione
Ferguson 2008 [182]	Populacja ogólna (n=60) z Wielkiej Brytanii	Time trade off	PFS po 1 linii leczenia: 0,777 Progresja po 1 linii leczenia: 0,540 PFS po 2 linii leczenia: 0,650 Progresja po 2 linii leczenia: 0,470 PFS po końcowej linii leczenia: 0,428 Progresja po końcowej linii leczenia: 0,279	Nie uwzględnione
Hancock 2002 [183]	Populacja chorych z CLL (n=81)	Mapowanie wyników pacjentów na skalach EORTC QLQ-C30 i FACT-G	PFS: 0,8 Progresja: 0,6	Nie uwzględnione

BSC – Best Supportive Care – opieka paliatywna

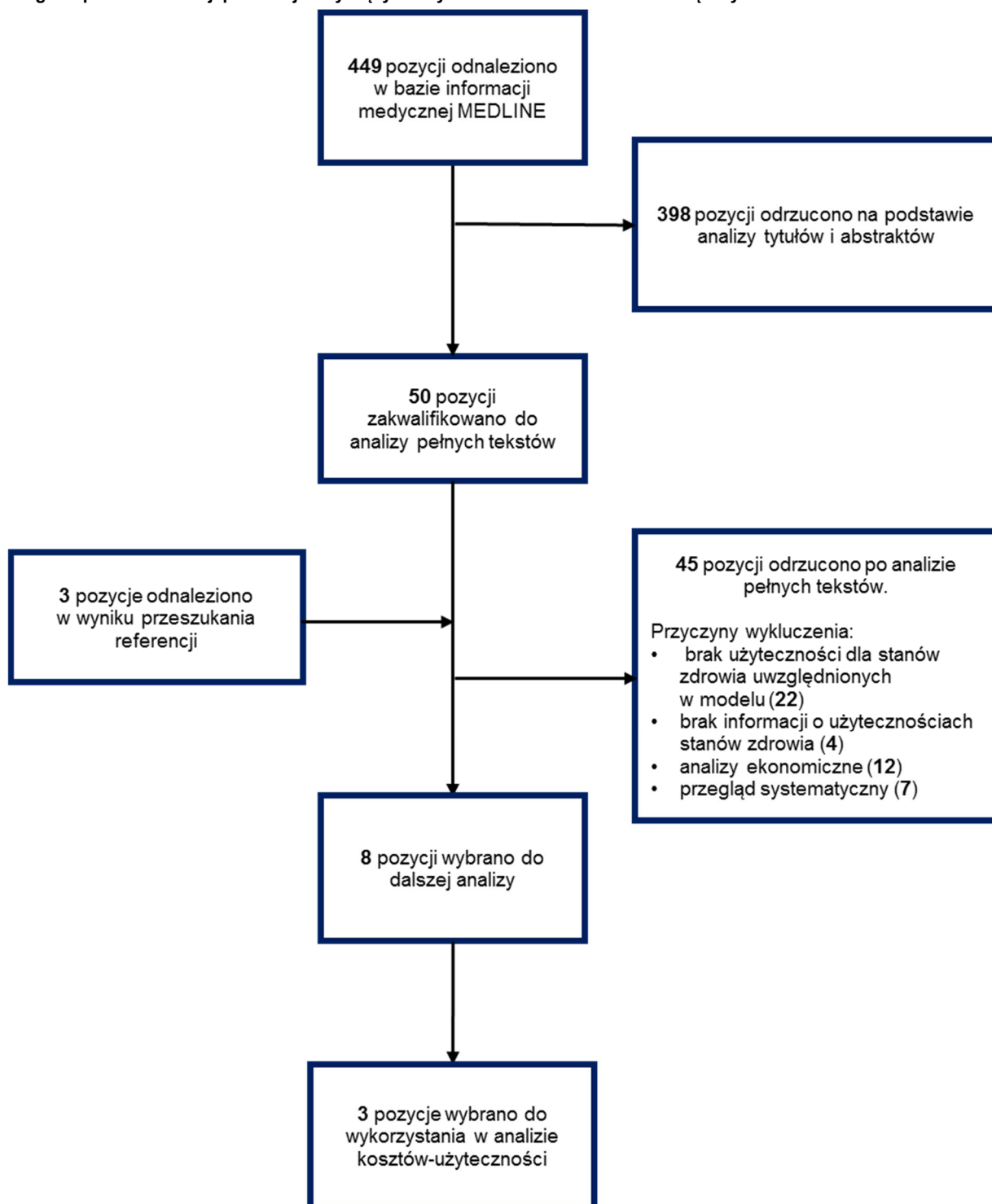
Podsumowanie

Spośród publikacji włączonych do ostatniego etapu analizy po lekturze pełnych tekstów w obliczeniach uwzględniono wyniki badania Beusterien 2010, Tolley 2013 oraz Herring 2016. W analizie podstawowej wykorzystano wyniki z badania Beusterien 2010, ze względu na możliwość wyboru stanów zdrowia w najbliższy sposób opisujących populację docelową niniejszej analizy (druga lub kolejna linia leczenia pacjentów z CLL) oraz możliwość oszacowania spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Dane dotyczące oceny jakości życia związanej ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu, a nie wyróżnionymi w publikacji Beusterien 2010, uzupełniono o wartości raportowane w doniesieniu Tolley 2013 (uzupełnione o dane z publikacji Mapi Values 2010). Dodatkowo

w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z badania opisanego w publikacji Herring 2016 oraz dane z artykułu Tolley 2013 dotyczące stanów zdrowia związanych z progresją choroby lub jej brakiem.

Proces selekcji publikacji zamieszczono poniżej w formie diagramu (Rysunek 34).

Rysunek 34.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z CLL



A.13. Substancje czynne stosowane w leczeniu przeciwbólowym (w ramach leczenia paliatywnego)

Tabela 139.

Ceny nier refundowanych leków przeciwbólowych zawierających paracetamol, uwzględnionych w analizie w ramach leczenia paliatywnego [128]

Nazwa leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna
Acenol	tabl. 300 mg, 20 tabl.	6,97 zł
Acenol forte	tabl. 500 mg, 20 tabl.	10,45 zł
Apap	tabl. 500 mg, 100 tabl.	43,48 zł
Apap	tabl. 500 mg, 12 tabl.	7,69 zł
Apap	tabl. 500 mg, 2 tabl.	1,77 zł
Apap	tabl. 500 mg, 24 tabl.	13,91 zł
Apap	tabl. 500 mg, 50 tabl.	26,41 zł
Apap	tabl. 500 mg, 6 tabl.	5,18 zł
Apap ból i gorączka	tabl. mus. 500 mg, 8 tabl.	9,70 zł
Apap Junior	gran. 250 mg, 10 saszetek	17,25 zł
Calpol	zaw. doustna 24 mg/ml (120 mg/5 ml), 140 ml	13,86 zł
Calpol 6 Plus	zaw. doustna 50 mg/ml (250 mg/5 ml), 100 ml	19,43 zł
Codipar	tabl. 500 mg, 12 tabl.	3,70 zł
Codipar	tabl. 500 mg, 24 tabl.	7,15 zł
Codipar	tabl. 500 mg, 50 tabl.	11,65 zł
Efferalgan	czopki 150 mg, 10 czopków	10,84 zł
Efferalgan	czopki 300 mg, 10 czopków	10,66 zł
Efferalgan	czopki 80 mg, 10 czopków	10,84 zł
Efferalgan	tabl. mus. 500 mg, 16 tabl.	14,44 zł
Efferalgan Forte	tabl. mus. 1 g, 8 tabl.	13,53 zł
Omnipap	tabl. powl. 500 mg, 12 tabl.	3,41 zł
Omnipap	tabl. powl. 500 mg, 24 tabl.	5,58 zł
Panadol	tabl. powl. 500 mg, 12 tabl.	5,89 zł
Panadol	tabl. powl. 500 mg, 48 tabl.	15,31 zł
Panadol dla dzieci	zaw. 24 mg/ml (120 mg/5 ml), 100 ml	15,26 zł
Paracetamol - Herbapol Wrocław	tabl. 500 mg, 30 tabl.	8,36 zł
Paracetamol 123ratio	tabl. 500 mg, 12 tabl.	2,20 zł
Paracetamol Aflofarm	czopki 125 mg, 10 czopków	4,88 zł
Paracetamol Aflofarm	czopki 250 mg, 10 czopków	5,15 zł
Paracetamol Aflofarm	czopki 500 mg, 10 czopków	5,83 zł
Paracetamol Aflofarm	tabl. 500 mg, 10 tabl.	3,04 zł
Paracetamol Aflofarm	tabl. 500 mg, 20 tabl.	4,88 zł

Nazwa leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna
Paracetamol Aflofarm	zaw. doustna 24 mg/ml (120 mg/5 ml), 100 ml	6,89 zł
Paracetamol B. Braun	roztwór do infuzji 10 mg/ml, 10 butelek 100 ml	78,71 zł
Paracetamol Biofarm	tabl. 500 mg, 10 tabl.	4,28 zł
Paracetamol Biofarm	tabl. 500 mg, 20 tabl.	5,93 zł
Paracetamol Biofarm	tabl. 500 mg, 6 tabl.	3,31 zł
Paracetamol Biofarm	tabl. powł. 1 g, 10 tabl.	10,11 zł
Paracetamol DOZ	tabl. 500 mg, 20 tabl.	5,48 zł
Paracetamol DOZ	tabl. 500 mg, 60 tabl.	13,63 zł
Paracetamol Farmina	czopki 125 mg, 10 czopków	4,03 zł
Paracetamol Farmina	czopki 250 mg, 10 czopków	4,57 zł
Paracetamol Farmina	czopki 50 mg, 10 czopków	6,00 zł
Paracetamol Farmina	czopki 500 mg, 10 czopków	5,51 zł
Paracetamol Filofarm	tabl. 500 mg, 20 tabl.	4,53 zł
Paracetamol Galena	syrop 24 mg/ml (120 mg/5 ml), 100 ml	7,90 zł
Paracetamol Hasco	czopki 125 mg, 10 czopków	5,23 zł
Paracetamol Hasco	czopki 250 mg, 10 czopków	5,23 zł
Paracetamol Hasco	czopki 500 mg, 10 czopków	5,92 zł
Paracetamol Hasco	czopki 80 mg, 10 czopków	6,07 zł
Paracetamol Hasco	tabl. powł. 500 mg, 15 tabl.	4,97 zł
Paracetamol Hasco	tabl. powł. 500 mg, 30 tabl.	8,57 zł
Paracetamol Hasco	zaw. doustna 24 mg/ml (120 mg/5 ml), 150 g	10,32 zł
Paracetamol Kabi	roztwór do infuzji 10 mg/ml, 10 fiol. 100 ml	163,86 zł
Paracetamol Kabi	roztwór do infuzji 10 mg/ml, 10 fiol. 50 ml	159,04 zł
Paracetamol Polfa Łódź	tabl. 500 mg, 10 tabl.	2,49 zł
Paracetamol Polfa Łódź	tabl. 500 mg, 20 tabl.	4,99 zł
Paracetamol Polfa Łódź	tabl. 500 mg, 50 tabl.	8,99 zł
Paramax Rapid	tabl. 500 mg, 10 tabl.	3,40 zł
Paramax Rapid	tabl. 500 mg, 100 tabl.	22,30 zł
Paramax Rapid	tabl. 500 mg, 30 tabl.	8,90 zł
Pedicetamol	roztwór doustny 100 mg/ml, 30 ml [butelka z kroplomierzem]	18,49 zł
Pedicetamol	roztwór doustny 100 mg/ml, 60 ml [butelka + strzykawka 5 ml]	21,16 zł
Sinebriv	roztwór do infuzji 10 mg/ml, 10 fiol. 100 ml	34,95 zł

Tabela 140.

Ceny refundowanych leków przeciwbólowych zawierających poszczególne substancje czynne, uwzględnione w analizie w ramach leczenia paliatywnego [113]

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Limit	Koszt pacjenta
Morfina					
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	6,12 zł	5,70 zł	0,42 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	6,12 zł	5,70 zł	3,62 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113	52,68 zł	52,68 zł	3,20 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113	52,68 zł	52,68 zł	0,00 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918	17,11 zł	17,11 zł	3,20 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918	17,11 zł	17,11 zł	0,00 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014	30,40 zł	30,40 zł	3,20 zł
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014	30,40 zł	30,40 zł	0,00 zł
Fentanyl					
Matrifen 100 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043330	138,29 zł	138,29 zł	3,20 zł
Matrifen 12 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043163	21,60 zł	16,59 zł	8,21 zł
Matrifen 25 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043279	41,39 zł	34,57 zł	10,02 zł
Matrifen 50 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043385	72,77 zł	69,15 zł	6,82 zł
Matrifen 75 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043224	106,27 zł	103,72 zł	5,75 zł
Tramadol					
Tramal	5 czop.	5909990253715	7,55 zł	7,55 zł	0,00 zł
Tramal	5 amp. a 2 ml	5909990253821	8,76 zł	8,76 zł	0,00 zł
Tramal	5 amp. a 1 ml	5909990253814	5,65 zł	4,38 zł	1,27 zł
Poltram	96 ml	5909990969029	76,79 zł	76,79 zł	23,04 zł
Poltram	10 ml	5909990969012	9,40 zł	8,00 zł	1,40 zł
Poltram	96 ml	5909990969029	76,79 zł	76,79 zł	0,00 zł
Poltram	10 ml	5909990969012	9,40 zł	8,00 zł	3,80 zł
Tramadol + paracetamol					
Symtram	30 tabl.	5909991073220	13,95 zł	13,95 zł	0,00 zł
Symtram	30 tabl.	5909991073138	7,82 zł	7,82 zł	0,00 zł
Symtram	30 tabl.	5909991073138	7,82 zł	7,82 zł	2,35 zł
Symtram	30 tabl.	5909991073220	13,95 zł	13,95 zł	4,19 zł

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Limit	Koszt pacjenta
NLPZ					
NIMESIL	30 sas. a 2 g	5909991040338	17,83 zł	17,83 zł	8,92 zł
Ketonal forte	30 tabl.	5909990046485	14,66 zł	10,25 zł	9,54 zł
Olfen 75	5 amp. a 2 ml	5909990161119	12,87 zł	5,25 zł	10,25 zł
Ketonal forte	30 tabl.	5909990046485	14,66 zł	10,25 zł	9,54 zł
Profenid	10 czop.	5909990098514	10,88 zł	9,17 zł	6,30 zł

Tabela 141.
Sprzedż refundowanych leków przeciwbólowych zawierających poszczególne substancje czynne, uwzględnione w analizie w ramach leczenia paliatywnego [131]

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Sprzedż opakowań 11.2015-10.2016
Morfina			
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	13 202
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724819	13 202
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113	2 959
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725113	2 959
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918	13 210
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990724918	13 210
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014	6 386
Doltard	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990725014	6 386
Fentanyl			
Matrifen 100 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043330	19 690
Matrifen 12 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043163	8 080
Matrifen 25 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043279	37 763
Matrifen 50 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043385	34 770
Matrifen 75 mikrogramów/ godzinę system transdermalny	5 sas.	5909990043224	15 672
Tramadol			
Tramal	5 czop.	5909990253715	26 759
Tramal	5 amp. a 2 ml	5909990253821	43 807
Tramal	5 amp. a 1 ml	5909990253814	15 832
Poltram	96 ml	5909990969029	29 364
Poltram	10 ml	5909990969012	18 907
Poltram	96 ml	5909990969029	29 364
Poltram	10 ml	5909990969012	18 907

Nazwa leku	Opakowanie	Kod EAN	Sprzedaż opakowań 11.2015-10.2016
Tramadol + paracetamol			
Symtram	30 tabl.	5909991073220	4 776
Symtram	30 tabl.	5909991073138	1 676
Symtram	30 tabl.	5909991073138	1 676
Symtram	30 tabl.	5909991073220	4 776
NLPZ			
NIMESIL	30 sasz. a 2 g	5909991040338	1 668 558,37
Ketonal forte	30 tabl.	5909990046485	2 181 539,50
Olfen 75	5 amp. a 2 ml	5909990161119	639 160,61
Ketonal forte	30 tabl.	5909990046485	2 181 539,50
Profenid	10 czop.	5909990098514	24 713,00

A.14. Parametry modelu

Zestawienie parametrów uwzględnionych w obliczeniach przy wybranych ustawieniach znajduje się na zakładkach *Parameters* oraz *ParametersA* w arkuszu kalkulacyjnym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

A.15. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 142.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR, inne)			
							IDL+ RTX	PLC+RTX	Wyniki inkrementalne (vs PLC+RTX)	
Yu 2015 [185]	Stany Zjednoczone	Model Markowa (przy użyciu krzywych PFS, OS)	Płatnika / koszty - 3%, efekty zdrowotne - 3%	Dożywotni	Pacjenci chorzy na CLL na podstawie publikacji Furman 2014 oraz badań odnośnie stosowania bendamustyny wraz z rytuksymabem w leczeniu CLL	idelalizyb + rytuksymab vs placebo + rytuksymab	QALY	3,34	1,2	2,14
							Koszty całkowite [\$]	585 493	66 698	518 795
							ICUR [\$]			242 884/zyskane QALY

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR, inne)				
							IDL+RTX	RTX	Wyniki inkrementalne (vs RTX)		
Gouveiva 2015 [134]	Portugalia	Model oparty na krzywych PFS i OS (<i>Partitioned-survival analysis model</i>)	Społeczna / koszty - 5%, efekty zdrowotne - 5%	Dożywni	Pacjenci z nawracającą/oporną na leczenie CLL	idelalizyb + rytuksymab vs rytuksymab	QALY	4,18	1,67	2,51	
							LYG	8,51	3,35	5,16	
							Koszty całkowite [€]	105 689	23 500	82 189	
							ICER [€]			15935/zyskane LY	
							ICUR [€]			32702/zyskane QALY	
NICE TA359 2015 [133]	Wielka Brytania	Model Markowa	Płatnika publicznego i prywatna społeczna / nie podano	25 lat	Pacjenci chorzy na CLL włączeni do badania Study 116, po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia, mediana wieku ok. 71 lat, 43,2 % z delecją 17p lub mutacją TP53	idelalizyb + rytuksymab vs rytuksymab	Wyniki inkrementalne (wariant z uwzględnieniem RSS)				
							QALY		1,92		
							Koszty całkowite [£]		26 128		
							ICUR		13 634		
							idelalizyb + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab	QALY		2,41	
							Koszty całkowite [£]		63 232		
							ICUR		26 215		
							idelalizyb+ rytuksymab vs bendamustyna	QALY		1,36	
							Koszty całkowite [£]		49 677		
							ICUR		36 424		

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICUR, inne)	
							QALY	1,64
						idelalizyb+ rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab	Koszty całkowite [£]	35 910
							ICUR	21 910
							QALY	1,67
						idelalizyb+ rytuksymab vs chlorambucyl	Koszty całkowite [£]	55 471
							ICUR	33 224
							QALY	1,89
						idelalizyb+ rytuksymab vs chlorambucyl + rytuksymab	Koszty całkowite [£]	66 267
							ICUR	35 082
							QALY	1,38
						idelalizyb+ rytuksymab vs sterydy + rytuksymab	Koszty całkowite [£]	23 689
							ICUR	17 106
							Wyniki inkrementalne	
							QALY	4,39
Kumar 2015 [132]	Szkocja	Model kohortowy oparty na krzywych PFS i OS	Płatnika publicznego / koszty - 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	Dożywotni	Pacjenci chorzy na CLL włączeni do badania Study 116, po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia z delecją 17p lub mutacją TP53	idelalizyb+ rytuksymab vs BSC	Koszty całkowite [£]	83 636
							ICER [£]	19 040