

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

IDELALIZYB W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ DELECCJI 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: 7 lutego 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.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka, analiza danych, opis tekstu analizy, opracowanie arkusza kalkulacyjnego

[REDACTED] metodyka, koordynacja prac

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Korekta językowa [REDACTED]

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.

ul. Postępu 17A, PL-02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy	11
1.2. Problem zdrowotny	11
1.3. Stan aktualny	13
1.3.1. Postępowanie w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	13
1.3.2. Status refundacyjny	15
1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej	17
1.4. Interwencja oceniana	17
1.5. Założenia analizy	19
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	23
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	23
2.2. Forma analizy	24
2.3. Perspektywa analizy	24
2.4. Horyzont czasowy analizy	24
2.5. Populacja obecna	25
2.6. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu	25
2.7. Populacja docelowa	26
2.7.1. Liczba pacjentów leczonych z CLL w Polsce	26
2.7.2. Odsetek dorosłych pacjentów z CLL	27
2.7.3. Odsetek pacjentów stosujących co najmniej II linię leczenia	28
2.7.4. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono testy genetyczne	28
2.7.5. Odsetek pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53	29
2.7.6. Podsumowanie	31
2.8. Populacja ogólna	33
2.9. Zużycie zasobów	36
2.9.1. Rozpowszechnienie terapii	36
2.9.2. Dawkowanie substancji w populacji docelowej	40
2.10. Koszty	42
2.10.1. Koszt leków	42
2.10.2. Koszt podania leków	51
2.10.3. Koszt badań genetycznych	54
2.10.4. Koszt monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego	55
2.10.5. Koszt leczenia działań niepożądanych	56

2.10.6. Koszt antybiotykoterapii	58
2.11. Analiza wrażliwości	59
3. WYNIKI ANALIZY	60
3.1. Populacja docelowa	60
3.2. Scenariusz istniejący.....	61
3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	61
3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	62
3.3. Scenariusz nowy	64
3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	64
3.3.1. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	66
3.4. Wydatki inkrementalne.....	68
3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	68
3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).....	70
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	72
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	72
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	72
5. PODSUMOWANIE	74
6. WNIOSKI	77
7. OGRANICZENIA.....	78
8. Dyskusja	79
9. Bibliografia	82
10. SPIS ELEMENTÓW	86
10.1. Spis tabel	86
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	89
ANEKS A.....	91
A.1. Analiza wrażliwości	91
A.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka.....	92
A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.....	97
A.1.3. Podsumowanie	101
A.2. Populacja docelowa	101
A.2.1. Chorobowość.....	102
A.2.2. Zapadalność	103
A.2.3. Umieralność.....	104

A.2.4. Przeżycie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową 105

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
Allo-HSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CL	Chlorambucyl
BEND	Bendamustyna
Del17p	Delecja 17p
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FCR	Fludarabina + Cyklofosfamid + Rytuksymab
FISH	Metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (<i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>)
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High-Dose Methylprednisolone</i>)
IDL	Idelalizyb
IGHV	Geny kodujące zmienne części łańcuchów ciężkich (<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable region</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mTP53	Mutacja TP53
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	Całkowity czas przeżycia (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Czas wolny od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RDI Względna intensywność dawki
(*Relative Intensive Dose*)

RTX Rytuksymab

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zydelig® (idelalizyb) w dawce 100 mg i 150 mg w opakowaniach zawierających 60 tabletek powlekanych w ramach programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych) obejmującego leczenie dorosłych osób z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delekcji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53) z niepowodzeniem przynajmniej jednej linii terapii.

■ Metodyka

W ramach analizy oszacowano liczebność populacji docelowej, którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową uprzednio leczeni przynajmniej jedną linią terapii, u których stwierdzono obecność delekcji 17p (del(17p)) i/lub mutacji TP53 — w tym celu wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia, Krajowego Rejestru Nowotworów oraz informacje z odnalezionych publikacji.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym w latach 2017-2019 w dwóch scenariuszach:

- istniejącym, w którym założono, że refundacja leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowym, w którym uwzględniono możliwość leczenia populacji docelowej idelalizybem skojarzonym z rytuksymabem w ramach nowego programu lekowego, zakładając, że faktyczne finansowanie idelalizybu w ramach programu lekowego nastąpi od 1 lipca 2017 roku.

Założono maksymalne możliwe rozpowszechnienie idelalizybu – tj. przyjęto że wszystkie osoby spełniające kryteria kwalifikacji do programu w danym okresie uwzględnionego horyzontu czasowego zostaną do niego włączone. W przypadku progresji choroby, pacjenci ci wrócą na terapie stosowane przed włączeniem do programu (bendamustyna+/-rytuksymab, chlorambucyl+/-rytuksymab, fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu+rytuksymab).

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w postaci wydatków poniesionych na:

- leki,
- podanie leków,
- monitorowanie terapii w programie lekowym,
- kwalifikację do programu lekowego,
- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- ocenę skuteczności chemioterapii,
- badania genetyczne,
- antybiotykoterapii w trakcie leczenia IDL+RTX (w ramach analizy wrażliwości).

Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

■ Wyniki

Populacja docelowa

Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu istniejącym jest stała i wynosi 588 osób w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Liczebność populacji docelowej, która rozpocznie leczenie idelalizybem w przypadku jego refundacji jest równa: 294, 416, 245 odpowiednio w kolejnych latach okresu 2017–2019. Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu nowym wynosi 588 osób w 2017 roku, 708 osób w 2018 roku oraz 831 osób w 2019 roku, w tym liczebność pacjentów leczonych idelalizybem wynosi 294 w 2017 roku, 683 w 2018 roku oraz 716 osób w 2019 roku.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie poniesie kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Zydelig® w populacji docelowej analizy. Całkowite wydatki związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej według obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) przy uwzględnieniu kosztów leków zgodnych z danymi sprzedażowymi NFZ wyniosą około 35,17 mln zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 35,21 mln zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Całkowite wydatki związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej w scenariuszu istniejącym (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) przy uwzględnieniu kosztów leków zgodnych z obwieszczeniem MZ wyniosą około 42,74 mln zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 42,78 mln zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego.

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig® ze środków publicznych, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, około ██████████ w 2018 roku i około ██████████ w 2019 roku. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii w analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig® ze środków publicznych, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii w analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

przy uwzględnieniu współpłacenia za leki poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w 2017 roku, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019

Wydatki inkrementalne

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

Wnioski końcowe

Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową obciążeni analizowanymi aberracjami genetycznymi (del17p i/lub mTP53) stanowią podgrupę osób o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych — populacja ta potrzebuje dostępu do nowych metod leczenia, skuteczniejszych niż standardowe terapie wykorzystywane obecnie w leczeniu CLL. Preparatem, który pozwoli zwiększyć odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oraz przyczyni się do wydłużenia ich przeżycia całkowitego, jest idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem. W przypadku jego wprowadzenia na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać ten produkt jako lek „nowej szansy” i z pewnością w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji na terapię tym preparatem, szczególnie że uprzednie leczenie dostępnymi opcjami terapeutycznymi nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Pacjenci, u których występują rzadkie stany chorobowe, powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia, jak inni chorzy, tymczasem obecnie osoby z CLL z del 17p i/lub mTP53 z niepowodzeniem co najmniej jednej linii stosują terapie, które nie przynoszą oczekiwanych efektów klinicznych. Choć inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków ponoszonych przez NFZ z tytułu wprowadzenia na rynek leków refundowanych preparatu Zydelig®, to korzyści, jakie niesie za sobą jego finansowanie, są znaczące, a nowy lek daje pacjentom z CLL z rzadkimi obciążeniami genetycznymi możliwość dodatkowej opcji leczenia.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zydelig® (idelalizyb) w dawce 100 mg i 150 mg w opakowaniach zawierających 60 tabletek powlekanych w ramach programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych) obejmującego leczenie dorosłych osób z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53) z niepowodzeniem przynajmniej jednej linii terapii.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (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 tkanek i organów, jak szpik kostny, śledziona, wątroba czy węzły chłonne, które zakłócają pracę powyższych tkanek i 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,
- układu krwiotwórczego – poprzez zaburzenie wytwarzania czerwonych krwinek (anemia) i płytek krwi (trombocytopenia), nieraz rozwój reakcji autoimmunologicznej na krwinki czerwone prowadzącej do tzw. autoimmunologicznej anemii hemolitycznej. [1–4]

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. [5]

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) podaje standaryzowany współczynnik zachorowalności sięgający 4,2/100 000 osób rocznie. Mężczyźni zapadają na białaczkę około 1,5–2 razy częściej niż kobiety, a mediana wieku rozpoznania CLL to 72 lata. W Polsce tylko 11% pacjentów z CLL w chwili rozpoznania choroby nie ukończyło 55 roku życia, natomiast 60% chorych w momencie diagnozy ma już 65 lat lub więcej. [6–8]

KRN nie udostępnia danych zawężonych do CLL (ICD C91.1), ale przedstawia dane kumulatywne dla białaczek limfocytowych (ICD C91), do których należy CLL. Ostatnie pełne dane KRN za 2013 rok pokazują, że w Polsce białaczka limfocytowa występuje prawie dwukrotnie częściej u płci męskiej w porównaniu z płcią żeńską. Liczba zgonów zachowuje podobny trend. W roku 2013, u 2 234 chorych zdiagnozowano białaczkę limfocytową, natomiast 1 307 chorych zmarło z powodu tej choroby. Zgodnie z informacjami KRN, CLL (ICD C91.1) stanowi około 70% białaczek limfocytowych (ICD C91).[7, 9]

Według PTOK delecja 17p występuje u 5–10% pacjentów z nowozdiagnozowaną CLL oraz u około 30% chorych z nawrotową postacią choroby. Z kolei mutacja TP53 występuje u 5% pacjentów z nowozdiagnozowaną CLL i u około 10% z nawrotową postacią choroby. [6]

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. [5]

Na podstawie wyników morfologicznych i badania stanu fizycznego pacjenta ocenia się stopień zaawansowania białaczki według ogólnie przyjętych systemów klasyfikacji tj. Rai lub Binet. Klasyfikacje te przyporządkowują pacjentów do trzech grup odzwierciedlających stopień zaawansowania białaczki: wczesny, pośredni i zaawansowany (Tabela 1). [5]

Tabela 1.
Stopień zaawansowania CLL według systemów klasyfikacji wg Rai i Binet [5]

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%

W ostatnich latach zidentyfikowano szereg czynników prognostycznych, których obecność ma wpływ na rokowanie pacjenta oraz kliniczną heterogeniczność CLL. Należą do nich m.in. markery immunofenotypowe oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej genów kodujących zmienne części łańcuchów ciężkich (IGHV) i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych. [5]

Wśród najczęstszych aberracji genetycznych u chorych z CLL występują delecje chromosomalne (delecja 6p, 11q, 13q czy 17p), zwielokrotnienie kopii chromosomu (trisomia 12), mutacje (mTP53), czy rzadziej występujące – translokacje. Niektóre aberracje, takie jak del11q czy del17p, mają potwierdzone znaczenie prognostyczne. [5]

Pacjenci z del17p nabytą w procesie leczenia cechują się krótszym przeżyciem całkowitym (1–1,5 roku vs 4–5 lat) w porównaniu do pacjentów , u których zidentyfikowano del17p na wczesnym etapie rozpoznania. Ponadto na krótkim ramieniu chromosomu 17 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. Chorzy z mutacją TP53 lub del17p mają znacząco gorsze rokowanie (krótsze całkowite przeżycie, krótszy czas wolny od progresji, słabsza odpowiedź na leczenie) niż chorzy nieobarczeni tymi aberracjami, stąd spośród zidentyfikowanych czynników ryzyka z klinicznego punktu widzenia największe znaczenie mają delecja 17p oraz mutacja TP53. [5]

1.3. Stan aktualny

1.3.1. Postępowanie w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową

1.3.1.1. Wprowadzenie

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 transplation*). 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 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. Poszczególne linie leczenia mogą być poprzedzane okresami remisji (częściowej, całkowitej). [5]

Decyzja o rozpoczęciu terapii CLL jest podejmowana w zależności od stopnia zaawansowania i formy choroby, jak i występujących objawów. W przypadku nieaktywnej choroby o niskim ryzyku (Rai=0,

Binet–A) pacjent pozostaje wyłącznie pod obserwacją. 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. Przy wyborze opcji terapeutycznej należy uwzględniać 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. [5]

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, ocena nieprawidłowości genetycznych, zwłaszcza w zakresie del17p / mTP53, 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. [5]

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

- terapie celowane (idelalizyb, ibrutinib),
- chemioterapia:
 - analogi puryn, jak fludarabina, pentostatyna i kladrybina,
 - czynniki alkilujące, jak chlorambucyl, bendamustyna i cyklofosfamid; czynniki alkilujące często są podawane równocześnie z analogami puryn, kortykosteroidami czy przeciwciałami monoklonalnymi,
 - kortykosteroidy, jak prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon,
 - inne: doksorubicyna, metotreksat, winkrystyna, etopozyd, cytarabina;
- terapia przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, CD–52),
- immunochemioterapia,
- radioterapia,
- przeszczep komórek macierzystych. [5]

1.3.1.2. Wytyczne kliniczne

Zgodnie z wytycznymi, sposób oraz intensywność leczenia są uzależnione od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego oraz obecności chorób współistniejących. Kolejnymi zmiennymi warunkującymi sposób leczenia są poziom tolerancji lekowej oraz profil cytogenetyczny pacjenta, w tym obecność delekcji 17p i/lub mutacji genu TP53, w kierunku których należy przeprowadzić odpowiednie testy jeszcze przed rozpoczęciem leczenia CLL. Jednocześnie zwraca się uwagę, że obecność delekcji 17p i/lub mutacji TP53 jest związana z gorszym rokowaniem pacjenta i opornością na leki alkilujące i analogi puryn.

Schematem najczęściej zalecanym w I linii leczenia CLL jest immunochemioterapia FCR złożona z rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz fludarabiny. Pacjenci w umiarkowanym stanie zdrowia lub niekwalifikujący się do terapii fludarabiną mogą stosować terapię opartą o bendamustynę w monoterapii lub bendamustynę skojarzoną z rytuksymabem. Oprócz tego, pacjenci w zaawansowanym wieku lub z chorobami współistniejącymi mogą stosować terapię opartą na chlorambucylu w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem, ofatumumabem lub obinutuzumabem.

Proponowane opcje leczenia II i kolejnych linii CLL również są zróżnicowane. Większość wytycznych w przypadku dłuższej remisji (>24–36 mies.) zaleca kolejne zastosowanie tego samego schematu co w I linii leczenia. W tym przypadku najczęściej zaleca się schemat FCR. Dla chorych opornych na fludarabinę lub z krótkim czasem remisji od zakończenia terapii (<24–36 mies.) najczęściej zaleca się bendamustynę skojarzoną z rytuksymabem lub ofatumumabem, bendamustynę w monoterapii, a także chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, ofatumumabem lub obinutuzumabem. Nowsze wytyczne (NCCN, ESMO) zalecają także stosowanie nowych terapii inhibitorami receptora komórek B (BCR) – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem i ibrutynib w monoterapii. W przypadku osób młodych, w dobrym stanie ogólnym można rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT.

W przypadku osób z delecją 17p i/lub mutacją TP53 liczba zalecanych opcji terapeutycznych jest o wiele mniejsza niż dla pacjentów bez delecji/mutacji. W najnowszych wytycznych zaleca się stosowanie terapii inhibitorami receptora komórek B (BCR). Ponadto można stosować terapię opartą o alemtuzumab w monoterapii lub skojarzeniu z rytuksymabem, fludarabiną lub wysokimi dawkami kortykosteroidów, a te ostatnie także w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem. Większość wytycznych zaleca ponadto przeprowadzenie allo-HSCT. Leczenie tego typu jest jedyną metodą dającą szansę całkowitego wyleczenia CLL, jednakże dotyczy głównie osób młodych będących w dobrym stanie ogólnym.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [5].

1.3.2. Status refundacyjny

Substancje lecznicze stosowane w terapii CLL

Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową przedstawiono poniżej (Tabela 2). [10]

Tabela 2.
Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w leczeniu CLL [10]

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją	Lista	Odpłatność
Asparaginaza	Asparaginase medac	WLR C	bezpłatne
Bleomycyna	Bleomedac	WLR C	bezpłatne
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	WLR C	bezpłatne

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją	Lista	Odpłatność
Chlorambucyl	Leukeran	WLR A1 ^{a,b} i C	bezpłatnie (WLR A1 i C)
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Teva, Cisplatin Accord	WLR C	bezpłatnie
Kladrybina	Biodribin	WLR C	bezpłatnie
Cyklofosfamid	Endoxan	WLR A1 ^{a,c,d} i C	bezpłatnie (WLR A1 ^a i C); ryczałt (WLR A1 ^{c,d})
Cytarabina (roztwór)	Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar	WLR C	bezpłatnie
Cytarabina (zawiesina)	DepoCyte	WLR C	bezpłatnie
Dakarbazyne	Detimedac	WLR C	bezpłatnie
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicinum Accord	WLR C	bezpłatnie
Epirubicyna	Epimedac, Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Episindan, Farmorubicin PFS	WLR C	bezpłatnie
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	WLR C	bezpłatnie
Fludarabina	Fludara Oral, Fludarabine Teva, Accord, Atavis	WLR C	bezpłatnie
Idarubicyna	Zavedos	WLR C	bezpłatnie
Ifosfamid	Holoxan	WLR C	bezpłatnie
Interferon alfa-2b	IntronA	WLR B ^e i C	bezpłatnie (WLR B i C)
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	WLR A1 ^{a,f} i C	bezpłatnie (WLR A1 ^a i C); ryczałt (WLR A1 ^f)
Metotreksat	Methotrexat - Ebewe, Trexan	WLR A1 ^{a,c} i C	bezpłatnie (WLR A1 ^a i C); ryczałt (WLR A1 ^c)
Pegasparagasum	Oncaspar	WLR C	bezpłatnie
Rytuksymab	MabThera	WLR B ^g i C	bezpłatnie (WLR B i C)
Tioguanina	Lanvis	WLR A1 ^a i C	bezpłatnie (WLR A1 i C)
Winblastyna	Vinblastin-Richter	WLR C	bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristine Teva, Vincristin-Richter	WLR C	bezpłatnie
Bendamustyna^h	Bendamustine Accord, Bendamustine Actavis, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva, Bendamustine Intas, Bendamustine Sandoz, Levact	WLR C	bezpłatnie

a) Wskazanie objęte refundacją: „nowotwory złośliwe”.

b) Wskazanie pozarejestrowane objęte refundacją: „amyloidoza”.

c) We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

d) We wskazaniach pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL.

e) W ramach programów lekowych objętych refundacją: B.1 („Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B18.1)”) oraz B.2 („Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10 B18.2)”).

f) Wskazania objęte refundacją: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

g) W ramach programów lekowych objętych refundacją: B.12 („Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”), B.33 („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”) oraz B.75 („Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8)”).

h) W przypadku: 1. przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Binet) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, 2. przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnym linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne płatnik nie ponosi żadnych kosztów związanych z refundacją preparatu Zydelig® (rozdział 2.9.1).

Wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej w tym momencie obejmują koszty poniesione na:

- leki (terapię obecnie stosowane wśród populacji docelowej zostały omówione w rozdziale 2.9.1),
- podanie leków,
- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- ocenę skuteczności chemioterapii,
- badania genetyczne.

Na podstawie wycen wyżej wymienionych kategorii kosztowych przedstawionych w rozdziale 2.10, obliczonej wielkości populacji docelowej w rozdziale 2.7.6 oraz rozpowszechnienia poszczególnych terapii zaprezentowanym w rozdziale 2.9.1, oszacowano aktualne roczne wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej (Tabela 3) — są one takie same jak te, które NFZ poniesie w scenariuszu istniejącym (czyli przy braku refundacji idelalizybu) na leczenie populacji docelowej.

Tabela 3.
Aktualne roczne wydatki płatnika poniesione na leczenie populacji docelowej

Kategoria	Koszt aktualny NFZ
Leki	28,22 mln zł
Podanie leków	4,34 mln zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	1,47 mln zł
Ocena skuteczności chemioterapii	0,84 mln zł
Badania genetyczne	0,31 mln zł
Razem	35,17 mln zł

1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX47. [11]

Mechanizm działania: Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytoli 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 fosfatydyloinozytoli, kluczowego lipidowego wtórnego przekaźnika i zapobieżenia fosforylacji Akt (kinazy białkowej B). [11]

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 mikrośrodowisku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. [11]

Wskazania do stosowania: Produkt Zydelig® jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL):

- 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. [11]

Produkt Zydelig® jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (*Follicular Lymphoma*, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. [11]

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. [11]

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. [11]

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza (E463), kroskarmeloza sodowa, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553B), żółcień pomarańczowa FCF (E110). [11]

Działania niepożądane:

Ocena zdarzeń niepożądanych jest oparta na jednym badaniu fazy 3 i siedmiu badaniach fazy 1 i 2. [11]

Tabela poniżej (Tabela 4) zawiera najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia idelalizybem w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20. [11]

Tabela 4.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem idelalizybu wg skali CTCAE

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

Stopień nasilenia objawu	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
≥ 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. [5, 11]

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. [12]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Zydelig[®] (Gilead Sciences International Ltd) [11]

1.5. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w trzyletnim horyzoncie czasowym w latach 2017–2019, zakładając, że faktyczne finansowanie idelalizybu w ramach programu lekowego nastąpi od 1 lipca 2017 roku. (argumentacja: rozdział 2.4).
- Liczbę osób z przewlekłą białaczką limfatyczną oszacowano w oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [13] dla lat 2012–2015. Ze względu na znikomy trend wzrostowy ($< 1\%$) przyjęto, że liczebność pacjentów leczonych z CLL jest stała (rozdz. 2.7.1).
- Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [9] wyznaczono odsetek dorosłych wśród pacjentów z białaczkami limfatycznymi Założono, że odsetek ten będzie taki sam wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową otrzymujących co najmniej I linię leczenia (rozdz. 2.7.2).
- Odsetek pacjentów będących w \geq II linii terapii wśród leczonych pacjentów z CLL zaczerpnięto z badania Rossi 2009 [14]. (rozdział 2.7.3).
- Na podstawie badania Canta 2016 [15] wyznaczono odsetek pacjentów, u których wykonuje się badania genetyczne (rozdz. 2.7.4). Na podstawie publikacji Hus 2013 [16] oraz Gonzalez 2011 [17] przyjęto odsetek chorych z del 17p i/lub mTP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych z CLL na poziomie 40%. (rozdział 2.7.5).

- Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczebność populacji docelowej analizy i, analogicznie jak w przypadku ogółu populacji z CLL, przyjęto, że będzie ona stała w latach 2017–2019 (rozdz. 2.7.6).
- Udziały terapii stosowanych wśród populacji docelowej zaczerpnięto z publikacji Robak 2014 [18] i z zestawionych w niej danych IMS (Oncology Analyzer MAT December 2012) pochodzących z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru, przyjmując w kolejnych wariantach udziały: 100% danej terapii: 0% pozostałe schematy (argumentacja: rozdział: 2.9.1)
- W scenariuszu istniejącym analizy założono, że pacjenci z populacji docelowej w 2017, 2018 i 2019 roku będą stosować terapie zgodnie z rozkładem opisanym w powyższym punkcie — przyjęto, że rozpowszechnienie to będzie stałe przez cały horyzont czasowy analizy (argumentacja: rozdział 2.9.1).
- W scenariuszu nowym analizy założono, że idelalizyb będzie rzeczywiście finansowany ze środków publicznych od 1 lipca 2017 roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia idelalizybem w danym roku horyzontu czasowego zostaną włączeni do programu lekowego (argumentacja: rozdział 2.7.6, 2.9.1). W roku 2017 idelalizyb będzie finansowany przez 6 miesięcy, dlatego liczbę pacjentów leczonych idelalizybem wyznaczono proporcjonalnie jako połowę pacjentów z populacji docelowej. Pozostali pacjenci będą leczeni terapią standardową zgodnie z rozkładem zastosowanym w scenariuszu istniejącym.
- Ze względu na przyjęte rozpowszechnienie idelalizybu wynoszące 100% oraz czas trwania terapii standardowej wynoszący 6 cykli (po 28 dni każdy), przyjęto, że w ciągu roku od rozpoczęcia refundacji idelalizybu wszyscy pacjenci po niepowodzeniu \geq II linii terapii standardowej otrzymają terapię idelalizybem, nie będzie już zatem takich pacjentów w kolejnych latach refundacji. Od połowy roku 2018 kryteria kwalifikacji do leczenia idelalizybem będą spełniać zatem jedynie pacjenci po niepowodzeniu pierwszej linii terapii standardowej.
- Odsetek pacjentów w II linii leczenia CLL wśród pacjentów otrzymujących co najmniej II linię chemioterapii przyjęto na podstawie badania Rossi 2009.
- W scenariuszu nowym analizy założono, że pacjenci będą stosować idelalizyb w dawce 150 mg lub 100 mg dwa razy dziennie do momentu wystąpienia progresji choroby. Uwzględniono również wskaźnik względnej intensywności dawki (RDI) dla idelalizybu oraz komparatorów.
- Rytuksymab skojarzony z idelalizybem będzie stosowany przez maksymalnie 8 cykli, zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego. (argumentacja: rozdział 2.9.1)
- W przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych idelalizybem założono, że wszyscy chorzy którzy przeżyją, przejdą na leczenie komparatorami zgodnie z rozpowszechnieniem przedstawionym w publikacji Robak 2014 [18]. U tych osób, u których wystąpi progresja choroby, będzie podejmowana kolejna linia terapii komparatorami — założono przy tym, że ich czas wolny od progresji choroby będzie zgodne z danymi dla PLC+RTX z badania Furman 2014 [19]. Całkowite

przeżycie tych chorych zostało przyjęte na podstawie krzywej dla IDL+RTX (argumentacja: rozdział 2.9.1).

- W analizie uwzględniono koszty związane z stosowaniem analizowanych preparatów oraz koszty kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, oceny skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych w całym horyzoncie czasowym analizy w obydwu scenariuszach (rozdział 2.10).
- Ceny urzędowe analizowanych preparatów przyjęto w oparciu o ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku na dzień 1 stycznia 2017 roku [12]. Ponadto, w ramach analizy z uwzględnieniem RSS dla idelalizybu, uwzględniono koszty leków oszacowane na podstawie danych o wielkości sprzedaży raportowanych przez NFZ za okres od listopada 2016 do października 2016 uzyskane z serwisu IKAR pro [10] (rozdział: 2.10.1)
- Cenę zbytu netto preparatu Zydelig® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w całym horyzoncie czasowym analizy (rozdział: 2.10.1).
- Koszty aktualnie ponoszone na leczenie populacji docelowej określono w oparciu o oszacowaną liczebność populacji docelowej i wycenę kategorii kosztowych (leki i ich podanie, leczenie zdarzeń niepożądanych, ocena skuteczności chemioterapii, badania genetyczne, antybiotykoterapia w trakcie terapii IDL+RTX w ramach analizy wrażliwości) (rozdział: 1.3.3).

W poniższej tabeli (Tabela 5) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 5.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

Parametr		Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej	Dane NFZ, dane KRN, publikacje odnalezione w drodze systematycznego i niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu (Hus 2013, Gonzalez 2011, Rossi 2009, Canta 2016)	[9, 13–17]
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków	Zapis programu lekowego, analiza problemu decyzyjnego dla idelalizybu	[5]
Rozpowszechnienie	Rozkład terapii stosowanych w populacji docelowej	Dane sprzedażowe NFZ, publikacja Robak 2014	[10, 18]
Koszty	Leki	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r., IkarPro	[10, 12]
	Kwalifikacja do programu lekowego	Analiza ekonomiczna dla idelalizybu	[20]
	Monitorowanie leczenia w programie lekowym	Analiza ekonomiczna dla idelalizybu	[20]
	Podanie leków	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 75/2016/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ nr 100/2016/DGL	[21, 22]

Parametr	Źródło	Referencje
Działania niepożądane	Analiza ekonomiczna dla idelalizybu	[20]
Ocena skuteczności chemioterapii	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 91/2016/DGL	[23]
Badania genetyczne		
Antybiotykoterapia w trakcie terapii IDL+RTX (w ramach analizy wrażliwości)	Analiza ekonomiczna dla idelalizybu	[20]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Zydelig®. Liczebność populacji docelowej leczonej w każdym roku horyzontu czasowego obliczono w oparciu o:
 - o dane NFZ na temat liczby pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia) w latach 2012–2015 [13],
 - o dane Krajowego Rejestru Nowotworów na temat liczby wszystkich zachorowań na białaczkę limfatyczną oraz zachorowań wśród osób dorosłych [9],
 - o znalezione publikacje zawierające:
 - odsetek pacjentów \geq II linii leczenia wśród pacjentów leczonych z CLL (Rossi 2009 [14])
 - odsetek pacjentów, u których wykonuje się badania genetyczne (Canta 2016 [15])
 - pozwalające na wyznaczenie odsetka chorych z rozpoznaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 w kolejnych liniach leczenia (Gonzalez 2011 [17], Hus 2013 [16]).
2. Oszacowano liczebność populacji docelowej.
3. Wykorzystując dane z znalezionych publikacji, obliczono liczbę pacjentów leczonych danymi terapiami w dwóch scenariuszach: istniejący — leczenie populacji docelowej pozostaje na obecnych zasadach, nowy — dopisanie do listy leków refundowanych idelalizybu w ramach nowego programu lekowego (część B WLR).
4. Na podstawie informacji o dawkowaniu substancji uwzględnionych w analizie oraz ich kosztów jednostkowych, oszacowano przewidywane wydatki płatnika oraz łączne płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej w całym horyzoncie czasowym analizy w przypadku utrzymania istniejącego statusu refundacyjnego, czyli w sytuacji braku finansowania preparatu Zydelig® ze środków publicznych oraz w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu idelalizybu w ramach programu lekowego.
5. Wykorzystując jednostkowe koszty: kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania leczenia, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, oceny skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych określono pozostałe wydatki płatnika oraz pacjentów w całym horyzoncie czasowym w obu scenariuszach.
6. Wyznaczono całkowite wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B,...). W obrębie

danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (NFZ + pacjent) przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym w latach 2017–2019 przy założeniu, że idelalazyb będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego (tj. zostanie wprowadzony na listę leków refundowanych w ramach tego programu) od 1 stycznia 2017 roku, jednak jego faktyczna sprzedaż i zużycie w ramach proponowanego programu lekowego rozpocznie się 1 lipca 2017 roku. Uwzględnione przesunięcie w czasie między momentem oficjalnego rozpoczęcia finansowania substancji czynnej (tj. wprowadzenia jej na wykaz leków refundowanych) a momentem faktycznego rozpoczęcia jej sprzedaży i stosowania w ramach programu lekowego jest naturalne w przypadku substancji czynnych finansowanych w ramach programów lekowych i wynika m.in. z konieczności zawarcia przez świadczeniodawcę kontraktu na wykonanie świadczeń w ramach programu, przeprowadzenia przetargu na zakup leku i kwalifikacji pacjentów do leczenia.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [24] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [25], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym 3-letni horyzont (w tym – 2,5 letni horyzont rzeczywistego finansowania idelalazybu) czasowy analizy można uznać za wystarczający.

Wyniki zaprezentowano dla kolejnych lat kalendarzowych uwzględnionego horyzontu czasowego.

2.5. Populacja obecna

Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie preparatu Zydelig® do obrotu w całej Unii Europejskiej w dniu 18 września 2014 i na stan obecny produkt ten nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce [11, 12]. Z uwagi na to, że okres sprzedaży tego preparatu na rynku leków jest stosunkowo krótki oraz koszt idelalizybu z perspektywy pacjenta jest znacznie wyższy od kosztu innych terapii stosowanych wśród tej populacji (rozdział 2.10.1), można przypuszczać iż liczebność populacji docelowej obecnie leczonej preparatem Zydelig® jest równa 0.

2.6. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z programu

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL),
- 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,
- niepowodzenie przynajmniej jednej linii terapii CLL,
- obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53,
- stan ogólny sprawności: 0–2 wg ECOG/WHO.

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Kryteria wykluczenia pacjentów z programu lekowego:

- ciąża lub karmienie 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 inhibitorami 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.

2.7. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Zydelig® stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, które zostały przedstawione w poprzednim rozdziale (rozdział 2.6).

W celu odnalezienia danych epidemiologicznych pozwalających oszacować liczebność populacji docelowej w Polsce, dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej PubMed [26] oraz GBL [27]. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce, toteż dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet oraz strony Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Szczegóły przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdział A.2).

Dane odnalezione w wyniku przeprowadzonego przeszukania zastosowano do określenia liczby dorosłych pacjentów z CLL w co najmniej II linii leczenia z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53.

2.7.1. Liczba pacjentów leczonych z CLL w Polsce

W wyniku przeszukania strony AOTMiT odnaleziono analizę weryfikacyjną (AWA) dla ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej [13], prezentującą dane Narodowego Funduszu Zdrowia na temat liczby pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia) w latach 2012–2015 (Tabela 6). Raportowane dane wskazują na znikomym średni roczny wzrost liczby leczonych pacjentów z CLL (<1%), dlatego w niniejszej analizie przyjęto, że liczba leczonych pacjentów z CLL jest stała i równa średniej z wartości raportowanych przez NFZ dla lat 2012–2015 (3 308 pacjentów).

Powyższa liczba obejmuje pacjentów leczonych z zastosowaniem konwencjonalnych preparatów. Należy zatem przypuszczać, że stan ich sprawności ogólnej jest wystarczający również do tego, by otrzymać terapię z zastosowaniem idelalizybu. W analizie przyjęto zatem, że wszyscy ci pacjenci posiadają stan ogólny sprawności w zakresie 0–2 według ECOG/WHO.

Tabela 6.
Liczba leczonych pacjentów z CLL w Polsce – AWA Ibrutynib

Parametr	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)	3 251	3 258	3 382	3 342
Średnia liczba leczonych pacjentów z CLL w Polsce	3 308			

2.7.2. Odsetek dorosłych pacjentów z CLL

Najczęstszą postacią białaczki limfocytowej jest przewlekła białaczka limfocytowa, która odpowiada za około 70% wszystkich przypadków. [7] W niniejszej analizie założono zatem, że odsetek dorosłych wśród pacjentów leczonych z CLL będzie taki, jak wśród nowych zachorowań na białaczki limfocytowe (ICD–10: C91) na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [9].

Z bazy KRN zaczerpnięto dane dotyczące wszystkich nowych zachorowań na białaczki limfocytowe (C91) oraz liczby zachorowań wśród osób dorosłych w latach 1999–2013. Następnie dokonano prognozy obu wartości na lata 2014–2019. Na podstawie danych dla lat 2017–2019 wyznaczono średni odsetek dorosłych pacjentów wynoszący 91% (Tabela 7), który zastosowano do dalszych obliczeń liczebności populacji docelowej.

Tabela 7.
Odsetek pacjentów dorosłych wśród chorych w rozpoznaniu ICD–10: C91

Rok	Liczba nowych zachorowań na białaczki limfocytowe	Liczba nowych zachorowań na białaczki limfocytowe wśród dorosłych	Odsetek pacjentów dorosłych
1999	1 197	998	83%
2000	1 237	1 017	82%
2001	1 132	932	82%
2002	1 131	951	84%
2003	1 283	1 095	85%
2004	1 427	1 263	88%
2005	1 445	1 237	86%
2006	1 415	1 210	85%
2007	1 381	1 202	87%
2008	1 531	1 305	85%
2009	1 628	1 416	87%
2010	1 614	1 415	88%
2011	1 555	1 373	88%
2012	1 658	1 465	88%
2013	2 234	2 039	91%
Prognoza			
2014	1 887	1 691	90%
2015	1 940	1 745	90%
2016	1 994	1 798	90%
2017	2 048	1 852	90%
2018	2 101	1 906	91%
2019	2 155	1 960	91%
Średni odsetek dorosłych w latach 2017–2019			91%

2.7.3. Odsetek pacjentów stosujących co najmniej II linię leczenia

Nie odnaleziono danych polskich pozwalających wyznaczyć rozkład pacjentów z CLL ze względu na stosowaną linię terapii. Dlatego w obliczeniach zastosowano zagraniczne dane z badania Rossi 2009 [14] odnalezionego w wyniku niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet.

Badanie Rossi 2009 włączało 308 kolejnych pacjentów z CLL z dwóch ośrodków hematologicznych we Włoszech w latach 1996–2006, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia. Mediana czasu obserwacji pacjentów wyniosła 54,3 miesiące. W trakcie trwania badania zbierano m.in. dane na temat daty włączenia I linii leczenia oraz typu i liczby linii stosowanych terapii. Spośród wszystkich włączonych pacjentów 141 otrzymało leczenie.

Rozkład pacjentów z badania Rossi 2009 ze względu na liczbę stosowanych linii leczenia przedstawiono poniżej (Tabela 8). Zgodnie z tymi danymi 63% pacjentów otrzymało co najmniej II linie leczenia.

Tabela 8.
Rozkład pacjentów według stosowanej linii leczenia

Parametr	Linia leczenia				Razem	Źródło
	I	II	III	>III		
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	52	37	23	29	141	Rossi 2009 [14]
Odsetek pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	37%	26%	16%	21%	100%	
Odsetek pacjentów w co najmniej II linii leczenia	63%					

2.7.4. Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono testy genetyczne

Nie wszyscy pacjenci z CLL mają wykonywane badanie genetyczne potwierdzające obecność delekcji 17p i/lub mutacji TP53, dlatego w oszacowaniach populacji docelowej uwzględniono odsetek pacjentów, u których przeprowadza się testy genetyczne.

Zgodnie z danymi z 2015 roku raportowanymi w publikacji Canta 2016 [15], badanie na obecność delekcji 17p i/lub mutacji TP53 wykonywane jest u 78% pacjentów (Tabela 9). Dane te pochodzą z bazy *IMS Oncology Advantage CLL* obejmującej 5 państw europejskich. Wartość z badania została zastosowana w oszacowaniach populacji docelowej niniejszej analizy jako odsetek pacjentów zdiagnozowanych pod kątem obecności uwzględnianych w opracowaniu aberracji.

Tabela 9.
Odsetek pacjentów z CLL, u których wykonuje się badanie na obecność delekcji 17p i/lub mutacji TP53

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z CLL, u których wykonuje się badanie na obecność del17p i/lub mTP53	78%	Canta 2016 [15]

2.7.5. Odsetek pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych (rozd. A.2) odnaleziono 14 publikacji określających odsetek pacjentów z obecnością delekcji 17p w populacji polskich pacjentów z CLL (Tabela 10). Żadne z badań nie raportowało danych na temat częstości mutacji TP53.

Tabela 10.
Odnalezione polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z delecją 17p

Badanie	Ośrodek	Pacjenci	Liczba pacjentów, u których oceniano obecność del17p	Odsetek pacjentów z del17p
Bojarska-Junak 2012 [28]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitalu UM w Lublinie	Wcześniej nieleczeni	52	13%
Bojarska-Junak 2014 [29]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitalu UM w Lublinie	Wcześniej leczeni i nieleczeni	109	8%
Dziaczkowska-Suszek 2013 [30]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitalu w Katowicach	Wcześniej nieleczeni	46	7%
Dzietczenia 2011 [31]	Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpitalu AM we Wrocławiu	Wcześniej leczeni	16	13%
Giannopoulos 2008 [32]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitalu UM w Lublinie	Wcześniej nieleczeni	41	2%
Hus 2013 [16]	10 Klinik Hematologii w Polsce	Wcześniej leczeni	49	29%
Hus 2013b [33]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitalu UM w Lublinie	Wcześniej nieleczeni	124	8%
Jamroziak 2009 [34]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	Wcześniej nieleczeni	84	10%
Kotkowska 2010 [35]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	Badanie metodą FISH	45	4%
		Badanie metodą CC	41	5%
Lech-Maranda 2013 [36]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	Wcześniej nieleczeni	99	10%
Lech-Maranda 2012 [37]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	Wcześniej nieleczeni	99	9%
Rusak 2015 [38]	Klinika Hematologii UM w Białymstoku	Wcześniej nieleczeni	56	11%
Skórka 2014 [39]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpitalu UM w Lublinie	Wcześniej leczeni i nieleczeni	13	8%
Wawrzyniak 2014 [40]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	Wcześniej leczeni i nieleczeni	38	8%

Jedynie dwa spośród zidentyfikowanych badań obejmowały populację pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (Hus 2013 [16], Dzietczenia 2011 [31]).

Publikacja Hus 2013 [16] prezentuje wyniki badania włączającego 92 pacjentów, w tym 76 ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową. Wszyscy pacjenci leczeni byli różnymi schematami chemioterapii złożonej zawierającej bendamustynę w 10 klinikach hematologicznych w Polsce. U 49 pacjentów oceniano obecność del17p. Zgodnie z tą publikacją, delekcja 17p występowała wśród 29% pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne.

Badanie Dzietczenia 2011 [31] obejmuje 16 pacjentów z rozpoznaniem CLL leczonych średnio 3 liniami terapii (zakres 2–6 linii) w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu. Ze względu na niewielką liczebność pacjentów włączonych i wiążącą się z tym niską wiarygodność wyników, publikacja Dzietczenia 2011 została wykluczona z dalszych rozważań. Ponadto możliwe jest, iż pacjenci opisywani w badaniu Dzietczenia 2011 zostali uwzględnieni również w badaniu Hus 2013.

W związku z brakiem opublikowanych informacji na temat częstości występowania mutacji TP53 w polskich badaniach, wykorzystano dane z badania Gonzalez 2011 [17] uwzględnionego we wstępnej analizie klinicznej opisanej w ramach analizy problemu decyzyjnego [5]. Badanie to raportuje dane dotyczące występowania delecji 17p lub mutacji TP53, jak również delecji 17p i mutacji TP53 równocześnie wśród pacjentów wcześniej nieleczonych z CLL. Na podstawie tych danych wyznaczono iloraz liczby pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p do liczby pacjentów z delecją 17p (Tabela 11).

Tabela 11.
Sposób wyznaczenia ilorazu liczby pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p do liczby pacjentów z delecją 17p

Badanie	Liczba pacjentów	Rodzaj zmiany	Liczba, u których stwierdzono zmianę	Częstość wystąpienia zmiany
Gonzales 2011 [17]	520	mutacja TP53	38 ^a	7,31%
		delecja 17p	33 ^b	6,35%
		mutacja TP53 i/lub delecja 17p	46	8,85%
mnożnik (iloraz liczby pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p do liczby pacjentów z delecją 17p)				1,39

a) liczba obejmuje zarówno pacjentów tylko z mutacją TP53, jak i z mutacją TP53 i delecją 17p jednocześnie

b) liczba obejmuje zarówno pacjentów tylko z delecją 17p, jak i z mutacją TP53 i delecją 17p jednocześnie

c) liczba obejmuje: pacjentów tylko z delecją 17p, tylko z mutacją TP53 oraz z mutacją TP53 i delecją 17p jednocześnie

Wyznaczony powyżej mnożnik zastosowano do odsetka pacjentów z delecją 17p z badania Hus 2013, otrzymując odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych w Polsce wynoszący 40% (Tabela 12).

Tabela 12.
Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z delecją 17p wśród pacjentów uprzednio leczonych, u których przeprowadzono badania genetyczne	29%	Hus 2013 [16]
Mnożnik (iloraz liczby pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p do liczby pacjentów z delecją 17p)	1,39	Gonzales 2011 [17]
Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych	40%	

2.7.6. Podsumowanie

Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono na podstawie danych opisanych w rozdziałach 2.7.1–2.7.4.

Ostatecznie liczba pacjentów spełniających kryteria do programu lekowego dla idelalizybu została wyznaczona na 588 osób (Tabela 13).

Zgodnie z charakterystyką danych NFZ wskazującą na stabilność liczby pacjentów leczonych z CLL w Polsce (rozdz. 2.7.1) przyjęto, że liczebność populacji docelowej jest stała w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 13.
Oszacowanie populacji docelowej analizy

Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych
Liczba pacjentów z CLL otrzymujących \geq I linię leczenia	3 308	Średnia danych NFZ z lat 2012-2015 (AWA Ibrutinib [13])
Odsetek pacjentów dorosłych	91%	Prognoza danych z KRN [9] na lata 2017-2019
Liczba dorosłych z CLL otrzymujących \geq I linię leczenia	3 001	
Odsetek pacjentów z CLL otrzymujących \geq II linię leczenia wśród pacjentów leczonych z CLL	63%	Rossi 2009 [14]
Liczba pacjentów z CLL otrzymujących \geq II linię leczenia	1 894	
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono testy genetyczne	78%	Canta 2016 [15]
Liczba pacjentów, u których przeprowadzono testy genetyczne	1 477	
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53	40%	Hus 2013 [16], Gonzalez 2011 [17]
Liczebność populacji docelowej	588	

Uwzględnienie odsetka pacjentów dorosłych równego 100% powoduje wzrost liczebności populacji docelowej o 10%, natomiast przyjęcie odsetka pacjentów, u których przeprowadzono testy genetyczne na poziomie 100% skutkuje wzrostem liczebności populacji docelowej o 28%. W celu uwzględnienia powyższej niepewności wynikającej z zastosowanych wartości parametrów, jako wariant minimalny i maksymalny oszacowania liczebności populacji docelowej (Tabela 13) przyjęto wartość powyższego oszacowania odpowiednio pomniejszoną/powiększoną o 30% (Tabela 14).

Tabela 14.
Wariant podstawowy, minimalny i maksymalny oszacowania populacji docelowej

Wariant analizy	Liczebność populacji docelowej
Wariant podstawowy	588
Wariant minimalny	412
Wariant maksymalny	765

W scenariuszu istniejącym niniejszej analizy przyjęto, że 100% spośród wyznaczonej liczby pacjentów populacji docelowej będzie stosować leczenie standardowe oparte na chemioterapii w danym roku horyzontu czasowego (Tabela 15). Każdy pacjent otrzymuje leczenie standardowe przez 6 cykli trwających 28 dni (rozdz. 2.9.2).

Tabela 15.
Liczba pacjentów leczonych w danym roku terapią standardową – scenariusz istniejący

Parametr	Wariant	2017	2018	2019
Liczba pacjentów leczonych w danym roku terapią standardową (scenariusz istniejący)	Wariant podstawowy	588	588	588
	Wariant minimalny	412	412	412
	Wariant maksymalny	765	765	765

Ze względu na sposób raportowania danych przez NFZ nie jest możliwe określenie, jaka część pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a jaka kontynuuje terapię rozpoczętą w roku poprzednim. W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej stanowi liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie standardowe w danym roku kalendarzowym w co najmniej II linii. Ponadto założono, że dany pacjent może rozpocząć tylko jedną linię leczenia w danym roku kalendarzowym, a w przypadku konieczności wdrożenia kolejnej linii terapii, rozpoczyna ją w roku następnym.

W scenariuszu nowym przyjęto, że 100% pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego rozpocznie leczenie idelalizybem. Ze względu na założenie o rozpoczęciu refundacji idelalizybu od 1 lipca 2017 roku, przyjęto, że w 2017 roku połowa pacjentów spośród wyznaczonej populacji docelowej rozpocznie leczenie idelalizybem. Pozostałą część będą stanowić pacjenci leczeni terapią standardową rozpoczętą w I półroczu 2017.

Ze względu na krótki czas leczenia terapią standardową wynoszący 6 cykli (po 28 dni każdy) oraz przyjęte rozpowszechnienie idelalizybu wynoszące 100% wśród pacjentów rozpoczynających terapię, w analizie przyjęto, że po upływie roku od rozpoczęcia finansowania preparatu Zydelig®, w populacji pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia idelalizybem nie będzie już chorych po niepowodzeniu II lub wyższej linii leczenia. Od połowy roku 2018 kryteria kwalifikacji będą spełniać jedynie pacjenci nowi w populacji docelowej, tj. pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego. W okresie lipiec 2017–czerwiec 2018 wszyscy pacjenci z populacji docelowej rozpoczną leczenie idelalizybem.

W celu wyznaczenia, jaki odsetek populacji docelowej stanowią pacjenci nowi, tj. po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego, skorzystano z danych badania Rossi 2009 [14]. Na ich podstawie wyznaczono, iż pacjenci w II linii leczenia stanowią 42% populacji pacjentów w co najmniej II linii terapii (Tabela 16, por. rozdz. 2.7.3).

Tabela 16.
Odsetek pacjentów w II linii leczenia wśród pacjentów uprzednio leczonych

Parametr	Linia leczenia				Źródło
	II	III	>III	Razem	
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	37	23	29	89	Rossi 2009 [14]
Odsetek pacjentów w II linii leczenia	42%				

Ponieważ od połowy roku 2018 kryteria kwalifikacji do leczenia idelalizybem będą spełniać jedynie pacjenci nowi w populacji docelowej, tj. pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego, wyznaczony powyżej odsetek zastosowano do liczebności populacji docelowej (Tabela 14) w odniesieniu do drugiej połowy roku 2018 oraz pełnego roku 2019 horyzontu czasowego analizy. Ostatecznie przyjętą w analizie liczebność pacjentów rozpoczynających terapię preparatem Zydelig® w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Liczba osób rozpoczynających leczenie idelalizybem w scenariuszu nowym

Parametr	Wariant	2017 ^a	2018 ^b	2019 ^b
Liczba osób rozpoczynających leczenie idelalizybem w scenariuszu nowym	Wariant podstawowy	294	416	245
	Wariant minimalny	206	292	171
	Wariant maksymalny	382	541	318

a) połowa liczebność populacji docelowej (proporcjonalnie do liczby miesięcy refundacji idelalizybu w 2017 roku)

b) przy założeniu, że po roku od rozpoczęcia refundacji IDL nie będzie już pacjentów w wyższych liniach niż II, kwalifikujących się do idelalizybu

Ze względu na niepewność założenia o rzeczywistym odsetku pacjentów z populacji docelowej, którzy po upływie roku od rozpoczęcia refundacji idelalizybu będą kwalifikować się do terapii technologią wnioskowaną, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ tego odsetka na wyniki analizy poprzez zmniejszenie/zwiększenie przyjętej wartości o 20% (Tabela 18).

Tabela 18.
Warianty analizy – odsetek pacjentów w II linii leczenia

Wariant analizy	Odsetek pacjentów w II linii leczenia	Źródło
Wariant podstawowy	42%	Rossi 2009
Wariant minimalny	33%	-20%
Wariant maksymalny	50%	+20%

2.8. Populacja ogólna

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [11], 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:
 - 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.
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular Lymphoma*, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia.

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z CLL w Polsce, którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię zaczerpnięto dane wykorzystane w wyznaczeniu liczebności populacji docelowej analizy (rozdz. 2.7). Do liczby pacjentów leczonych z CLL w Polsce zgodnej z danymi NFZ [13] zastosowano odsetek pacjentów dorosłych (wyznaczony na podstawie danych KRN [9]) oraz odsetek pacjentów w \geq II linii leczenia (na podstawie Rossi 2009 [14]). Liczba pacjentów z CLL, którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię została określona na 1894 (Tabela 19).

Tabela 19.
Liczba pacjentów z CLL, którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych z CLL w Polsce	3 308	Średnia danych NFZ z lat 2012-2015 – AWA Ibrutynib [13] (por. rozdz. 2.7.1)
Odsetek dorosłych pacjentów	91%	KRN [9] (por. rozdz. 2.7.2)
Liczba dorosłych	3 001	
Odsetek pacjentów w \geq II linii leczenia	63%	Rossi 2009 [14] (por. rozdz. 2.7.3)
Liczba pacjentów z CLL, którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię	1 894	

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z CLL stosujących leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania del17p i/lub mTP53, do liczby pacjentów leczonych z CLL w Polsce zastosowano odsetek pacjentów dorosłych (wyznaczony na podstawie danych KRN [9]) oraz odsetek pacjentów w I linii leczenia wśród pacjentów leczonych (na podstawie Rossi 2009 [14]). Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów nieleczonych zaczerpnięto z badania Gonzalez 2011 [17]. Na podstawie tych danych wyznaczono liczbę pacjentów z CLL stosujących leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania del17p i/lub mTP53 równą 98 osób. Nie odnaleziono danych na temat odsetka pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii, dlatego przyjęto konserwatywnie, że wszyscy z 98 pacjentów mogą kwalifikować się do leczenia preparatem Zydelig® (Tabela 20).

Tabela 20.

Liczba pacjentów z CLL stosujących leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów leczonych z CLL w Polsce	3 308	Średnia danych NFZ z lat 2012-2015 – AWA Ibrutynib [13] (por. rozdz. 2.7.1)
Odsetek dorosłych pacjentów	91%	KRN [9] (por. rozdz. 2.7.2)
Liczba dorosłych	3 001	
Odsetek pacjentów w I linii leczenia	37%	Rossi 2009 [14] (por. rozdz. 2.7.3)
Liczba pacjentów stosujących leczenie I rzutu	1 107	
Odsetek z del17p/mutTP53 wśród nieleczonych	9%	Gonzalez 2011 [17]
Liczba pacjentów z CLL stosujących leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53	98	

Jedynym odnalezionym źródłem danych opisującym całkowitą liczbę chorych z chłoniakiem grudkowym w Polsce jest Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej dla ibrytomomabu tiuksetanu [41]. Zgodnie z oszacowaniem ekspertów w tym dokumencie, liczba chorych z chłoniakiem grudkowym wynosi 1600 osób. W celu określenia odsetka pacjentów opornych na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia skorzystano z badania Casadei 2016 [42]. Badanie to włącza 55 pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym. W badaniu 19 spośród włączonych 55 pacjentów uprzednio nieleczonych z chłoniakiem grudkowym uzyskało leczenie w II linii. Spośród nich 7 pacjentów nie uzyskało odpowiedzi na II linię leczenia (13% spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania). Ostatecznie liczbę pacjentów z chłoniakiem grudkowym w Polsce opornych na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia określono na 204 pacjentów (Tabela 21).

Tabela 21.

Liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym opornych na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba chorych z chłoniakiem grudkowym w Polsce	1 600	oszacowanie ekspertów - Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej - Ibrutynib tiuksetan [41]
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu II linii leczenia	13%	Casadei 2016 [42]
Liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym opornych na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia.	204	

Całkowita liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana została oszacowana na 2 195 osób (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazanie	Liczba pacjentów
W terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL):	1 992
którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię	1 894
jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii	98
W monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. <i>Follicular Lymphoma</i>, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia	204
Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	2 195

2.9. Zużycie zasobów

2.9.1. Rozpowszechnienie terapii

Wskazanie terapii stosowanych obecnie wśród populacji docelowej oparto o analizę problemu decyzyjnego dla preparatu Zydelig [5]. Tymi schematami są:

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

Cyklofosfamid, rytuksymab, bendamustyna, chlorambucyl, metyloprednizolon są finansowane w wielu jednostkach chorobowych, a dostępna sprzedaż NFZ przedstawia sumaryczną liczbę sprzedanych opakowań danego leku, bez rozbicia na wskazania refundacyjne. Najczęściej stosowanym lekiem wśród wymienionych substancji według danych płatnika publicznego jest cyklofosfamid — może być on jednak składnikiem wielu terapii skojarzonych, niekoniecznie w rozważanym wskazaniu. [10]

Z uwagi na brak informacji pozwalających oszacować udziały terapii stosowanych wśród populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych NFZ, rozkład ten zaczerpnięto z publikacji Robak 2014 [18] — zestawione w niej dane IMS (*Oncology Analyzer MAT December 2012*) pochodzą z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) i dotyczą rozpowszechnienia stosowanych terapii w 1, 2 i ≥ 3 linii leczenia. Z uwagi na to, że omawianą populację docelową stanowią pacjenci z niepowodzeniem co najmniej jednej linii leczenia, przyjęto rozkład schematów stosowanych wśród tych osób jako średnią z rozkładów wśród pacjentów w II linii oraz w $\geq III$ linii z badania Robak 2014 ważoną rozkładem linii leczenia z badania Rossi 2009 [14] (por. rozdz. 2.7.3 i 2.7.6). Znormalizowane udziały dla uwzględnionych w analizie komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Wybór optymalnego schematu leczenia CLL jest utrudniony ze względu na dużą różnorodność cech pacjentów — dobiera się go w zależności od ich wieku, chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych i przeciwwskazań do terapii, uwzględniając skuteczność i toksyczność dostępnych opcji terapeutycznych. Ze względu na brak danych pozwalających precyzyjnie oszacować rozpowszechnienie terapii wśród populacji docelowej, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru przyjmując w kolejnych wariantach udziały: 100% danej terapii: 0% pozostałe schematy (rozdział: 2.11).

Tabela 23.
Rozkład terapii stosowanych wśród populacji docelowej

Terapia	Udział wśród pacjentów w II linii	Udział wśród pacjentów w ≥III linii	Średnia ważona ^b
FCR	22%	12%	16%
BEND	10%	0%	4%
BEND + RTX	50%	55%	53%
CLB	7%	22%	16%
CLB + RTX	7%	5%	6%
HDMP + RTX ^a	3%	7%	5%

a) Z uwagi na brak wyszczególnionej terapii HDMP + R, udział jej przyjęto na podstawie udziału terapii cyklofosfamid / doksorubicyna / winkrystyna / prednizolon, która również zawiera kortykosteroid

b) przyjęto 42% pacjentów w II linii oraz 58% w ≥III linii wg badania Rossi 2009 [14]

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym analizy założono, że populacja docelowa leczona w horyzoncie czasowym analizy (rozdział 2.7.6) będzie stosować uwzględnione w analizie terapie zgodnie z rozkładem przedstawionym w tabeli powyżej (Tabela 23) — z uwagi na brak faktycznych danych o tym z jakiej terapii przechodzi dany pacjent po nawrocie i jaką rozpoczyna w kolejnej linii przyjęto, że rozpowszechnienie to będzie stałe przez cały horyzont czasowy analizy. Uzyskaną liczbę pacjentów leczonych danym schematem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Liczba pacjentów leczonych danym schematem w scenariuszu istniejącym

Terapia*	2017	2018	2018
IDL + RTX	0	0	0
FCR	94	94	94
BEND	25	25	25
BEND + RTX	311	311	311
CLB	92	92	92
CLB + RTX	35	35	35
HDMP + RTX	30	30	30
Razem	588	588	588

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym analizy założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia idelalizybem w danym roku horyzontu czasowego od 1 lipca 2017 zostaną włączeni do programu lekowego. Założono, że połowa pacjentów z wyznaczonej populacji docelowej rozpocznie terapię w pierwszym półroczu roku 2017 i będzie stosować terapię standardową zgodnie z rozkładem przyjętym w scenariuszu istniejącym (Tabela 23). Pozostała połowa pacjentów w drugim półroczu 2017 roku rozpocznie leczenie idelalizybem.

Chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, obciążeni analizowanymi aberracjami genetycznymi (del17p i/lub mTP53) stanowią podgrupę osób o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych — populacja ta potrzebuje dostępu do nowych metod leczenia, skuteczniejszych niż standardowe terapie wykorzystywane obecnie w leczeniu CLL. W przypadku wprowadzenia idelalizybu na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać ten produkt jako lek „nowej szansy” i z pewnością w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji na terapię tym preparatem, szczególnie że uprzednie leczenie nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym, leczenie idelalizybem należy kontynuować do czasu progresji choroby. W celu wyznaczenia liczby pacjentów leczonych idelalizybem w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, do wyznaczonej liczby pacjentów rozpoczynających terapię technologią wnioskowaną (rozdz. 2.7.6, Tabela 17) zastosowano krzywe PFS zgodne z analizą ekonomiczną [20].

Krzywe czasu wolnego od progresji choroby oraz całkowitego przeżycia pacjentów z CLL z del 17p i/lub mTP53 z niepowodzeniem co najmniej jednej linii terapii stosujących terapię IDL+RTX zostały zaczerpnięte zgodnie z analizą ekonomiczną [20] na podstawie badania Sharman 2014 [43] przy założeniu rozkładu Weibulla dla krzywej PFS oraz rozkładu log-logistycznego dla krzywej OS (Tabela 25). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne rozkłady krzywej OS dla IDL+RTX, zgodnie z analizą ekonomiczną [20].

Ze względu na rozpoczęcie refundacji preparatu Zydelig w lipcu 2017 roku, w celu określenia, jaki odsetek pacjentów rozpoczynających terapię preparatem Zydelig w 2017 roku będzie kontynuować terapię w 2018 i 2019 roku, wykorzystano punkty czasowe dla 6. i 18. miesiąca odpowiednio z krzywych PFS. W przypadku pacjentów włączonych do programu lekowego w roku 2018, zastosowano odsetek z krzywej PFS dla punktu czasowego odpowiadającego 12. miesiącowi. Podobne podejście zastosowano w przypadku krzywych OS (Tabela 25).

Tabela 25.
Czas wolny od progresji choroby oraz całkowite przeżycie pacjentów wśród pacjentów stosujących terapię skojarzoną z idelalizybem w kolejnych punktach czasowych

Kategoria	Punkty czasowe [miesiące]			
	0	6	12	18
Analiza podstawowa: PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład log-logistyczny				
PFS	■	■	■	■
OS	■	■	■	■
Analiza wrażliwości: PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład Weibulla				
PFS	■	■	■	■
OS	■	■	■	■
Analiza wrażliwości: PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład wyznaczony na bazie OS dla RTX i współczynnika HR				
PFS	■	■	■	■
OS	■	■	■	■
Analiza wrażliwości: PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład log-logistyczny bez uwzględnienia przecięcia^a				
PFS	■	■	■	■
OS	■	■	■	■

a) wariant tożsamy z wariantem podstawowym dlatego nie został rozważony oddzielnie

Na podstawie liczby pacjentów leczonych IDL w danym roku oraz krzywych PFS i OS wyznaczono liczbę żyjących pacjentów, u których wystąpi progresja w kolejnych latach kalendarzowych. Założono, że wszyscy ci pacjenci przejdą na leczenie komparatorami zgodnie z rozpowszechnieniem dla pacjentów w \geq III linii z badania Robak 2014 [18] (Tabela 23, Tabela 26). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru przyjmując w kolejnych wariantach udziały: 100% danej terapii: 0% pozostałe schematy. U tych osób, u których ponownie wystąpi nawrót choroby, będzie podejmowana kolejna linia terapii komparatorami. Lekarze będą nadal kierować swoich pacjentów na pozostałe schematy w celu przedłużenia ich PFS oraz OS, nie pozostawiając ich bez żadnej opcji terapeutycznej — tym samym w scenariuszu z wprowadzeniem preparatu Zydelig® do refundacji będą naliczane maksymalne koszty leków.

Tabela 26.
Rozkład terapii wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii idelalizybem

Terapia	Udział wśród pacjentów w \geq III linii
FCR	■
BEND	■
BEND + RTX	■
CLB	■
CLB + RTX	■
HDMP + RTX ^a	■

Krzywa PFS dla komparatorów została przyjęta na podstawie danych dla PLC+RTX z publikacji Furman 2014 [19] zgodnie z analizą ekonomiczną przy założeniu rozkładu Weibulla (Tabela 27). Przeżycie pacjentów leczonych komparatorami po niepowodzeniu idelalizybu przyjęto zgodnie z krzywą przeżycia dla IDL+RTX (w oparciu o czas przeżycia po progresji) (Tabela 25).

Tabela 27.

Czas wolny od progresji choroby oraz całkowite przeżycie pacjentów wśród pacjentów stosujących komparatory w scenariuszu nowym w kolejnych punktach czasowych

Kategoria	Punkty czasowe [miesiące]	
	0	12
PFS	■	■
OS ^a	■	■

a) Przeżycie względne pacjentów leczonych idelalizybem, którzy przeżyli 12 miesięcy

Liczbę osób leczonych danymi terapiami w scenariuszu nowym analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.

Liczba pacjentów leczonych danym schematem w scenariuszu nowym

Terapia	Rok		
	2017	2018	2019
IDL + RTX	■	■	■
FCR	■	■	■
BEND	■	■	■
BEND + RTX	■	■	■
CLB	■	■	■
CLB + RTX	■	■	■
HDMP + RTX	■	■	■
Razem	■	■	■

2.9.2. Dawkowanie substancji w populacji docelowej

Przyjęte w analizie dawkowanie substancji w rozważanych zestawiono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Dawkowanie substancji w terapiach

Lek	Dawka dobową	Czas stosowania	Źródło
IDL+RTX			
Idelalizyb	150 mg przyjmowana doustnie dwa razy na dobę, możliwość obniżenia do dawki 100 mg dwa razy na dobę	Do momentu wystąpienia progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności	Projekt programu lekowego dla idelalizybu, ChPL Zydelig [11]
Rytuksymab	Pierwsza dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała w pierwszym tygodniu terapii (dzień 1. terapii), a następnie 4 kolejne dawki po 500 mg/m ² powierzchni ciała co 2 tygodnie, a następnie 3 kolejne dawki 500 mg/m ² powierzchni ciała co 4 tygodnie - razem 8 infuzji w postaci wlewów dożylnych. Leczenie rytuksymabem należy kontynuować przez maksymalnie 8 cykli, lub w określonych przypadkach krócej – do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności		Projekt programu lekowego dla idelalizybu
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 [44]
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 [45]; ChPL Fludara Oral [46]; Wytyczne Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL [47]; Hallek 2010 [48]
Cyklofosfamid	250 mg m ² pc. i.v./p.o. przez 3 dni co 4 tygodnie	W skojarzeniu podawany przez 6 cykli.	Wytyczne Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL [47]; Hallek 2010 [48]
Bendamustyna i rytuksymab			
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 [49], Wytyczne Grupy Roboczej PTHiT oraz PALG-CLL [47], Fischer 2012 [50]
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 [44], Fischer 2012 [50]
Bendamustyna			
Bendamustyna	100 mg/m ² pc. i.v. (dzień 1 i 2) co 4 tygodnie	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 [49]
Chlorambucyl i rytuksymab			
Chlorambucyl	0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. cyklu trwającego 28 dni	Przez 6 cykli.	Badanie kliniczne CLL11 [51]
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 [44]

Lek	Dawka dobowa	Czas stosowania	Źródło
Chlorambucyl			
Chlorambucyl	0,15 mg/kg mc.	Do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10 000/ μ l	ChPL Leukeran [52]
	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 [53]
Wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) i rytuksymab			
HDMP	1 g/m ² i.v./dzień przez 5 kolejnych dni cyklu	Przez 6 cykli	Castro 2008 [54], Pileckyte 2011 [55]
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 [44]

i.v. – dożylnie; p.o. - doustnie

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.

Z uwagi na to, że jednostką dawek analizowanych leków jest: mg/kg masy ciała lub mg/m² powierzchni ciała, średnie BMI (*Body Mass Index*) oraz BSA (*Body Surface Area*) pacjenta z analizowanej populacji docelowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla idealizybu [20] — założenia przyjęte przy szacowaniu tych wielkości w analizie ekonomicznej są również założeniami tej analizy. Średnia masa ciała takiego chorego wynosi 78,83 kg, natomiast średnia powierzchnia ciała 1,93 m².

2.10. Koszty

2.10.1. Koszt leków

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
2. podobnej skuteczności.” [25]

Idelalizyb jest substancją innowacyjną, dotąd nierefundowaną, która zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego pacjentów — terapie CLL obecnie stosowane w Polsce (schematy BEND +/- RTX, CLB +/- RTX oraz schemat FCR) cechują się gorszą skutecznością w analizowanej subpopulacji pacjentów. Potwierdzają to znacząco niższe odsetki pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, jak również

krótszy czas wolny od progresji choroby i przeżycia całkowitego pacjentów w odniesieniu do populacji ogólnej włączonej do badań. Jedynie dane dla terapii HDMP + RTX wskazują, że terapia ta może działać także u chorych z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, jednak wyniki uzyskane przez nieliczną grupę pacjentów leczonych tym schematem są gorsze niż dla chorych leczonych IDL + RTX. [56]

Mając na uwadze powyższe informacje oraz fakt, że obecnie nie ma żadnego programu lekowego w ramach którego leczeni byliby pacjenci z założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji Zydelig®, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe).

Cenę zbytu netto preparatu Zydelig® w dawce 150 mg oraz 100 mg uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego — [REDACTED]. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy uwzględnieniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Limit finansowania opakowania oszacowano przy założeniu kwalifikacji idelalizybu do odrębnej grupy limitowej [REDACTED]

[REDACTED] Podstawowe ceny idelalizybu oraz ceny idelalizybu z uwzględnieniem zaproponowanego przez Zamawiającego instrumentu dzielenia ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Koszt idelalizybu za opakowanie

Substancja	Dawka	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit finansowania	Koszt NFZ / tabl.
Bez uwzględnienia RSS							
Idelalizyb	150 mg	60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Idelalizyb	100 mg	60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Z uwzględnieniem RSS							
Idelalizyb	150 mg	60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Idelalizyb	100 mg	60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ceny pozostałych preparatów uwzględnionych w analizie (rozdział 2.9.1) zaczerpnięto z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [12] — zaprezentowano je w tabeli poniżej (Tabela 32).

Z uwagi na zapis charakterystyki produktu leczniczego Zydelig® [11], leczenie idelalizybem należy przerwać u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) poniżej 500 na mm³, następnie ANC należy monitorować co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania ANC ≥ 500 na mm³, kiedy można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Przerwanie terapii powinno nastąpić również w przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tj. zwiększenia aktywności aminotransferaz,

biegunki, zapalenia płuc lub wysypki, a następnie po złagodzeniu objawów należy obniżyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę. ██████████

██████████ Założono, że pacjent będzie stosował Zydelig® w dawce 150 mg lub 100 mg dwa razy na dobę do momentu progresji choroby.

W celu uwzględnienia faktu, że część pacjentów przerywa leczenie, zastosowano wskaźniki względnej intensywności dawki (*ang. relative intensive dose*, RDI) zgodnie z analizą ekonomiczną [20] zarówno dla IDL+RTX, jak i komparatorów (Tabela 31). W analizie wrażliwości wszystkie wartości RDI zostały przyjęte jako 100%.

Tabela 31.
Względna intensywność dawki (RDI)

Schemat leczenia	Substancja	RDI	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
IDL+RTX	Idelalizyb	95,22%	100%
	Rytuksymab	93,25%	100%
FCR	Fludarabina	94,60%	100%
	Cyklofosfamid	94,60%	100%
	Rytuksymab	93,25%	100%
BEND + RTX	Bendamustyna	94,60%	100%
	Rytuksymab	93,25%	100%
HMPD + RTX	HDMP	93,25%	100%
	Rytuksymab	93,25%	100%
BEND	Bendamustyna	94,60%	100%
CLB	Chlorambucyl	94,60%	100%
CLB + RTX	Chlorambucyl	94,60%	100%
	Rytuksymab	93,25%	100%

Tabela 32.
Ceny preparatów uwzględnionych w analizie na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 [12]

Lista	Substancja	Nazwa leku	Opakowanie	Dawka	Droga podania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta/mg	Odpłatność NFZ/mg
Chemioterapia	Rytuksymab	MabThera	2 fiol. 10 ml	100 mg	P	2 445,01 zł	2 567,26 zł	-	2 567,26 zł	0,00 zł	12,84 zł
Chemioterapia	Rytuksymab	MabThera	1 fiol. 50 ml	500 mg	P	6 112,52 zł	6 418,15 zł	-	6 418,15 zł	0,00 zł	12,84 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Levact	5 fiol. a 25 mg	2,5 mg/ml	P	1 563,53 zł	1 641,71 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Levact	5 fiol. a 100 mg	2,5 mg/ml	P	6 254,11 zł	6 566,82 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Accord	5 fiol. a 25 mg	2,5 mg/ml	P	648,00 zł	680,40 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Accord	5 fiol. a 100 mg	2,5 mg/ml	P	2 592,00 zł	2 721,60 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Actavis	5 fiol. a 25 mg	2,5 mg/ml	P	675,00 zł	708,75 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Actavis	5 fiol. a 100 mg	2,5 mg/ml	P	2 700,00 zł	2 835,00 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Glenmark	5 fiol. a 25 mg	2,5 mg/ml	P	810,00 zł	850,50 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Glenmark	5 fiol. a 100 mg	2,5 mg/ml	P	3 240,00 zł	3 402,00 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Intas	5 fiol.po 25 mg	2,5 mg/ml	P	849,96 zł	892,46 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Intas	5 fiol.po 100 mg	2,5 mg/ml	P	3 402,00 zł	3 572,10 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine STADA	5 fiol. a 25 mg	2,5 mg/ml	P	783,00 zł	822,15 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine STADA	5 fiol. a 100 mg	2,5 mg/ml	P	3 132,00 zł	3 288,60 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł

Lista	Substancja	Nazwa leku	Opakowanie	Dawka	Droga podania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta/mg	Odpłatność NFZ/mg
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Sandoz	1 fiol. (25 mg)	2,5 mg/ml	P	162,00 zł	170,10 zł	-	136,08 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Sandoz	1 fiol. (100 mg)	2,5 mg/ml	P	648,00 zł	680,40 zł	-	544,32 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Zentiva	5 fiol. a 25 mg	2,5 mg/ml	P	675,00 zł	708,75 zł	-	680,40 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Bendamustyna	Bendamustine Zentiva	5 fiol. a 100 mg	2,5 mg/ml	P	2 700,00 zł	2 835,00 zł	-	2 721,60 zł	0,00 zł	5,44 zł
Chemioterapia	Chlorambucyl	Leukeran	25 tabl.	2 mg	O	241,48 zł	253,55 zł	-	253,55 zł	0,00 zł	5,07 zł
Chemioterapia	Fludarabina	Fludarabine Accord	1 fiol.po 2 ml	25 mg/ml	P	135	141,75	-	141,75	0,00 zł	2,84 zł
Chemioterapia	Fludarabina	Fludarabine Actavis	1 fiol.po 2 ml	25 mg/ml	P	135	141,75	-	141,75	0,02 zł	2,84 zł
Chemioterapia	Fludarabina	Fludarabine Teva	1 fiol.po 2 ml	25 mg/ml	P	291,6	306,18	-	141,75	0,04 zł	2,84 zł
Chemioterapia	Fludarabina	Fludara Oral	20 tabl.	10 mg	O	1 663,74 zł	1 746,93 zł	-	1 746,93 zł	0,00 zł	8,73 zł
Chemioterapia	Cyklofosfamid	Endoxan	1 fiol.po 10 ml	200 mg	P	14,58 zł	15,31 zł	-	15,31 zł	0,00 zł	0,08 zł
Chemioterapia	Cyklofosfamid	Endoxan	1 fiol.po 75 ml	1 g	P	54,96 zł	57,71 zł	-	57,71 zł	0,00 zł	0,06 zł
Chemioterapia	Cyklofosfamid	Endoxan	50 tabl.	50 mg	O	72,52 zł	76,15 zł	-	76,15 zł	0,00 zł	0,03 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Depo-Medrol	1 fiol. a 1 ml	40 mg / ml	P	10,53 zł	11,06 zł	14,77 zł	14,77 zł	0,18 zł	0,18 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Medrol	50 tabl. (blister)	16 mg	O	33,48 zł	35,15 zł	43,94 zł	43,94 zł	0,01 zł	0,04 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Medrol	30 tabl. (blister)	4 mg	O	6,50 zł	6,83 zł	9,26 zł	8,03 zł	0,04 zł	0,04 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Meprelon	30 tabl.	4 mg	O	5,40 zł	5,67 zł	8,10 zł	8,03 zł	0,03 zł	0,04 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Meprelon	30 tabl.	16 mg	O	21,55 zł	22,63 zł	28,99 zł	28,99 zł	0,01 zł	0,05 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Meprelon	30 szt.	8 mg	O	10,80 zł	11,34 zł	15,41 zł	15,41 zł	0,01 zł	0,05 zł

Lista	Substancja	Nazwa leku	Opakowanie	Dawka	Droga podania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta/mg	Odpłatność NFZ/mg
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Metypred	30 tabl.	16 mg	O	24,51 zł	25,74 zł	32,10 zł	32,10 zł	0,01 zł	0,05 zł
Wykaz otwarty	Metyloprednizolon	Metypred	30 tabl.	4 mg	O	6,46 zł	6,78 zł	9,21 zł	8,03 zł	0,04 zł	0,04 zł

P - dożylnie, O - doustnie

Jednostkowe koszty substancji ważone liczbą sprzedanych mg danych preparatów za okres listopad 2015–październik 2016 (zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 33). [10] Ponieważ schemat HDMP+RTX podawany jest w warunkach szpitalnych, przyjęto, że koszt metyloprednizolonu będzie zawarty w ramach kosztu hospitalizacji (rozdz. 2.10.2).

Tabela 33.
Średni ważony koszt analizowanych substancji/mg wg obwieszczenia MZ [10]

Substancja	Droga podania	Średni koszt NFZ/mg
Rytuksymab	P	12,84 zł
Bendamustyna	P	5,44 zł
Chlorambucyl	O	5,07 zł
Fludarabina	P	2,84 zł
	O	8,73 zł
Cyklofosfamid	P	0,06 zł
	O	0,03 zł
Metyloprednizolon	P	0,00 zł

Z uwagi na to, że fludarabinę i cyklofosfamid można stosować w postaci doustnej oraz we wstrzyknięciu, w celu obliczenia średniego kosztu danej substancji oszacowano rozpowszechnienie tych technologii medycznych ze względu na drogę podania — kalkulacje oparto na danych sprzedażowych NFZ za okres listopad 2015–październik 2016 (Tabela 34). [10]

Tabela 34.
Rozpowszechnienie fludarabiny i cyklofosfamidu w podziale na drogę podania [10]

Droga podania	Droga podania	
	Wstrzyknięcie	Doustnie
% rozkład fludarabiny w terapii FCR	74%	26%
% rozkład cyklofosfamidu w terapii FCR	97%	3%

Na podstawie schematu dawkowania substancji w terapiach uwzględnionych w analizie, średniej masy i powierzchni ciała równej odpowiednio 78,83 kg i 1,93 m² (omówienie w rozdziale: 2.9.2), a także rozkładu stosowania fludarabiny i cyklofosfamidu zamieszczonego w tabeli powyżej (Tabela 34) obliczono średni koszt substancji w pełnych terapiach (6 cykli × 4 tygodnie) / osobę z perspektywy NFZ oraz wspólnej: NFZ + pacjent.

Tabela 35.
Średni koszt substancji w pełnych terapiach (6 cykli × 4 tygodnie) wg obwieszczenia MZ / osobę z perspektywy NFZ

Substancja	Terapia						
	IDL + RTX	FCR	BEND	BEND + RTX	CLB	CLB + RTX	HDMP + RTX
Rytuksymab	89 443,75 zł ^a	66 361,49 zł	–	66 361,49 zł	–	66 361,49 zł	66 361,49 zł
Bendamustyna	–	–	11 915,61 zł	10 724,05 zł	–	–	–
Chlorambucyl	–	–	–	–	3 630,29 zł	2 268,93 zł	–
Fludarabina	–	4 748,30 zł	–	–	–	–	–
Cyklofosamid	–	478,49 zł	–	–	–	–	–
Metyloprednizolon	–	–	–	–	–	–	0,00 zł

a) Koszt 8 cykli rytuksymabu zgodnie z programem lekowym

W ramach analizy z uwzględnieniem RSS dla idelalizybu uwzględniono koszty leków oszacowane na podstawie danych o wielkości sprzedaży raportowanych przez NFZ za okres listopad 2015–październik 2016 [10] (Tabela 38, Tabela 39).

Koszt fludarabiny podawanej dożylnie wyznaczony na podstawie dostępnych danych sprzedażowych NFZ przewyższa koszt wyznaczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. Wynika to z obniżenia limitu finansowania, które nastąpiło w lipcu 2016 roku. W celu oszacowania rzeczywistego kosztu fludarabiny podawanej dożylnie, wyznaczono średni spadek procentowy rzeczywistego kosztu fludarabiny w stosunku do kosztu według obwieszczenia MZ na podstawie danych sprzedażowych za okres lipiec 2015–czerwiec 2016 [10] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 roku [57] (Tabela 36). Taki sam spadek procentowy zastosowano do limitu finansowania zawartego w aktualnym obwieszczeniu MZ uzyskując na jego podstawie prawdopodobny koszt realny fludarabiny.

Tabela 36.
Spadek procentowy rzeczywistego kosztu fludarabiny w stosunku do kosztu według obwieszczenia MZ

Substancja	EAN	Limit finansowania (Obwieszczenie MZ z dn. 25 kwietnia 2016)	Sprzedaż 07.2015-06.2016 (opak.)	Sprzedaż 07.2015-06.2016 (mg)	Kwota refundacji (07.2015-06.2016)	Koszt NFZ / mg wg obwieszczenia MZ	Koszt NFZ / mg wg DGL
Fludarabina	5909990082377	306,18 zł	6 518,14	325 907	1 703 136 zł	6,12 zł	5,23 zł
Średni spadek kosztu DGL w porównaniu z kosztem z obwieszczenia MZ							14,66%

W styczniu 2017 roku nastąpiło obniżenie limitu finansowania opakowań bendamustyny. W konsekwencji koszt bendamustyny wyznaczony na podstawie dostępnych danych sprzedażowych NFZ przewyższa koszt wyznaczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. W celu oszacowania rzeczywistego kosztu bendamustyny, wyznaczono średni spadek procentowy rzeczywistego kosztu bendamustyny w stosunku do kosztu według obwieszczenia MZ na podstawie danych sprzedażowych za okres listopad 2015–październik 2016 [10] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2016 [58]

(Tabela 37). Taki sam spadek procentowy zastosowano do limitu finansowania zawartego w aktualnym obwieszczeniu MZ uzyskując na jego podstawie prawdopodobny koszt realny bendamustyny.

Tabela 37.
Spadek procentowy rzeczywistego kosztu bendamustyny w stosunku do kosztu według obwieszczenia MZ

Substancja	EAN	Limit finansowania (Obwieszczenie MZ z dn. 25 października 2016)	Sprzedaż 11.2015-10.2016 (opak.)	Sprzedaż 11.2015-10.2016 (mg)	Kwota refundacji (11.2015-10.2016)	Koszt NFZ / mg wg Obw. MZ	Koszt NFZ / mg wg DGL
Bendamustyna	5909991198183	3 572,10 zł	410,8	205410,0	1 234 752 zł	7,14 zł	6,01 zł
Bendamustyna	5909991223267	708,75 zł	0,0	0,0	0 zł	5,67 zł	-
Bendamustyna	5909991223274	2 835,00 zł	0,0	0,0	0 zł	5,67 zł	-
Bendamustyna	5902020241492	850,50 zł	52,8	6603,8	16 851 zł	6,80 zł	2,55 zł
Bendamustyna	5902020241508	3 402,00 zł	39,0	19520,0	52 729 zł	6,80 zł	2,70 zł
Bendamustyna	5909991202439	892,46 zł	472,8	59102,5	324 016 zł	7,14 zł	5,48 zł
Bendamustyna	5909991202415	3 572,10 zł	577,5	288765,0	1 573 576 zł	7,14 zł	5,45 zł
Bendamustyna	5909991141141	170,10 zł	287,6	7188,8	28 083 zł	6,80 zł	3,91 zł
Bendamustyna	5909991141189	680,40 zł	356,5	35653,0	126 940 zł	6,80 zł	3,56 zł
Bendamustyna	5909991242039	822,15 zł	0,0	0,0	0 zł	6,58 zł	-
Bendamustyna	5909991242022	3 288,60 zł	0,0	0,0	0 zł	6,58 zł	-
Bendamustyna	5909991267292	0,00 zł	0,0	0,0	0 zł	0,00 zł	-
Bendamustyna	5909991267285	0,00 zł	0,0	0,0	0 zł	0,00 zł	-
Bendamustyna	5909990802210	893,03 zł	1964,8	245593,8	1 492 893 zł	7,14 zł	6,08 zł
Bendamustyna	5909990802234	3 572,10 zł	2305,4	1152705,0	6 996 195 zł	7,14 zł	6,07 zł
Średnia						7,13 zł	5,88 zł
Średni spadek kosztu DGL w porównaniu z kosztem z obwieszczenia MZ							17,62%

Tabela 38.
Średni ważony koszt analizowanych substancji/mg wg danych NFZ [10]

Substancja	Droga podania	Średni koszt NFZ/mg
Rytuksymab	P	10,01 zł
Bendamustyna	P	4,48 zł
Chlorambucyl	O	4,87 zł
Fludarabina	P	2,42 zł
	O	8,73 zł
Cyklofosfamid	P	0,06 zł
	O	0,03 zł
Metylprednizolon	P	0,00 zł

Tabela 39.

Średni koszt substancji w pełnych terapiach (6 cykli × 4 tygodnie) wg danych NFZ na osobę z perspektywy NFZ

Substancja	Terapia						
	IDL + RTX	FCR	BEND	BEND + RTX	CLB	CLB + RTX	HDMP + RTX
Rytuksymab	69 731,42 zł ^a	51 736,21 zł	–	51 736,21 zł	–	51 736,21 zł	51 736,21 zł
Bendamustyna	–	–	9 816,42 zł	8 834,78 zł	–	–	–
Chlorambucyl	–	–	–	–	3 485,65 zł	2 178,53 zł	–
Fludarabina	–	4 497,40 zł	–	–	–	–	–
Cyklofosfamid	–	462,47 zł	–	–	–	–	–
Metyloprednizolon	–	–	–	–	–	–	0,00 zł

a) Koszt 8 cykli rytuksymabu zgodnie z programem lekowym

Średni roczny koszt leczenia pacjenta idelalizybem z perspektywy NFZ wynosi 204 757,52 zł bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz 159 255,76 zł z uwzględnieniem RSS.

2.10.2. Koszt podania leków

Z uwagi na postać (tabletki powlekane) i częstotliwość podania (codziennie do momentu progresji choroby) preparatu Zydelig w analizie przyjęto, iż idelalizyb będzie wydawany chorym w ramach wizyt monitorujących leczenie i przyjmowany przez pacjenta samodzielnie w domu przez cały okres leczenia. Przy takim założeniu nie występują koszty podania z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent. Zgodnie z proponowanym programem lekowym dla idelalizybu, leczenie rytuksymabem należy kontynuować przez maksymalnie 8 cykli, lub w określonych przypadkach krócej – do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W analizie uwzględniono konserwatywnie 8 cykli podania rytuksymabu. Przyjęto, że jego podanie rozliczane ono będzie w ramach świadczenia: *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* — rytuksymab jest podawany we wlewie dożylnym, a dawki dobowe są przyjmowane w odstępach czasowych co 2 i 4 tygodnie (rozdział: 2.9.2).

Mając na uwadze powyższe, na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 100/2016/DGL [22] oszacowano koszt jednostkowego podania idelalizybu skojarzonego z rytuksymabem na poziomie 468,00 zł (Tabela 40).

Tabela 40.

Jednostkowy koszt hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu

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

Przyjęty schemat dawkowania bendamustyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z rytuksymabem (rozdział 2.9.2) wskazuje na to, że substancja ta jest podawana we wlewie dożylnym 1. i 2. dnia co 4

tygodnie (1 cykl = 4 tygodnie) — trwa on 30–60 minut pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych [49]. Ze względu na wiek pacjentów (mediana rozpoznania CLL wynosi około 70 lat wg Robak 2003 [59]) założono, że chorzy nie będą przychodzić w każdy dzień na wizytę w celu podania tego leku — na te dwa dni pozostaną w szpitalu i podania będą rozliczane w ramach świadczenia: *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie 1–3 dni*. Z uwagi na schemat dawkowania rytuksymabu w terapii BEND + RTX (przyjmuje się go w tym samym dniu co bendamustynę; rozdział: 2.9.2), podanie tej substancji będzie również rozliczane w ramach tego świadczenia.

W schemacie FCR fludarabina i cyklofosfamid są podawane przez 3 dni co 4 tygodnie, a rytuksymab przez 1 dzień cyklu. Analogicznie, jak w przypadku schematu bendamustyny + rytuksymab, przyjęto, że pacjenci leczeni FCR są hospitalizowani przez kolejne 3 dni w cyklu w ramach świadczenia: *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie 1–3 dni*.

Koszt jednostkowej hospitalizacji onkologicznej został oszacowany na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 75/2016/DGL i przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 41). [21]

Tabela 41.
Jednostkowy koszt hospitalizacji hematologicznej u dorosłych

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie 1-3 dzień	12	52,00 zł	624,00 zł

Postać chlorambucylu, refundowanego w ramach listy C WLR (chemioterapia) to tabletki powlekane — zgodnie z przyjętym schematem dawkowania (rozdział: 2.9.2), lek ten stosuje się w 1. i 15. dniu cyklu. Z uwagi na częstotliwość podawania oraz jego formę założono, że w przypadku monoterapii będzie on wydawany podczas wizyty ambulatoryjnej związanej z chemioterapią w dniach jego stosowania. Koszt jednostkowej porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią został oszacowany na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 75/2016/DGL [21] i przedstawiony w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Jednostkowy koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią

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

W przypadku terapii chlorambucylu skojarzonej z rytuksymabem (z uwagi na schemat dawkowania i drogę podania rytuksymabu; rozdział: 2.9.2) założono, że wlew dożylny tej substancji oraz podanie chlorambucylu w 1. dniu cyklu będzie rozliczane w ramach świadczenia: *hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A* wycenionego na 7 pkt wg zarządzenia Prezesa NFZ

nr 75/2016/DGL [21] (Tabela 43). W 15. dniu cyklu chlorambucyl podawany jest bez rytuksymabu, dlatego przyjęto, że w tym przypadku będzie wydawany podczas wizyty ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (Tabela 42).

Tabela 43.
Jednostkowy koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A

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

Rozważany w analizie metyloprednizolon w wysokich dawkach stosuje się w postaci do wstrzykiwań w pierwszych pięciu dniach każdego cyklu (rozdział: 2.9.2) — z uwagi na formę i częstotliwość podania leku, a także medianę wieku pacjenta u którego rozpoznano CLL założono, że chory będzie hospitalizowany hematologicznie w szpitalu przez te wszystkie dni w ramach świadczeń przedstawionych w tabeli poniżej (pierwsze trzy dni – świadczenie *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych – zakwaterowanie 1–3 dni*, kolejne dwa dni – świadczenie *Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych – zakwaterowanie >4 dni*; Tabela 44). Z uwagi na to, że schemat terapeutyczny zawierający ten kortykosteroid stosuje się w skojarzeniu z rytuksymabem podawanym we wlewie dożylnym w 1. dniu każdego cyklu przyjęto, że będzie on rozliczany w ramach tej samej hospitalizacji co metyloprednizolon w wysokich dawkach.

Tabela 44.
Jednostkowy koszt hospitalizacji hematologicznej [60]

Kod świadczenia	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych – zakwaterowanie 1–3 dni	12,00	52,00 PLN	624,00 PLN
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych – zakwaterowanie ≥4 dni	11,00	52,00 PLN	572,00 PLN

Liczbę dni hospitalizacji / wizyt pacjentów związanych z podaniem leku w terapiach w 6 cyklach trwających 4 tygodnie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszt podania leków na cykl

Terapia	Hospitalizacja	Wizyta ambulatoryjna
IDL + RTX	468,00 zł	-
FCR	1 872,00 zł	-
BEND	1 248,00 zł	-

Terapia	Hospitalizacja	Wizyta ambulatoryjna
BEND + RTX	1 248,00 zł	-
CLB	-	208,00 zł
CLB + RTX	364,00 zł	104,00 zł
HDMP + RTX	3 016,00 zł	-

2.10.3. Koszt badań genetycznych

W analizie uwzględniono również koszt wykonania badania genetycznego określającego obecność delekcji 17p i/lub mutacji TP53.

Liczebność populacji docelowej w scenariuszu istniejącym obejmuje pacjentów leczonych co najmniej II linią terapii standardowej. Co więcej, część z tych pacjentów będzie stosować kolejne linie leczenia w następnych latach horyzontu czasowego analizy. Brak jest danych pozwalających na określenie w którym momencie pacjenci z CLL stosujący terapię standardową mają wykonywane badanie genetyczne (wydaje się zasadnym przyjąć, że jest ono wykonywane tylko 1 raz u pacjenta, bez powtarzania go po kolejnych liniach leczenia). W analizie przyjęto założenie, iż następuje to po niepowodzeniu I linii leczenia. W związku z powyższym koszt wykonania badań genetycznych został naliczony pacjentom z populacji docelowej kwalifikującym się do II linii leczenia, zgodnie z odsetkiem z badania Rossi 2009. Ze względu na niepewność tego parametru, wpływ jego wartości na wyniki analizy został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 46.

Odsetek pacjentów leczonych terapią standardową w danym roku, u których wykonano badanie genetyczne

Wariant analizy	Odsetek pacjentów leczonych terapią standardową w danym roku, u których wykonano badanie genetyczne	Źródło
Wariant podstawowy	42%	Odsetek pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia (Rossi 2009 [14])
Wariant minimalny	33%	-20%
Wariant maksymalny	50%	+20%

Koszt badania genetycznego przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej [20] (Tabela 47).

Tabela 47.

Koszt badania genetycznego

Kategoria	Koszt
Badanie genetyczne	1 248,00 zł

W scenariuszu nowym koszt ten został naliczony wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie idelalizybem jako jeden z kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

2.10.4. Koszt monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego

Koszt kwalifikacji do programu lekowego zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla analizowanego leku [20] i przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 48) — przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych wydatków są również założeniami tej analizy.

Na koszt kwalifikacji do programu lekowego składa się wykonanie badania genetycznego oraz 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).

Tabela 48.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Kategoria	Koszt NFZ
Kwalifikacja do programu lekowego, w tym:	1 316,46 zł
Badanie genetyczne	1 248,00 zł
Pozostałe badania diagnostyczne	68,46 zł

Koszt roczny monitorowania terapii idelalizybem przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [20] (Tabela 49)

Tabela 49.
Koszt oceny skuteczności odpowiedzi

	Koszt roczny NFZ
Ocena skuteczności odpowiedzi	1 613,77 zł

W analizie uwzględniono również koszt oceny skuteczności chemioterapii — realizowana jest ona w trybie ambulatoryjnym lub jednodniowym, nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące, zgodnie z obowiązującymi, opartymi o aktualną wiedzę medyczną zasadami postępowania medycznego przy leczeniu nowotworów chemioterapią. Założono, że będzie ona wykonywana raz w miesiącu, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [20] Wycenę takiego świadczenia dokonano o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 91/2016/DGL [23] i przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Jednostkowy koszt oceny skuteczności chemioterapii

Kategoria	Kod świadczenia	Opis świadczenia	Liczba punktów	Wycena punktu	Koszt NFZ
Okresowa ocena skuteczności	5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5	52,00 zł	260,00 zł

Całkowity koszt oceny skuteczności chemioterapii w okresie trwania terapii standardowej (6 cykli x 4 tygodnie) przy założeniu 1 wizyty w miesiącu przedstawiono poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszt oceny skuteczności chemioterapii w okresie 6 cykli x 4 tygodnie przy założeniu 1 wizyty / miesiąc

Terapia	Koszt roczny NFZ
FCR	1 435,07 zł
BEND	1 435,07 zł
BEND + RTX	1 435,07 zł
CLB	1 435,07 zł
CLB + RTX	1 435,07 zł
HDMP + RTX	1 435,07 zł

2.10.5. Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla leku Zydelig – Sękwicz 2017 [20] (Tabela 52). Założenia przyjęte przy szacowaniu ów wydatków w AE są również założeniami tej analizy.

Tabela 52.
Jednostkowy koszt leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

Zdarzenie	NFZ	NFZ + pacjent
Biegunka	1 549,99 zł	1 549,99 zł
Gorączka	1 443,74 zł	1 443,74 zł
Infekcje	3 271,16 zł	3 271,16 zł
Zapalenie płuc	3 732,88 zł	3 732,88 zł
Duszności	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

Zdarzenie	NFZ	NFZ + pacjent
Podwyższony poziom ALT lub AST	3 473,04 zł	3 473,04 zł
Reakcje skórne	1 767,31 zł	1 767,31 zł

Częstotliwości zdarzeń niepożądanych wśród populacji docelowej stosującej idelalizyb oraz komparatory przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [20] (Tabela 53, Tabela 54).

Częstość działań niepożądanych dla komparatorów została uśredniona zgodnie z rozkładem częstości stosowanych terapii wśród pacjentów w ≥II linii leczenia przedstawionym w rozdziale 2.9.1 (Tabela 54).

Tabela 53.
Częstotliwości zdarzeń niepożądanych dla IDL+RTX

Działania niepożądane	IDL + RTX
Biegunka	16,4%
Gorączka	6,4%
Infekcje	0,0%
Zapalenie płuc	12,7%
Duszności	6,4%
Anemia	8,2%
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	0,0%
Leukopenia	0,0%
Limfopenia	0,0%
Trombocytopenia	13,6%
Neutropenia	40,9%
Podwyższony poziom ALT lub AST	6,4%
Reakcje skórne	2,7%

Tabela 54.
Częstotliwości zdarzeń niepożądanych dla komparatorów

Działanie niepożądane	BEND	BEND + RTX	CLB	CLB + RTX	FCR	HDMP + RTX	Średnia częstość AE ^a
Biegunka	0,0%	0,0%	1,1%	1,0%	0,0%	0,0%	0,2%
Gorączka	14,9%	14,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,5%
Infekcje	4,6%	4,6%	9,6%	0,0%	22,8%	0,0%	4,1%
Zapalenie płuc	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,5%	7,1%	1,5%
Duszności	13,9%	13,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%
Anemia	26,4%	26,4%	13,6%	19,0%	8,1%	0,0%	8,5%
Autoimmunologiczna anemia hemolityczna	29,6%	29,6%	2,1%	0,0%	2,1%	0,0%	7,8%

Działanie niepożądane	BEND	BEND + RTX	CLB	CLB + RTX	FCR	HDMP + RTX	Średnia częstość AE ^a
Leukopenia	16,7%	16,7%	3,1%	23,0%	24,0%	0,0%	1,2%
Limfopenia	5,7%	5,7%	0,0%	41,0%	0,0%	0,0%	7,9%
Trombocytopenia	4,8%	4,8%	12,3%	18,0%	8,7%	14,3%	19,7%
Neutropenia	0,0%	0,0%	17,7%	41,0%	35,0%	27,6%	17,6%
Podwyższony poziom ALT lub AST	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	15,3%
Reakcje skórne	0,7%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,7%
Rozkład terapii	4%	53%	16%	6%	16%	5%	–

a) średnia ważona rozkładem terapii

Na podstawie powyższych danych, oszacowano średni jednostkowy koszt leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent, stosujący terapię idelalizybem skojarzoną z rytuksymabem oraz pozostałe schematy (Tabela 55).

Tabela 55.
Średni jednostkowy koszt leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi

Terapia	Jednostkowy koszt NFZ	Jednostkowy koszt NFZ + pacjent
IDL + RTX	3 412,13 zł	3 663,81 zł
Komparatory	2 492,31 zł	2 567,64 zł

W przypadku pacjentów leczonych standardowo po niepowodzeniu terapii idelalizybem (pacjenci w \geq III linii leczenia) nie przeprowadzono alternatywnego uśrednienia kosztów działań niepożądanych odpowiednim rozkładem terapii wśród pacjentów w \geq III linii leczenia. Przyjęto, że średni koszt leczenia działań niepożądanych u tych pacjentów będzie taki sam jak w przypadku pacjentów w \geq II linii leczenia. Ze względu na relatywnie małe koszty leczenia działań niepożądanych w porównaniu z kosztem interwencji oraz niewielką liczbę pacjentów leczonych standardowo po niepowodzeniu idelalizybu uproszczenie takie ma marginalny wpływ na wyniki analizy.

2.10.6. Koszt antybiotykoterapii

W ramach uzupełnienia analizy dokonanej w dniu 21 lipca 2017 roku w ramach analizy wrażliwości uwzględniono 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 [19] 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. Szczegóły dotyczące sposobu oszacowania i uwzględnione wartości kosztu antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX przedstawiono w analizie ekonomicznej. Uzyskane wartości uwzględniono w obliczeniach jako koszt dobowy antybiotykoterapii stosowanej u pacjentów leczonych IDL+RTX do momentu stwierdzenia progresji choroby.

Tabela 56.
Koszty antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX uwzględnione w analizie wrażliwości

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

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

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: liczebność populacji docelowej,
- wariant B: odsetek pacjentów w II linii leczenia,
- wariant C: rozkład terapii stosowanych wśród populacji docelowej,
- wariant D: odsetek pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, którym naliczono koszt badania genetycznego,
- wariant E: wskaźniki względnej intensywności dawki (RDI),
- wariant F: krzywe PFS i OS dla IDL+RTX,
- wariant G: koszt antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Rozdz. A.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu istniejącym jest stała i wynosi 588 osób w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Liczebność populacji docelowej, która rozpocznie leczenie idelalizybem w przypadku jego refundacji jest równa: 294, 416, 245 odpowiednio w kolejnych latach okresu 2017–2019. Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu nowym wynosi 588 osób w 2017 roku, 708 osób w 2018 roku oraz 831 osób w 2019 roku, w tym liczebność pacjentów leczonych idelalizybem wynosi 294 w 2017 roku, 683 w 2018 roku oraz 716 osób w 2019 roku.

Szczegółowe dane na temat liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Liczebność populacji docelowej

Schemat	Liczba pacjentów leczonych		
	2017	2018	2019
Scenariusz istniejący			
IDL + RTX	0	0	0
FCR	94	94	94
BEND	25	25	25
BEND + RTX	311	311	311
CLB	92	92	92
CLB + RTX	35	35	35
HDMP + RTX	30	30	30
Razem	588	588	588
Scenariusz nowy			
IDL + RTX	294	683	716
<i>w tym rozpoczynających IDL + RTX</i>	294	416	245
FCR	47	3	13
BEND	13	0	0
BEND + RTX	156	14	63
CLB	46	5	25
CLB + RTX	18	1	6
HDMP + RTX	15	2	8
Razem	588	708	831

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.2.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie poniesie kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Zydelig w populacji docelowej analizy. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około 35,17 mln zł w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Tabela 58.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący, RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	28,22 mln zł	28,22 mln zł	28,22 mln zł
Idelalizyb	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Rytuksymab	24,35 mln zł	24,35 mln zł	24,35 mln zł
Bendamustyna	3,00 mln zł	3,00 mln zł	3,00 mln zł
Chlorambucyl	0,40 mln zł	0,40 mln zł	0,40 mln zł
Fludarabina	0,42 mln zł	0,42 mln zł	0,42 mln zł
Cyklofosfamid	0,04 mln zł	0,04 mln zł	0,04 mln zł
Metylprednizolon	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe koszty	6,95 mln zł	6,95 mln zł	6,95 mln zł
Monitorowanie leczenia w programie	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty badań genetycznych - komparatory	0,31 mln zł	0,31 mln zł	0,31 mln zł
Działania niepożądane	1,47 mln zł	1,47 mln zł	1,47 mln zł
Podanie leków	4,34 mln zł	4,34 mln zł	4,34 mln zł
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	0,84 mln zł	0,84 mln zł	0,84 mln zł
Razem	35,17 mln zł	35,17 mln zł	35,17 mln zł

3.2.1.2. Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące realne koszty leków, koszty ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około 35,21 mln zł w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Tabela 59.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący, RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	28,22 mln zł	28,22 mln zł	28,22 mln zł
Idelalizyb	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Rytuksymab	24,35 mln zł	24,35 mln zł	24,35 mln zł
Bendamustyna	3,00 mln zł	3,00 mln zł	3,00 mln zł
Chlorambucyl	0,40 mln zł	0,40 mln zł	0,40 mln zł
Fludarabina	0,42 mln zł	0,42 mln zł	0,42 mln zł
Cyklofosfamid	0,04 mln zł	0,04 mln zł	0,04 mln zł
Metylprednizolon	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe koszty	7,00 mln zł	7,00 mln zł	7,00 mln zł
Monitorowanie leczenia w programie	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty badań genetycznych - komparatory	0,31 mln zł	0,31 mln zł	0,31 mln zł
Działania niepożądane	1,51 mln zł	1,51 mln zł	1,51 mln zł
Podanie leków	4,34 mln zł	4,34 mln zł	4,34 mln zł
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	0,84 mln zł	0,84 mln zł	0,84 mln zł
Razem	35,21 mln zł	35,21 mln zł	35,21 mln zł

3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.2.2.1. Wydatki płatnika publicznego

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie poniesie kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Zydelig w populacji docelowej analizy. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu

lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około 42,74 mln zł w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Tabela 60.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący, bez RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	35,78 mln zł	35,78 mln zł	35,78 mln zł
Idelalizyb	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Rytuksymab	31,24 mln zł	31,24 mln zł	31,24 mln zł
Bendamustyna	3,64 mln zł	3,64 mln zł	3,64 mln zł
Chlorambucyl	0,42 mln zł	0,42 mln zł	0,42 mln zł
Fludarabina	0,45 mln zł	0,45 mln zł	0,45 mln zł
Cyklofosfamid	0,05 mln zł	0,05 mln zł	0,05 mln zł
Metylprednizolon	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe koszty	6,95 mln zł	6,95 mln zł	6,95 mln zł
Monitorowanie leczenia w programie	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty badań genetycznych - komparatory	0,31 mln zł	0,31 mln zł	0,31 mln zł
Działania niepożądane	1,47 mln zł	1,47 mln zł	1,47 mln zł
Podanie leków	4,34 mln zł	4,34 mln zł	4,34 mln zł
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	0,84 mln zł	0,84 mln zł	0,84 mln zł
Razem	42,74 mln zł	42,74 mln zł	42,74 mln zł

3.2.2.2. Wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów

W scenariuszu istniejącym całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej wg obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków wg obwieszczenia MZ, koszty ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około 42,78 mln zł w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Tabela 61.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący, bez RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	35,78 mln zł	35,78 mln zł	35,78 mln zł
Idelalizyb	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Rytuksymab	31,24 mln zł	31,24 mln zł	31,24 mln zł
Bendamustyna	3,64 mln zł	3,64 mln zł	3,64 mln zł
Chlorambucyl	0,42 mln zł	0,42 mln zł	0,42 mln zł
Fludarabina	0,45 mln zł	0,45 mln zł	0,45 mln zł
Cyklofosfamid	0,05 mln zł	0,05 mln zł	0,05 mln zł
Metylprednizolon	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Pozostałe koszty	7,00 mln zł	7,00 mln zł	7,00 mln zł
Monitorowanie leczenia w programie	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Koszty badań genetycznych - komparatory	0,31 mln zł	0,31 mln zł	0,31 mln zł
Działania niepożądane	1,51 mln zł	1,51 mln zł	1,51 mln zł
Podanie leków	4,34 mln zł	4,34 mln zł	4,34 mln zł
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	0,84 mln zł	0,84 mln zł	0,84 mln zł
Razem	42,78 mln zł	42,78 mln zł	42,78 mln zł

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.3.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 62).

Tabela 62.
Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metylprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	████████	████████	████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.3.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 63).

Tabela 63.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metyloprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	████████	████████	████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.3.1. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.3.1.1. Wydatki płatnika publicznego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 62).

Tabela 64.
Wydatki płatnika publicznego –scenariusz nowy, bez RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metylprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badania genetyczne)	████████	████████	████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.3.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 63).

Tabela 65.
Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, bez RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metylprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	████████	████████	████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.4. Wydatki inkrementalne

3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.4.1.1. Wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około ██████████ w roku 2017 oraz około ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 66).

Tabela 66.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metylprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	████████	████████	████████

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.4.1.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około ██████████ w roku 2017 oraz około ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 67)

Tabela 67.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metylprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	████████	████████	████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS)

3.4.2.1. Wydatki płatnika publicznego

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosły około ██████████ w roku 2017 oraz około ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 66).

Tabela 68.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, bez RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	██████████	██████████	██████████
Idelalizyb	██████████	██████████	██████████
Rytuksymab	██████████	██████████	██████████
Bendamustyna	██████████	██████████	██████████
Chlorambucyl	██████████	██████████	██████████
Fludarabina	██████████	██████████	██████████
Cyklofosfamid	██████████	██████████	██████████
Metyloprednizolon	██████████	██████████	██████████
Pozostałe koszty	██████████	██████████	██████████
Monitorowanie leczenia w programie	██████████	██████████	██████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	██████████	██████████	██████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	██████████	██████████	██████████
Działania niepożądane	██████████	██████████	██████████
Podanie leków	██████████	██████████	██████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	██████████	██████████	██████████
Razem	██████████	██████████	██████████

3.4.2.2. Wydatki płatnika publicznego i pacjentów

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosły około ██████████ w roku 2017 oraz około ██████████ w roku 2018 i ██████████ w roku 2019 (Tabela 67).

Tabela 69.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS

Kategoria	Rok		
	2017	2018	2019
Leki	████████	████████	████████
Idelalizyb	████████	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████	████████
Bendamustyna	████████	████████	████████
Chlorambucyl	████████	████████	████████
Fludarabina	████████	████████	████████
Cyklofosfamid	████████	████████	████████
Metylprednizolon	████████	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████	████████
Monitorowanie leczenia w programie	████████	████████	████████
Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	████████	████████	████████
Koszty badań genetycznych - komparatory	████████	████████	████████
Działania niepożądane	████████	████████	████████
Podanie leków	████████	████████	████████
Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	████████	████████	████████
Razem	████████	████████	████████

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Idelalizyb będzie podawany przez cały okres leczenia tą substancją w trybie:

- hospitalizacji jednego dnia związanej z wykonywaniem programu lekowego — w przypadku stosowania Zydeligu w skojarzeniu z rytuksymabem w tej samej dobie (przez pierwszych 8 cykli terapii),
- w domu pacjenta — podczas przyjmowania go w monoterapii, z racji formy podania substancji (tabletki powlekane) i częstotliwości jego przyjmowania (w analizie: codziennie do momentu progresji choroby).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania idelalizybu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię leczenia CLL. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie tej choroby będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Zydelig.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

W tabeli poniżej przedstawiona została ocena poszczególnych aspektów z zakresu etycznych i społecznych konsekwencji finansowania idelalizybu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 70.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu idelalizybu ze środków publicznych

Aspekt	Ocena
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń
Zaspakajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Refundacja idelalizybu będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości

Aspekt	Ocena
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	kontrola przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji zostały wyczerpane.
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych w leczeniu pacjentów z CLL.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych.	Zbliżona do obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie idelalizybu	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu idelalizybu	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod.

5. PODSUMOWANIE

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (przy uwzględnieniu współpłacenia za leki) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zydelig® (idelalizyb) w dawce 100 mg i 150 mg w opakowaniach zawierających 60 tabletek powlekanych w ramach programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych) obejmującego leczenie dorosłych osób z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53) z niepowodzeniem przynajmniej jednej linii terapii.

Metodyka

W ramach analizy oszacowano liczebność populacji docelowej, którą stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową uprzednio leczeni przynajmniej jedną linią terapii, u których stwierdzono obecność delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji TP53 — w tym celu wykorzystano dane Narodowego Funduszu Zdrowia, Krajowego Rejestru Nowotworów oraz informacje z odnalezionych publikacji.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym w dwóch scenariuszach:

- istniejącym, w którym założono, że refundacja leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowym, w którym uwzględniono możliwość leczenia populacji docelowej idelalizybem skojarzonym z rytuksymabem w ramach nowego programu lekowego, zakładając finansowanie idelalizybu od 1 lipca 2017 roku.

Założono maksymalne możliwe rozpowszechnienie idelalizybu – tj. przyjęto że wszystkie osoby spełniające kryteria kwalifikacji do programu w danym okresie uwzględnionego horyzontu czasowego zostaną do niego włączone. W przypadku progresji choroby, pacjenci ci wrócą na terapie stosowane przed włączeniem do programu (bendamustyna+/-rytuksymab, chlorambucyl+/-rytuksymab, fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu+rytuksymab).

Wyniki analizy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w postaci wydatków poniesionych na:

- leki,
- podanie leków,
- monitorowanie terapii w programie lekowym,
- kwalifikację do programu lekowego,
- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- ocenę skuteczności chemioterapii,

- badania genetyczne.

Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

Wyniki

Populacja docelowa

Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu istniejącym jest stała i wynosi 588 osób w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Liczebność populacji docelowej, która rozpocznie leczenie idelalizybem w przypadku jego refundacji jest równa: 294, 416, 245 odpowiednio w kolejnych latach okresu 2017–2019. Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu nowym wynosi 588 osób w 2017 roku, 708 osób w 2018 roku oraz 831 osób w 2019 roku, w tym liczebność pacjentów leczonych idelalizybem wynosi 294 w 2017 roku, 683 w 2018 roku oraz 716 osób w 2019 roku.

Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym płatnik publiczny nie poniesie kosztów związanych ze stosowaniem preparatu Zydelig® w populacji docelowej analizy. Całkowite wydatki związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej według obecnie obowiązujących zasad (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) przy uwzględnieniu kosztów leków zgodnych z danymi sprzedażowymi NFZ wyniosą około 35,17 mln zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 35,21 mln zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Całkowite wydatki związane z finansowaniem leczenia populacji docelowej w scenariuszu istniejącym (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) przy uwzględnieniu kosztów leków zgodnych z obwieszczeniem MZ wyniosą około 42,74 mln zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 42,78 mln zł z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego.

Scenariusz nowy

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig® ze środków publicznych, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ██████████ w 2017 roku, około ██████████ w 2018 roku i około ██████████ w 2019 roku. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii w analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania

genetyczne) wyniosą około 64,25 mln zł w 2017 roku, 145,79 mln zł w roku 2018 i 144,40 mln zł w roku 2019. Całkowite wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w 2017 roku, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Zydelig® ze środków publicznych, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około [REDACTED] w 2017 roku, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem terapii w analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia zdarzeń niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii, badania genetyczne) wyniosą około [REDACTED] w 2017 roku, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w 2017 roku, [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019

Wydatki inkrementalne

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie populacji docelowej przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019. Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów poniesione na leczenie populacji docelowej wyniosą około [REDACTED] w roku 2017 oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019.

6. WNIOSKI

Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową obciążeni analizowanymi aberracjami genetycznymi (del17p i/lub mTP53) stanowią podgrupę osób o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych — populacja ta potrzebuje dostępu do nowych metod leczenia, skuteczniejszych niż standardowe terapie wykorzystywane obecnie w leczeniu CLL. Preparatem, który pozwoli zwiększyć odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oraz przyczyni się do wydłużenia ich przeżycia całkowitego, jest idelalizyb stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem. W przypadku jego wprowadzenia na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać ten produkt jako lek „nowej szansy” i z pewnością w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji na terapię tym preparatem, szczególnie że uprzednie leczenie dostępnymi opcjami terapeutycznymi nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych.

Pacjenci, u których występują rzadkie stany chorobowe, powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia, jak inni chorzy, tymczasem obecnie osoby z CLL z del 17p i/lub mTP53 z niepowodzeniem co najmniej jednej linii stosują terapie, które nie przynoszą oczekiwanych efektów klinicznych. Choć inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków ponoszonych przez NFZ z tytułu wprowadzenia na rynek leków refundowanych preparatu Zydelig®, to korzyści, jakie niesie za sobą jego finansowanie są znaczące, a nowy lek daje pacjentom z CLL z rzadkimi obciążeniami genetycznymi możliwość dodatkowej opcji leczenia.

7. OGRANICZENIA

- Ze względu na brak polskich danych dotyczących rozkładu pacjentów z CLL ze względu na stosowaną linię leczenia standardowego, odsetek pacjentów w co najmniej II linii terapii wśród pacjentów leczonych z CLL zaczerpnięto z badania zagranicznego Rossi 2009.
- W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono jedynie publikacje określające częstości występowania delecji 17p w populacji polskich pacjentów, nie odnaleziono natomiast żadnych polskich danych dotyczących odsetka pacjentów z obecnością mutacji TP53. Dlatego na podstawie zagranicznych danych z badania Gonzalez 2011 wyznaczono mnożnik pozwalający przeskalować polskie dane na temat częstości delecji 17p wśród pacjentów leczonych z CLL do odsetka pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.
- Ze względu na sposób raportowania danych przez NFZ, nie jest możliwe określenie jaka część pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a jaka kontynuuje terapię rozpoczętą w roku poprzednim. W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie standardowe w danym roku kalendarzowym w co najmniej II linii. Brak jest danych pozwalających na określenie w którym momencie pacjenci z CLL stosujący terapię standardową mają wykonywane badanie genetyczne. W analizie przyjęto założenie, iż następuje to po niepowodzeniu I linii leczenia, tj. pacjentom z populacji docelowej kwalifikującym się do II linii leczenia został naliczony koszt wykonania badań genetycznych zgodnie z odsetkiem z badania Rossi 2009. Ze względu na niepewność tego parametru, wpływ jego wartości na wyniki analizy został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.
- Wybór optymalnego schematu leczenia CLL jest utrudniony ze względu na dużą różnorodność cech pacjentów — dobiera się go w zależności od ich wieku, chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych i przeciwwskazań do terapii, uwzględniając skuteczność i toksyczność dostępnych opcji terapeutycznych i w sposób precyzyjny nie można oszacować rozpowszechnienia terapii wśród populacji docelowej. W związku z tym w wariancie podstawowym przyjęto rozkład na podstawie tych danych IMS, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru przyjmując w kolejnych wariantach udziały 100% danej terapii i 0% pozostałe schematy.
- Ograniczenia, które pojawiły się w analizie ekonomicznej [20] w związku z szacowaniem średniej masy i powierzchni ciała pacjenta z populacji docelowej oraz kosztów leczenia działań niepożądanych są również ograniczeniami tej analizy.

8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnych płatnika publicznego oraz pacjenta (NFZ + pacjent) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zydelig (idelalazyb) w dawce 100 mg i 150 mg w opakowaniach zawierających 60 tabletek powlekanych w ramach programu lekowego (część B wykazu leków refundowanych) obejmującego leczenie dorosłych osób z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 z niepowodzeniem przynajmniej jednej linii terapii.

Według informacji zawartej w AWA Ibrutynib [13], liczba wszystkich osób z CLL w danym roku, które otrzymały co najmniej jedną linię terapii w latach 2012, 2013, 2014 i 2015 to odpowiednio 3 251, 3 258, 3 382 i 3 342. Raportowane dane wskazują na znikomy średni roczny wzrost liczby leczonych pacjentów z CLL (<1%), dlatego w niniejszej analizie przyjęto, że liczba leczonych pacjentów z CLL jest stała i równa średniej z wartości raportowanych przez NFZ dla lat 2012–2015 (3 308 pacjentów). Liczbę tą wykorzystano jako wyjściową wartość oszacowania populacji docelowej analizy, do której zastosowano odnalezione dane dotyczące odsetka pacjentów dorosłych, odsetka pacjentów z CLL otrzymujących \geq II linię, odsetka pacjentów, u których przeprowadzono testy genetyczne oraz odsetka pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53.

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK [6], odsetek osób z CLL z del17p sięga 30%, natomiast odsetek osób z mutacją TP53: 10% — w opornej postaci choroby. Zbieżna wartość została przedstawiona w badaniu odnalezionym w drodze systematycznego przeszukania baz informacji medycznych – Hus 2013 [16] — odsetek chorych z del17p w II linii leczenia jest równy 29%. Ze względu na to, że mutację TP53 mogą mieć zarówno osoby z del17p, jak i bez tej aberracji, podjęta została próba oszacowania odsetka osób z del17p i/lub mTP53 w \geq II linii leczenia wskazuje. Uzyskana w obliczeniach wartość tego odsetka wynosi 40% i jest zgodna z górnym oszacowaniem – 40%, przedstawionym w wytycznych PTOK — daje to podstawę do wykorzystania jej w dalszych krokach analizy.

Zgodnie z charakterystyką danych NFZ wskazującą na stabilność liczby pacjentów leczonych z CLL w Polsce (rozdz. 2.7.1) przyjęto, że liczebność populacji docelowej jest stała w horyzoncie czasowym analizy. W scenariuszu istniejącym niniejszej analizy założono, że 100% spośród wyznaczonej liczby pacjentów populacji docelowej będzie stosować leczenie standardowe oparte na chemioterapii w danym roku horyzontu czasowego.

Ze względu na sposób raportowania danych przez NFZ, nie jest możliwe określenie jaka część pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a jaka kontynuuje terapię rozpoczętą w roku poprzednim. W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej stanowi liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie standardowe w danym roku kalendarzowym w co najmniej II linii. Ponadto założono, że dany pacjent może rozpocząć tylko jedną linię leczenia w danym roku kalendarzowym, a w przypadku konieczności wdrożenia kolejnej linii terapii, rozpoczyna ją w roku następnym.

W scenariuszu nowym przyjęto, że 100% pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego rozpocznie leczenie idelalizybem. Ze względu na krótki czas leczenia terapią standardową wynoszący 6 cykli (po 28 dni każdy) oraz przyjęte rozpowszechnienie idelalizybu wynoszące 100% wśród pacjentów rozpoczynających terapię, w analizie przyjęto, że po upływie roku od rozpoczęcia finansowania preparatu Zydelig, w populacji pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia idelalizybem nie będzie już chorych po niepowodzeniu II lub wyższej linii leczenia. Od połowy roku 2018 kryteria kwalifikacji będą spełniać jedynie pacjenci nowi w populacji docelowej, tj. pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego.

Cyklofosamid, rytuksymab, bendamustyna, chlorambucyl, metyloprednizolon są finansowane w wielu jednostkach chorobowych, a dostępna sprzedaż NFZ przedstawia sumaryczną liczbę sprzedanych opakowań danego leku, bez rozbicia na wskazania refundacyjne. Rozpowszechnienie terapii stosowanych wśród pacjentów z CLL odnaleziono w publikacji Robak 2014 [18], które przedstawia dane IMS (Oncology Analyzer MAT December 2012) pochodzące z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) — dotyczą one rozkładu stosowanych terapii w 1, 2 i ≥ 3 linii leczenia. De facto, wybór optymalnego schematu leczenia CLL jest utrudniony ze względu na dużą różnorodność cech pacjentów — dobiera się go w zależności od ich wieku, chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych i przeciwwskazań do terapii, uwzględniając skuteczność i toksyczność dostępnych opcji terapeutycznych i w sposób precyzyjny nie można oszacować rozpowszechnienie terapii wśród populacji docelowej. W związku z tym w wariancie podstawowym przyjęto rozkład na podstawie tych danych IMS, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru przyjmując w kolejnych wariantach udziały: 100% danej terapii i 0% pozostałe schematy.

Chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, obciążeni analizowanymi aberracjami genetycznymi (del17p i/lub mTP53) stanowią podgrupę osób o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych — populacja ta potrzebuje dostępu do nowych metod leczenia, skuteczniejszych niż standardowe terapie wykorzystywane obecnie w leczeniu CLL. W przypadku wprowadzenia idelalizybu na wykaz leków refundowanych w ramach programu lekowego, lekarze będą postrzegać ten produkt jako lek „nowej szansy” i z pewnością w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji na terapię tym preparatem, szczególnie że uprzednie leczenie nie przyniosło oczekiwanych korzyści klinicznych. W scenariuszu nowym analizy założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia idelalizybem w danym okresie horyzontu czasowego zostaną włączeni do programu lekowego — pod kątem wydatków NFZ, jest to założenie konserwatywne z racji wyższego kosztu terapii idelalizybem niż pozostałymi preparatami.

Pomimo tego, że idelalizyb przedłuży czas wolny od progresji choroby oraz zwiększy całkowite przeżycie pacjentów, to jednak nie u wszystkich chorych może przynieść w takim samym stopniu oczekiwane korzyści terapeutyczne. W przypadku nawrotów wśród pacjentów stosujących Zydelig, lekarze mogą ostatecznie przerwać leczenie nakierowane na powstrzymanie progresji choroby skoro pacjent stosował lek o najwyższej skuteczności, z drugiej strony mogą nadal kierować swoich pacjentów na pozostałe schematy w celu przedłużenia ich PFS oraz OS, nie pozostawiając ich bez

żadnej opcji terapeutycznej — przyjęcie tego ostatniego wariantu w analizie pozwala naliczyć maksymalne koszty leków w scenariuszu z wprowadzeniem preparatu Zydelig do refundacji.

Nie odnaleziono informacji na temat tego czy w momencie progresji choroby pacjenci od razu podejmują leczenie — być może istnieje jakiś odstęp czasowy celem obserwacji stanu pacjenta, możliwe też, że lekarz nie kieruje chorego już na żadną terapię. W scenariuszu nowym przyjęto, że w przypadku progresji wszyscy pacjenci podejmują leczenie w następnym roku kalendarzowym zgodnie z uwzględnionymi krzywymi PFS.

Z uwagi na zapis Charakterystyki Produktu Leczniczego Zydelig [11], leczenie idelalizybem należy przerwać u pacjentów z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) poniżej 500 na mm³, następnie ANC należy monitorować co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania ANC ≥ 500 na mm³, kiedy można ponownie rozpocząć leczenie w dawce 100 mg dwa razy na dobę. Przerwanie terapii powinno nastąpić również w przypadku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych tj. zwiększenia aktywności aminotransferaz, biegunki, zapalenia płuc lub wysypki, a następnie po złagodzeniu objawów należy obniżyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę.

■ Założono, że pacjent będzie stosował Zydelig w dawce 150 mg lub 100 mg dwa razy na dobę do momentu progresji choroby. Zastosowano również wskaźniki względnej intensywności dawki dla interwencji ocenianej oraz komparatorów.

Podsumowując, pacjenci z rzadkimi stanami chorobowymi powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni chorzy, natomiast aktualnie osoby z CLL z del 17p i/lub mTP53 z niepowodzeniem co najmniej jednej linii stosują terapie, które nie przynoszą oczekiwanych efektów klinicznych. Choć inkrementalne wyniki analizy wpływu na budżet wskazują znaczny wzrost wydatków ponoszonych przez NFZ z tytułu wprowadzenia na rynek leków refundowanych Zydelig, to korzyści jakie niesie za sobą finansowanie nowego preparatu są znaczące, a nowy lek daje pacjentom z CLL z rzadkimi obciążeniami genetycznymi możliwość dodatkowej opcji leczenia.

9. BIBLIOGRAFIA

1. 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>.
2. WHO. ICD-10-CM Version 2015. Diagnosis Codes C9: Lymphoid leukemia. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C81-C96>.
3. 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_).
4. American Cancer Society. Signs and symptoms of chronic lymphocytic leukemia. Dostęp: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia--chronic-lymphocytic-signs-symptoms>.
5. ██████████ (2017) Analiza problemu decyzyjnego. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. HTA Consulting 2017.
6. Warzocha K. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
7. Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczki. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/>.
8. Centralny Rejestr Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej. Zachorowalność na białaczki w Polsce. Dostęp: http://www.szpik.info/index.php?option=com_content&task=view&id=72.
9. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.
10. IkarPro. Dostęp: www.ikarpro.pl.
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zydelig.
12. Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r. | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-28-grudnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2017-r/> (25.1.2017).
13. 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_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf.
14. 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.
15. 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):
16. 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, Kyrzczak-Krzemien S, Poplaska 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.
17. 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>.
18. Robak T. (2014) Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. Dostęp: <http://www.termidia.pl/pobierz/7256e7c09b2c7014f51416e5ab9a25c3/>.
19. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, i in. (2014) Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 370(11):997–1007.
20. ██████████ (2017) Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. HTA Consulting 2017.

21. Zarządzenie Nr 75/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 lipca 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-752016dgl,6519.html> (26.1.2017).
22. Zarządzenie Nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 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/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (6.2.2017).
23. Zarządzenie Nr 91/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-912016dgl,6526.html> (26.1.2017).
24. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). AOTMiT 2016.
25. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
26. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (24.1.2017).
27. Główna Bibliotek Lekarska. Dostęp: <http://gbl.home.pl/cgi-bin/gblbase.pl/pblb09> (24.1.2017).
28. Bojarska-Junak A, Hus I, Olszewska-Bożek K, Chocholska S, Wąsik-Szczepanek E, Tomczak W, Miłczak J, Dmoszyńska A, Roliński J. (2012) Analysis of ex vivo Apoptosis of B and T cells from Peripheral Blood and Bone Marrow of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Acta Haematologica Polonica* 43(4):336–341.
29. Bojarska-Junak A, Hus I, Chocholska S, Tomczak W, Woś J, Czubak P, Putowski L, Roliński J. (2014) CD1d expression is higher in chronic lymphocytic leukemia patients with unfavorable prognosis. *Leuk. Res.* 38(4):435–442.
30. Dziaczkowska-Suszek J, Krawczyk-Kulis M, Bartkowska-Chrobok A, Kyrz-Krzemien S. (2013) Znaczenie badania czynników prognostycznych przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Postępy Nauk Medycznych* 26(3):248–254.
31. Dietzienia J, Wróbel T, Mazur G, Wołowiec D, Butrym A, Sefanko E, Kuliczkowski K. (2011) Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. *Acta Haematologica Polonica* 42(2):251–255.
32. Giannopoulos K, Schmitt M, Kowal M, Własiuk P, Bojarska-Junak A, Roliński J, Dmoszyńska A. (2008) The significance of soluble HLA-G plasma levels as well as messenger HLA-G for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leukemia Research* 32(12):1815–1819.
33. Hus I, Bojarska-Junak A, Chocholska S, Tomczak W, Woś J, Dmoszyńska A, Roliński J. (2013) Th17/IL-17A Might Play a Protective Role in Chronic Lymphocytic Leukemia Immunity. *PLoS ONE* 8(11):e78091.
34. Jamrozik K, Szemraj Z, Grzybowska-Izydorczyk O, Szemraj J, Bieniasz M, Cebula B, Giannopoulos K, Balcerczak E, Jesionek-Kupnicka D, Kowal M, Kostyra A, Calbecka M, Wawrzyniak E, Mirowski M, Kordek R, i in. (2009) CD38 Gene Polymorphisms Contribute to Genetic Susceptibility to B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Evidence from Two Case-Control Studies in Polish Caucasians. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(3):945–953.
35. Kołkowska A, Wawrzyniak E, Blonski JZ, Robak T, Korycka-Wołowiec A. (2010) Ocena przydatności cytogenetyki klasycznej z użyciem oligonukleotydu CpG (DSP30) do wykrywania aberracji chromosomowych o znaczeniu prognostycznym u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową - wyniki wstępne. *Acta Haematologica Polonica* 41(1):45–55.
36. Lech-Maranda E, Młynarski W, Grzybowska-Izydorczyk O, Borowiec M, Pastorczak A, Cebula-Obrzut B, Klimkiewicz-Wojciechowska G, Wcisło M, Majewski M, Kołkowska A, Robak T, Warzocha K. (2013) Polymorphisms of TNF and IL-10 genes and clinical outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 52(3):287–296.
37. Lech-Maranda E, Grzybowska-Izydorczyk O, Wyka K, Młynarski W, Borowiec M, Antosik K, Cebula-Obrzut B, Makuch-Lasica H, Nowak G, Klimkiewicz-Wojciechowska G, Wawrzyniak E, Bilinski P, Robak T, Warzocha K. (2012) Serum Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-10 Levels as Markers to Predict Outcome of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in Different Risk Groups Defined by the IGHV Mutation Status. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 60(6):477–486.
38. Rusak M, Eljaszewicz A, Bołkun Ł, Łuksza E, Łapuć I, Piszcz J, Singh P, Dąbrowska M, Bodzenta-Łukaszyk A, Kłoczko J, Moniuszko M. (2015) Prognostic significance of PD-1 expression on peripheral blood CD4+ T cells in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(7–8):553–559.
39. Skórka K, Bhattacharya N, Własiuk P, Kowal M, Mertens D, Dmoszyńska A, Giannopoulos K. (2014) Thalidomide regulation of NF- κ B proteins limits Tregs activity in chronic lymphocytic leukemia. *Adv Clin Exp Med* 23(1):25–32.

40. Wawrzyniak E, Kotkowska A, Blonski JZ, Siemieniuk-Rys M, Ziolkowska E, Giannopoulos K, Robak T, Korycka-Wolowiec A. (2014) Clonal evolution in CLL patients as detected by FISH versus chromosome banding analysis, and its clinical significance. *European Journal of Haematology* 92(2):91–101.
41. (2014) Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej - Ibrytumomab tiuksetan we wskazaniach ICD 10: C82; C82.0, C82.1, C82.7 i C82.9 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. AOTMiT 2014.
42. Casadei B, Pellegrini C, Pulsoni A, Annechini G, De Renzo A, Stefoni V, Broccoli A, Gandolfi L, Quirini F, Tonialini L, Morigi A, Argnani L, Zinzani PL. (2016) 90-yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of fludarabine, mitoxantrone, rituximab in intermediate/high-risk follicular lymphoma: updated long-term results after a median follow-up of 7 years. *Cancer Med* 5(6):1093–1097.
43. Sharman J, Coutre S, Furman R. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG®) Plus Rituximab for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: Efficacy Analysis in Patient Subpopulations With Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. *56th ASH Annual Meeting and Exposition*; 6 grudzień 2014; San Francisco. .
44. Mabthera - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
45. Fludarabine Teva - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://tevamед.pl/products/Fludarabine_Teva_CON_SPC_2014_10_25.pdf.
46. Fludara Oral (fludarabina) - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/1/156/Fludara_Oral.pdf.
47. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błóński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowiec D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
48. 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.
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Levact. Dostęp: http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf.
50. 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.
51. 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):.
52. Leukeran - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/18_Leukeran_2mg.pdf.
53. 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.
54. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. (2008) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22(11):2048–2053.
55. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, Stoskus M, Gineikiene E, Sejoniene J, Degulys A, Zvirblis T, Griskevicius L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 52(6):1055–1065.
56. ██████████ (2017) Analiza kliniczna. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. HTA Consulting 2017.
57. Obwieszczenie z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-kwietnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-maja-2016/> (6.2.2017).
58. Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r. | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-pazdziernika-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> (6.2.2017).

59. Robak T. (2003) Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfatycznej. Dostęp: https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwie46TPjbHLAhVIVxQKHFTWBTwQFgghMAA&url=http%3A%2F%2Fpithit.pl%2Fdownload%2Cahp%2C184&usg=AFQjCNGNTCqfgoPqeh80JdX_FR9waLkIUa&sig2=8qrExXkNbjADdUzCrIThig&bvm=bv.116274245,d.bGs.
60. Zarządzenie Nr 19/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapie. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-192015dgl,6375.html>.
61. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
62. Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/008/RPT/008_AOTM_OT_431_5_14_\[dazatynib\]_CLL.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/008/RPT/008_AOTM_OT_431_5_14_[dazatynib]_CLL.pdf).
63. Główna Biblioteka Lekarska, Biblioteka Medyczna. Dostęp: <http://www.gbl.waw.pl/> (14.10.2015).
64. Panovská A, Doubek M, Brychtová Y, Mayer J. (2010) Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 10(4):297–300.
65. Rejestr NORDCAN. Dostęp: http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/table12.asp?cancer=430&period=2013&sex=0&stat=2&age_from=1&age_to=18&sort=0®istry=1&submit=Execute (7.2.2017).
66. Sokółowska B, Wasik E, Książ M, Brzozowska J, Podhorecka M, Sledzińska M, Domański D. (2000) Long-term survival among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated in Department of Hematology, Medical University of Lublin. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 55:103–109.
67. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. (2003) [Epidemiological analysis of leukemia survival in Cracow for cases registered in 1980-1990]. *Przegl Epidemiol* 57(4):671–682.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Stopień zaawansowania CLL według systemów klasyfikacji wg Rai i Binet [5]	12
Tabela 2.	Status rejestracyjny i refundacyjny leków stosowanych w leczeniu CLL [10]	15
Tabela 3.	Aktualne roczne wydatki płatnika poniesione na leczenie populacji docelowej	17
Tabela 4.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem idelalizybu wg skali CTCAE	18
Tabela 5.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	21
Tabela 6.	Liczba leczonych pacjentów z CLL w Polsce – AWA Ibrutynib	26
Tabela 7.	Odsetek pacjentów dorosłych wśród chorych w rozpoznaniu ICD-10: C91	27
Tabela 8.	Rozkład pacjentów według stosowanej linii leczenia	28
Tabela 9.	Odsetek pacjentów z CLL, u których wykonuje się badanie na obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53	28
Tabela 10.	Odnajdzone polskie dane dotyczące odsetka pacjentów z delecją 17p	29
Tabela 11.	Sposób wyznaczenia ilorazu liczby pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p do liczby pacjentów z delecją 17p	30
Tabela 12.	Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych	30
Tabela 13.	Oszacowanie populacji docelowej analizy	31
Tabela 14.	Wariant podstawowy, minimalny i maksymalny oszacowania populacji docelowej	31
Tabela 15.	Liczba pacjentów leczonych w danym roku terapią standardową – scenariusz istniejący	32
Tabela 16.	Odsetek pacjentów w II linii leczenia wśród pacjentów uprzednio leczonych	33
Tabela 17.	Liczba osób rozpoczynających leczenie idelalizybem w scenariuszu nowym	33
Tabela 18.	Warianty analizy – odsetek pacjentów w II linii leczenia	33
Tabela 19.	Liczba pacjentów z CLL, którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię	34
Tabela 20.	Liczba pacjentów z CLL stosujących leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53	35
Tabela 21.	Liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym opornych na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia	35
Tabela 22.	Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	36
Tabela 23.	Rozkład terapii stosowanych wśród populacji docelowej	37
Tabela 24.	Liczba pacjentów leczonych danym schematem w scenariuszu istniejącym	37
Tabela 25.	Czas wolny od progresji choroby oraz całkowite przeżycie pacjentów wśród pacjentów stosujących terapię skojarzoną z idelalizybem w kolejnych punktach czasowych	39
Tabela 26.	Rozkład terapii wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii idelalizybem	39
Tabela 27.	Czas wolny od progresji choroby oraz całkowite przeżycie pacjentów wśród pacjentów stosujących komparatory w scenariuszu nowym w kolejnych punktach czasowych	40
Tabela 28.	Liczba pacjentów leczonych danym schematem w scenariuszu nowym	40
Tabela 29.	Dawkowanie substancji w terapiach	41
Tabela 30.	Koszt idelalizybu za opakowanie	43
Tabela 31.	Względna intensywność dawki (RDI)	44
Tabela 32.	Ceny preparatów uwzględnionych w analizie na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 [12]	45
Tabela 33.	Średni ważony koszt analizowanych substancji/mg wg obwieszczenia MZ [10]	48
Tabela 34.	Rozpowszechnienie fludarabiny i cyklofosfamidu w podziale na drogę podania [10]	48
Tabela 35.	Średni koszt substancji w pełnych terapiach (6 cykli × 4 tygodnie) wg obwieszczenia MZ / osobę z perspektywy NFZ	49
Tabela 36.	Spadek procentowy rzeczywistego kosztu fludarabiny w stosunku do kosztu według obwieszczenia MZ	49
Tabela 37.	Spadek procentowy rzeczywistego kosztu bendamustyny w stosunku do kosztu według obwieszczenia MZ	50

Tabela 38.	Średni ważony koszt analizowanych substancji/mg wg danych NFZ [10]	50
Tabela 39.	Średni koszt substancji w pełnych terapiach (6 cykli × 4 tygodnie) wg danych NFZ na osobę z perspektywy NFZ	51
Tabela 40.	Jednostkowy koszt hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	51
Tabela 41.	Jednostkowy koszt hospitalizacji hematologicznej u dorosłych	52
Tabela 42.	Jednostkowy koszt porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią	52
Tabela 43.	Jednostkowy koszt hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z katalogu 1n część A	53
Tabela 44.	Jednostkowy koszt hospitalizacji hematologicznej [60]	53
Tabela 45.	Koszt podania leków na cykl	53
Tabela 46.	Odsetek pacjentów leczonych terapią standardową w danym roku, u których wykonano badanie genetyczne	54
Tabela 47.	Koszt badania genetycznego	54
Tabela 48.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	55
Tabela 49.	Koszt oceny skuteczności odpowiedzi	55
Tabela 50.	Jednostkowy koszt oceny skuteczności chemioterapii	56
Tabela 51.	Koszt oceny skuteczności chemioterapii w okresie 6 cykli x 4 tygodnie przy założeniu 1 wizyty / miesiąc	56
Tabela 52.	Jednostkowy koszt leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi	56
Tabela 53.	Częstotliwości zdarzeń niepożądanych dla IDL+RTX	57
Tabela 54.	Częstotliwości zdarzeń niepożądanych dla komparatorów	57
Tabela 55.	Średni jednostkowy koszt leczenia pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi	58
Tabela 56.	Koszty antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX uwzględnione w analizie wrażliwości	59
Tabela 57.	Liczebność populacji docelowej	60
Tabela 58.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący, RSS	61
Tabela 59.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący, RSS	62
Tabela 60.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz istniejący, bez RSS	63
Tabela 61.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz istniejący, bez RSS	63
Tabela 62.	Wydatki płatnika publicznego – scenariusz nowy, RSS	65
Tabela 63.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, RSS	65
Tabela 64.	Wydatki płatnika publicznego –scenariusz nowy, bez RSS	66
Tabela 65.	Wydatki płatnika publicznego i pacjentów – scenariusz nowy, bez RSS	67
Tabela 66.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, RSS	68
Tabela 67.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, RSS	69
Tabela 68.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego, bez RSS	70
Tabela 69.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS	71
Tabela 70.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji polegającej na finansowaniu idelalizybu ze środków publicznych	72
Tabela 70.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet [61]	89
Tabela 71.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	91
Tabela 72.	Całkowite wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, RSS	92
Tabela 73.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, RSS	93
Tabela 74.	Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, RSS	94
Tabela 75.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, RSS	96
Tabela 76.	Całkowite wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, bez RSS	97
Tabela 77.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, bez RSS	98
Tabela 78.	Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, bez RSS	99
Tabela 79.	Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, bez RSS	100

Tabela 80.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie PubMed	102
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie Głównej Biblioteki Lekarskiej	102
Tabela 82.	Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z CLL w Polsce	103
Tabela 83.	Współczynniki chorobowości CLL w państwach europejskich.....	103
Tabela 84.	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na temat zapadalności na białaczki limfatyczne w Polsce w latach 1999–2013	103
Tabela 85.	Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na temat umieralności na białaczki limfatyczne w Polsce w latach 1999–2013	104
Tabela 86.	Mediana przeżycia pacjentów z CLL – Sokołowska 2000	105
Tabela 87.	Przeżycie pacjentów z CLL w Krakowie w latach 1980-90 – Fornal 2003	105
Tabela 88.	10-letnie przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników prognostycznych na podst. Lech-Maranda 2013	105

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 71.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet [61]

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>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.</i>	Rozdz.1.3.2	str.15
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz.2.8	str.33
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz.2.7	str.26
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz.2.5	str.25
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.9.1	str.36
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.1.3.3	str.17
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.2	str. 61
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.3	str. 64
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4	str.68
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.A.1	str.91
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.1.5	Tabela 5

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.1.5	str.19	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz.2.2	str.24	
§ 6.2			
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.3, 2.4	str.24, 24	
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz.2.11	str.59	
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.3.1, 3.4.1	str. 64, 68
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.3.1, 3.4.2, 3.4.2	str. 66, 70
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.10.1	str. 42	
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:			
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9	str.82	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	str. 82	

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegać parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 72.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość	Uzasadnienie
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	588	–
	Wariant A1	412	Wariant minimalny i maksymalny
	Wariant A2	765	
Odsetek pacjentów w II linii leczenia	Wariant B0	42%	–
	Wariant B1	33%	Wartość pomniejszona / powiększona o 20%
	Wariant B2	50%	
Rozkład terapii stosowanych wśród populacji docelowej (w ≥II linii oraz ≥III linii)	Wariant C0	Rozkład przyjęto zgodnie z założeniem w analizie	
	Wariant C1	FCR: 100%, pozostałe terapie: 0%	
	Wariant C2	BEND: 100%, pozostałe terapie: 0%	
	Wariant C3	BEND + RTX: 100%, pozostałe terapie: 0%	
	Wariant C4	CLB: 100%, pozostałe terapie: 0%	
	Wariant C5	CLB + RTX: 100%, pozostałe terapie: 0%	
	Wariant C6	HDMP + RTX: 100%, pozostałe terapie: 0%	
			Rozdz. 2.9.1

Parametr	Wariant	Wartość	Uzasadnienie
Odsetek pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, którym naliczono koszt badania genetycznego	Wariant D0	42%	–
	Wariant D1	33%	Wartość pomniejszona / powiększona o 20%
	Wariant D2	50%	
Wartości wskaźników względnej intensywności dawki	Wariant E0	Zgodnie z założeniem w analizie	–
	Wariant E1	Wartość wszystkich wskaźników RDI równa 100%	Brak uwzględnienia możliwości zmniejszenia dawki
Krzywe PFS i OS dla IDL+RTX	Wariant F0	PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład log-logistyczny	–
	Wariant F1	PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład Weibulla	Alternatywny rozkład dla OS
	Wariant F2	PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład wyznaczony na bazie OS dla RTX i współczynnika HR	
Koszt antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX	Wariant G0	Nieuwzględniony	–
	Wariant G1	Uwzględniony	Rozdz. 2.10.6

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.1.1. Wyniki analizy wrażliwości przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka

A.1.1.1 Wydatki płatnika

Tabela 73.
Całkowite wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Tabela 74. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

A.1.1.2 Wydatki płatnika i pacjentów

Tabela 75.
Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Tabela 76.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości przy braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka

A.1.2.1 Wydatki płatnika

Tabela 77.
Całkowite wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, bez RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Tabela 78.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego [zł] – analiza wrażliwości, bez RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

A.1.2.2 Wydatki płatnika i pacjentów

Tabela 79.
Całkowite wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, bez RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Tabela 80.
Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów [zł] – analiza wrażliwości, bez RSS

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
Analiza podstawowa	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
A2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
B2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C3	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

Wariant	Kategoria	Rok		
		2017	2018	2019
C4	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C5	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
C6	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
D2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
E1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
F2	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████
G1	Zydelig	████████	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████	████████

A.1.3. Podsumowanie

W przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, w wariantcie minimalnym analizy (wariant A1) koszty inkrementalne dla płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej rozważanej w analizie wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 i ██████████ w 2019 roku, natomiast w wariantcie maksymalnym analizy (wariant A2) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 i ██████████ w 2019 roku.

W przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka, w wariantcie minimalnym analizy (wariant A1) koszty inkrementalne dla płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej rozważanej w analizie wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 i ██████████ w 2019 roku, natomiast w wariantcie maksymalnym analizy (wariant A2) wyniosą około ██████████ w 2017 roku, ██████████ w 2018 i ██████████ w 2019 roku.

A.2. Populacja docelowa

W celu odnalezienia danych epidemiologicznych opisujących chorobowość oraz zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz

informacji medycznej PubMed [26] oraz bazy Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [27]. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 81, Tabela 82). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet.

Tabela 81.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	82
#3	Poland OR Polish	301 644
#2	prevalence or morbidity or abundance or incidence or registry or epidemiology or epidemiol* or burden	3 109 588
#1	CLL OR (lymphocytic AND chronic AND (leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*)) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	26 870
Data przeszukania: 20 stycznia 2017		

Tabela 82.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie Głównej Biblioteki Lekarskiej

Zapytanie	Wynik
Białaczka limfocytowa przewlekła z komórek B	444
Data przeszukania: 20 stycznia 2017	

A.2.1. Chorobowość

W ramach przeszukania systematycznego nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości CLL w Polsce.

W wyniku przeszukania strony AOTMiT zidentyfikowano dwie analizy raportujące liczbę pacjentów z CLL w Polsce:

- Analizę weryfikacyjną dla ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej [13] prezentującą liczbę pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1 jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym w latach 2012-2015 (dane NFZ).
- Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej dla dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej [62]. Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wyniosła 10 272 w roku 2011, 11 604 w roku 2012 oraz 12 276 w roku 2013.

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z CLL w Polsce przedstawiono poniżej (Tabela 83).

Tabela 83.
Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z CLL w Polsce

Źródło	2011	2012	2013	2014	2015
AWA Ibrutynib [13]	-	12 656	13 581	15 742	16 704
Raport AOTMiT Dazatynib [62]	10 272	11 604	12 276	-	-

Dodatkowo w wyniku przeszukania niesystematycznego sieci Internet odnaleziono współczynniki chorobowości CLL dla państw europejskich (Tabela 84).

Tabela 84.
Współczynniki chorobowości CLL w państwach europejskich

	Współczynnik chorobowości	Populacja
Rejestr Orphanet [63]	48,0	Europa
Panovska 2010 [64]	48	Czechy
Rejestr skandynawski NORDCAN [65]	60,0	Dania
	31,9	Finlandia
	36,2	Islandia
	39,6	Norwegia

A.2.2. Zapadalność

Najbardziej wiarygodnym i kompleksowym źródłem danych na temat zapadalności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) [9]. Poniżej zestawiono dane na temat zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1999–2013 raportowane przez KRN (Tabela 85).

Tabela 85.
Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na temat zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1999–2013

Rok	Liczba zachorowań ogółem	Liczba zachorowań (wiek ≥18lat)	Surowy współczynnik zachorowań		Standaryzowany współczynnik zachorowań (standaryzacja: populacja świata)	
			mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
1999	1197	998	3,47	2,74	3,31	2,08
2000	1237	1017	3,55	2,87	3,35	2,34
2001	1132	932	3,52	2,38	3,24	1,94
2002	1131	951	3,45	2,50	3,10	1,99
2003	1283	1095	4,03	2,73	3,52	2,17
2004	1427	1263	4,57	2,95	3,99	2,06
2005	1445	1237	4,45	3,16	3,88	2,41
2006	1415	1210	4,27	3,18	3,77	2,48
2007	1381	1202	4,11	3,17	3,56	2,31

Rok	Liczba zachorowań ogółem	Liczba zachorowań (wiek ≥18lat)	Surowy współczynnik zachorowań		Standaryzowany współczynnik zachorowań (standaryzacja: populacja świata)	
			mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
2008	1531	1305	4,70	3,37	4,13	2,62
2009	1628	1416	5,21	3,39	4,29	2,53
2010	1614	1415	4,85	3,57	4,10	2,43
2011	1555	1373	4,96	3,17	3,96	2,22
2012	1658	1465	5,18	3,48	4,14	2,38
2013	2234	2039	6,75	4,92	4,98	3,10

A.2.3. Umieralność

Najbardziej wiarygodnym i kompleksowym źródłem danych na temat umieralności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów [9]. Dane KRN na temat liczby zgonów na białaczkę limfatyczną (C91) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 86).

Tabela 86.
Dane Krajowego Rejestru Nowotworów na temat umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1999–2013

Rok	Liczba zgonów ogółem	Liczba zgonów (wiek ≥18lat) ^a	Surowy współczynnik zgonów		Standaryzowany współczynnik zgonów (standaryzacja: populacja świata)	
			mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
1999	932	871	2.91	1.94	2.45	1.18
2000	978	919	2.90	2.18	2.37	1.34
2001	998	922	3.05	2.14	2.49	1.35
2002	1047	992	3.19	2.32	2.55	1.33
2003	1052	1012	3.26	2.28	2.49	1.29
2004	1098	1053	3.40	2.39	2.52	1.28
2005	1123	1087	3.41	2.50	2.56	1.29
2006	1184	1127	3.66	2.58	2.66	1.44
2007	1216	1175	3.67	2.75	2.59	1.36
2008	1210	1168	3.76	2.63	2.60	1.23
2009	1196	1162	3.71	2.60	2.55	1.18
2010	1216	1179	3.69	2.65	2.47	1.22
2011	1301	1271	3.98	2.81	2.62	1.26
2012	1254	1220	3.83	2.72	2.44	1.16
2013	1307	1274	4.14	2.70	2.55	1.18

A.2.4. Przeżycie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono 3 publikacje prezentujące dane na temat przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce (Sokołowska 2000 [66], Fornal 2003 [67], Lech-Maranda 2013 [36]).

W publikacji Sokołowska 2000 przedstawiono dane dla 12 pacjentów z CLL leczonych w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w okresie 1975-1998. Mediana przeżycia chorych w tym badaniu wynosiła 14,3 lat (Tabela 87).

Tabela 87.
Mediana przeżycia pacjentów z CLL – Sokołowska 2000

Okres	1975-1998
Mediana przeżycia w latach (zakres)	14,3 (10-23)

Publikacja Fornal 2003 raportuje dane dotyczące mediany przeżycia, przeżycia rocznego i 5-letniego pacjentów z przewlekłą białaczką limfatyczną z Krakowskiego Rejestru Nowotworów w okresie 1980-1990 roku (Tabela 88).

Tabela 88.
Przeżycie pacjentów z CLL w Krakowie w latach 1980-90 – Fornal 2003

Okres	1980-85		1986-90		1980-90	
Mediana przeżycia w miesiącach (95% CI)	37,6 (22,7-53,7)		60,0 (46,5-75,5)		48,0 (40,5-57,1)	
	obserwowane	względne	obserwowane	względne	obserwowane	względne
Przeżycie roczne	70%	76%	79%	86%	75%	82%
Przeżycie 5-letnie	38%	57%	51%	77%	46%	70%

Publikacja Lech-Maranda 2013 raportuje dane dla 292 chorych z CLL leczonych w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2001-2008, u których. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące przeżycia 10-letniego w zależności od różnych czynników prognostycznych, w tym rodzaju zmiany cytogenetycznej (Tabela 89).

Tabela 89.
10-letnie przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników prognostycznych na podst. Lech-Maranda 2013

Populacja CLL		Przeżycie 10-letnie całkowite% (95% CI)
Wiek	≤60 lat	68,2 (58-77)
	>60 lat	59,1 (44-73)
Płeć	Kobiety	70,7 (57-81)
	Mężczyźni	58,2 (46-69)

Populacja CLL		Przeżycie 10-letnie całkowite% (95% CI)
Zmiany cytogenetyczne	Delecja 13q	93,0 (71-99)
	Brak	-
	Trisomia 12	72,0 (35-92)
	Delecja 11q	66,7 (21-94)
	Delecja 17p	0