

ANALIZA EKONOMICZNA



ANALIZA EKONOMICZNA BENDAMUSTYNY W PORÓWNANIU Z WYBRANYMI OPCJAMI TERAPEUTYCZNYMI W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ

Wersja 2.0



 – listopad 2010
Aktualizacja – wrzesień 2012

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

koordynacja prac, analiza danych

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

pomoc merytoryczna

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

Zgodnie z procedurami firmy [REDACTED] analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta merytoryczna: [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:

Mundipharma Polska Sp. z o. o.

ul. Kochanowskiego 49A
01-864 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

1. Wstęp.....	14
1.1. Cel.....	14
1.2. Problem zdrowotny.....	14
1.3. Interwencja badana – bendamustyna	18
1.5. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	20
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności.....	23
2. Metodyka.....	26
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	26
2.2. Populacja docelowa	27
2.3. Struktura modelu.....	27
2.4. Porównywane interwencje.....	28
2.5. Perspektywa analizy.....	29
2.6. Horyzont czasowy analizy	30
2.7. Charakterystyka wejściowa populacji.....	30
2.8. Pomiar efektów zdrowotnych	30
2.9. Pomiar kosztów.....	30
2.10. Dyskontowanie.....	32
2.11. Analiza wrażliwości	32
2.12. Próg opłacalności	39
3. Dane źródłowe uwzględnione w analizie	40
3.1. Charakterystyka wejściowa populacji.....	40
3.2. Dawkowanie i czas trwania terapii	41
3.3. Efekty zdrowotne.....	42
3.4. Użyteczności stanów zdrowia.....	55
3.5. Koszty.....	59
4. Charakterystyka modelu Markowa.....	78
4.1. Założenia modelu.....	78
4.2. Struktura modelu Markowa.....	79
4.3. Symulacja Monte Carlo	81
4.4. Prawdopodobieństwo przejść	82

4.5.	Metoda obliczania QALY	83
4.6.	Opcje modelu.....	84
5.	Walidacja modelu.....	87
6.	Wyniki.....	88
6.1.	Wyniki oceny klinicznej (efekty zdrowotne)	88
6.2.	Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [REDACTED].....	88
6.3.	Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [REDACTED].....	96
6.4.	Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [REDACTED].....	103
6.5.	Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [REDACTED].....	111
7.	Podsumowanie i wnioski.....	119
8.	Dyskusja.....	122
9.	Ograniczenia	127
10.	Bibliografia.....	128
11.	Spis rysunków, wykresów i tabel.....	132
12.	Aneks.....	135

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

SŁOWNICZEK I SPIS SKRÓTÓW

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AFT	Model AFT (<i>Accelerated Failure Time</i>)
AIC	Kryterium Informacyjne Akaike'go (<i>Akaike's Information Criterion</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna dotycząca produktów stosowanych w medycynie
BEN	Bendamustyna (<i>Bendamustine</i>)
BMI	Indeks masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
BSC	Leczenie objawowe (<i>Best Standard Care</i>)
CC	Kladrybina + Cyklofosfamid (<i>Gladribine + Cyclophosphamide</i>)
CCR	Kladrybina + Cyklofosfamid + Rytuksymab (<i>Gladribine + Cyclophosphamide + Rituximab</i>)
CD	Antygen różnicowania komórkowego (<i>Cluster of Differentiation Antigen</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CHLO	Chlorambucyl (<i>Chlorambucil</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)

CMV	Wirus cytomegalii (<i>Cytomegalovirus</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete Response</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC-C30	Kwestionariusz do oceny jakości życia
EQ-5D	Kwestionariusz do oceny wyników medycznych (<i>EuroQol-5D</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society of Oncology</i>)
FC	Fludarabina + Cyklofosfamid (<i>Fludarabine + Cyclophosphamide</i>)
FCR	Fludarabina + Cyklofosfamid + Rytuksymab (<i>Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny (<i>National Statistic Agency</i>)
Hb	Poziom hemoglobiny (<i>Hemoglobin</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
i.v.	Podanie dożylnie leku (<i>Intravenous Infusion</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Classification of Diseases</i>)
IgHV	Łańcuch ciężki immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy-Chain</i>)

JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów (<i>Healthcare Resource Group</i>)
KKCz	Koncentrat Krwinek Czerwonych (<i>Packed Red Blood Cells</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów (<i>National Cancer Registry</i>)
LY	Lata życia (<i>Life Years</i>)
m.c.	Masa ciała (<i>Body Weight</i>)
MIU	Mili-jednostka międzynarodowa (<i>Mill- International Unit</i>)
NC	Brak zmian (<i>No Change</i>)
NCI-WG	National Cancer Institute Working Group
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Fund</i>)
NHL	Chłoniak nieziarniczy (<i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i>)
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nPR	Częściowa odpowiedź guzkowa (<i>nodular Partial Response</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Czas przeżycia (<i>Overall Survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (<i>Statistical Significance Level</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała (<i>Body surface area</i>)

p.o.	Podanie doustne leku (<i>Per os</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PICO	Akronim: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekt zdrowotny (<i>Acronym: Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto (<i>Gross Domestic Product</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenia (<i>Partial Response</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
Pt	Poziom płytek krwi (<i>Platelet Volume</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii (<i>Polish Union of Oncology</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
r.ż.	Rok życia (<i>Year of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Clinical Trial</i>)
SAS	Pakiet statystyczny SAS
SD	Choroba stabilna (<i>Stable Disease</i>)
sd	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
se	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SG	Metoda loterii (<i>Standard Gamble</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (<i>Time Trade Off</i>)

- TTP** Czas do wystąpienia progresji
(*Time to Progression*)
- VAT** Podatek od wartości dodanej
(*Value Added Tax*)
- VBA** Aplikacja Visual Basic
(*Visual Basic Applications*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)
- ZAP-70** Niereceptorowa białkowa kinaza tyrozynowa
(*Zeta Associated Protein*)

STRESZCZENIE

Cel Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bendamustyny w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w pierwszej linii terapii, u pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa.

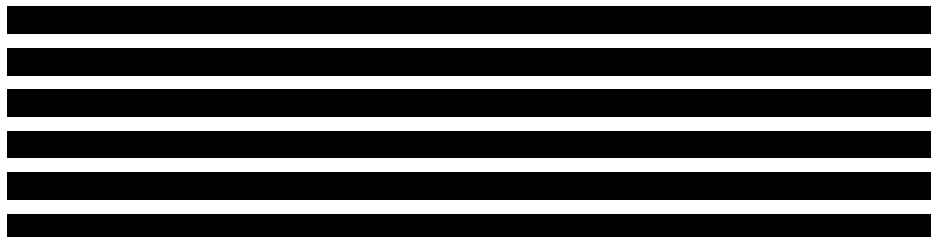
Metodyka analizy Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i ze wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w 35-letnim horyzoncie czasowym (odpowiadającym dożywotniemu horyzontowi czasowemu). W analizie porównano bendamustynę z chlorambucylem, który to komparator został wybrany zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM).

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice w porównaniu bezpośrednim wykazanych w przeglądzie systematycznym pomiędzy bendamustyną i chlorambucylem, opracowano analizę kosztów-użyteczności.

Do oszacowania efektywności klinicznej badanych interwencji skorzystano z wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej. Odnaleziono tylko jedno badanie umożliwiające bezpośrednie porównanie terapii bendamustyną z chlorambucylem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) dokonano adaptacji dostarczonego przez Zamawiającego modelu „*Cost-effectiveness of Bendamustine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*”. Model ten, będący modelem Markowa, umożliwia porównanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów związanych z leczeniem bendamustyną i chlorambucylem (w I linii terapii). Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto czas do wystąpienia progresji (PFS), lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metody zalecanej w wytycznych AOTM – Standard Gamble oraz oszacowanych poprzez zmapowanie danych uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EORTC-C30 na EQ-5D.

Dane kosztowe pochodziły z katalogu NFZ i wykazu leków refundowanych (obowiązujących w sierpniu 2012 roku), natomiast zużycie zasobów medycznych oszacowano w oparciu o opinie dwóch ekspertów w dziedzinie hematologii i onkologii. W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.



Wyniki analizy

Wyniki oceny klinicznej

Średnia długość życia pacjentów w 35-letnim horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [redacted] lat [redacted] lat odpowiednio dla bendamustyny i chlorambucylu, średnia długość życia pacjentów skorygowana jego jakością – [redacted] lat dla bendamustyny i [redacted] lat dla chlorambucylu. Stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu pozwala uzyskać dodatkowo [redacted] lat życia oraz [redacted] QALY.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [redacted]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [redacted] zł, a chlorambucylem [redacted] zł. Różnica w kosztach wynosi [redacted] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [redacted] zł, a dodatkowego QALY [redacted] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [redacted] dla LY oraz [redacted] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [redacted]

[redacted] W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [redacted] zł.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [redacted]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [redacted] zł, a chlorambucylem [redacted] zł. Różnica w kosztach wynosi [redacted] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [redacted] zł, a dodatkowego QALY [redacted] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [redacted] dla LY oraz [redacted] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg [redacted]

[redacted] W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [redacted] zł.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [redacted]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [redacted] zł, a chlorambucylem [redacted] zł. Różnica w kosztach wynosi [redacted] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [redacted] zł, a dodatkowego QALY [redacted] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla LY oraz [REDACTED] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie [REDACTED] zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [REDACTED]. W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED] zł.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [REDACTED]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [REDACTED] zł, a chlorambucylem [REDACTED] zł. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [REDACTED] zł, a dodatkowego QALY [REDACTED] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla LY oraz [REDACTED] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [REDACTED]. W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED] zł.

Wnioski W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu jest [REDACTED], co wynika z różnic w koszcie za dawkę dzienną leku, koszcie podania leków oraz koszcie leczenia w kolejnych liniach terapii.

Analiza czasu przeżycia (LY) oraz czasu przeżycia skorygowanego jego jakością (QALY) wskazuje na znaczną przewagę bendamustyny nad chlorambucylem.

Koszt za uzyskanie 1 r.ż., jak również koszt za uzyskanie 1 QALY dla porównania bendamustyny z chlorambucylem jest zdecydowanie niższy niż ustalony próg opłacalności wynoszący 99 543 zł. Wyniki oceny ekonomicznej nie zmieniają się pod względem jakościowym bez względu na uwzględnioną perspektywę analizy [REDACTED].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości pokazuje, że największy wpływ na wyniki ma usunięcie zmiennej [REDACTED], co powoduje istotne zwiększenie inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego QALY. Duży wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie długości horyzontu czasowy analizy równego czasowi trwania badania Knauf 2009 [1], nie wpływa jednak na przekroczenie proggu opłacalności (99 543 zł). Ponadto w przypadku uwzględnienia dawkowania chlorambucylu na podstawie zaleceń PUO, inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY jest najmniejszy.

Biorąc pod uwagę wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości możemy stwierdzić, że

stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich jest opłacalne z prawdopodobieństwem przekraczającym [REDACTED] opierając wnioskowanie na LY i z prawdopodobieństwem przekraczającym [REDACTED] bazując na QALY [REDACTED]
[REDACTED]

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena kosztów i efektów zdrowotnych stosowania bendamustyny (Levact®) u chorych klasyfikowanych do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) – oznacza to, że w analizie uwzględniono pacjentów w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C. Ze względu na wskazania rejestracyjne bendamustyny, tj. stosowanie u pacjentów, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa, populacja docelowa analizy ograniczona jest do takich pacjentów.

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

Populacja: pacjenci z CLL, klasyfikowani do rozpoczęcia leczenia chemoterapeutycznego (I linia leczenia) w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa,

Interwencja: bendamustyna podawana we wlewie dożylnym w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym i drugim dniu 4-tygodniowego cyklu,

Komparator: chlorambucyl,

Wyniki: efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

lat życia (LY),

lat życia skorygowanych jakością (QALY),

kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (zł).

Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem został przedstawiony w rozdziale 1.5.

1.2. Problem zdrowotny

1.2.1. Populacja docelowa

Populacją docelową dla bendamustyny są pacjenci z CLL, klasyfikowani do rozpoczęcia leczenia chemioterapeutycznego (I linia leczenia) w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet: B/C, u których terapia skojarzona fludarabiną jest niewłaściwa.

1.2.2. Definicja

Według aktualnych wytycznych CLL definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, gdzie liczba limfocytów typu B we krwi obwodowej wynosi powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona fluorocytometrycznie, w tym na obecność antygenów: CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, jak i obecność łańcuchów lekkich lambda lub kappa. [2]

1.2.3. Epidemiologia i rokowanie

CLL jest najczęściej występującym typem białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Stanowi ona około 7% wszystkich chłoniaków, 70% białaczek z układu limfoidalnego i około 25% wszystkich białaczek. Choroba dotyczy zwykle osób starszych (mediana wieku - 62 lata), tylko 15% populacji chorych znajduje się w wieku poniżej 50. r.ż. Częstość zachorowań jest większa u mężczyzn [2]. Wg danych Centrum Onkologii w Polsce, liczba zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową wśród mężczyzn w 2008 r. wyniosła 866, natomiast wśród kobiet 665. W 2007 r. z liczba zgonów związanych z tą chorobą wyniosła 675 wśród mężczyzn, natomiast wśród kobiet 541. [3]

1.2.4. Etiopatogeneza

CLL jest chorobą nowotworową limfocytów B, w przebiegu której dochodzi do zahamowania mechanizmów apoptotycznych limfocytów, prowadząc do wzrostu ich liczby i w konsekwencji naciekania szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony oraz innych narządów. [4] Przyjmuje się, że CLL, która rozwija się z klonu komórek B bez mutacji w obrębie genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgHV) wiąże się z krótszym czasem przeżycia wynoszącym od 8-10 lat, w przypadku białaczki z klonu komórek B z towarzyszącą mutacją genów kodujących łańcuchy ciężkie immunoglobulin (IgVH) szacunkowy czas przeżycia wynosi powyżej 20 lat. [2]

CLL rozwija się zwykle stopniowo. Chorobę w 70-80% wykrywa się przypadkowo podczas rutynowego badania morfologii krwi obwodowej. [5] Dodatkowo mogą występować objawy ogólne – gorączka, poty, spadek masy ciała. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić powiększenie obwodowych węzłów chłonnych oraz wątroby lub/i śledziony. [2]

1.2.5. Rozpoznanie

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

Ogólnie stosuje się następujące kryteria dla rozpoznania choroby:

- bezwzględna liczba limfocytów we krwi obwodowej $15 \times 10^9/L$,
- limfocytoza w szpiku powyżej 30%,
- liczba limfocytów powyżej $5,0 \times 10^9/L$ z ekspresją antygenów CD19+/CD5+/CD23+ lub z udowodnioną obecnością klonu komórek B. [2]

1.2.6. Stadia kliniczne wg Binet i Rai

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

Tabela 1.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego CLL wg Rai [2]

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

Tabela 2.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego CLL wg Binet [2]

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

1.2.7. Czynniki rokownicze

Obecność/brak czynników rokowniczych pozwala określić przybliżony przebieg choroby u pacjenta oraz jest jednym z czynników branych pod uwagę podczas ustalania sposobu leczenia. W ostatnich latach zidentyfikowano szereg czynników prognostycznych, które podzielono na dwie grupy:

- czynniki decydujące o niekorzystnym rokowaniu:
 - stadium zaawansowania klinicznego I-IV wg Rai lub B i C wg Binet,

- limfocytoza w szpiku kostnym powyżej 80%,
- naciek szpiku kostnego o charakterze rozlanym,
- leukocytoza powyżej 50 000 w mm³,
- odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej powyżej 10%,
- podwojenie limfocytów w okresie 6-12 miesięcy,
- podwyższony poziom β 2-mikroglobuliny, dehydrogenazy mleczanowej, kinazy tymidynowej i antygenu CD23 w surowicy,
- mutacja w obrębie genu kodującego region zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IgVH),
- ekspresja białka ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych,
- zwiększona ekspresja antygenu CD38 (powyżej 30%),
- anomalie cytogenetyczne (np. delecja 11q i 17p);
- czynniki decydujące o korzystnym rokowaniu:
 - stadium zaawansowania 0 wg Rai lub A wg Binet,
 - odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej poniżej 10%,
 - brak obecności białka ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych,
 - brak mutacji w obrębie genu kodującego region zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IgVH),
 - prawidłowa cytogenetyka komórek białaczkowych,
 - prawidłowa ekspresja antygenu CD38 (poniżej 30%),
 - delecja 13q. [2, 6]

1.2.8. Leczenie

W terapii pacjentów z CLL strategia leczenia jest opracowywana w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. W doborze schematu leczenia uwzględniany jest wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby (na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet) oraz obecność czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych (ZAP-70), cytogenetycznych (trisomia 12, delecje 13q14, 11q, 17p), stanu hipermutacji somatycznej IgVH komórek białaczkowych. [7]

Chorzy będący w początkowym stadium choroby (Rai 0-II, Binet A), nie wymagają leczenia, a jedynie obserwacji. Przeprowadzone badania wskazują na brak korzyści z wcześniejszego leczenia środkami alkilującymi w porównaniu z obserwacją chorych we wczesnym stadium zaawansowania dotyczącej całkowitego przeżycia. [2, 8]

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

- zaawansowany stan kliniczny (Rai III-IV, Binet C),
- obecność objawów ogólnych choroby,

- cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku,
- niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, odporne na terapię kortykosteroidami,
- masywna (>6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia,
- narastająca limfocytoza w stopniu >50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w okresie krótszym niż 6 miesięcy. [2]

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

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

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

W przypadku uzasadnionego podejrzenia wystąpienia oporności na zastosowanie standardowych metod leczenia chemioterapeutycznego (np. analogi puryn) lekiem z wyboru jest alemtuzumab lub wykonanie przeszczepu allogenicznego. [6, 8, 9]

1.3. Interwencja badana – bendamustyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkilujące. Kod ATC: LO1 AA 09. [10]

Mechanizm działania

Bendamustyna jest lekiem cytotoksycznym o unikalnej budowie cząsteczki w skład której wchodzi fragment charakterystyczny dla leków alkilujących oraz analogów nukleozydów 1.4.w purynowych. Dzięki temu mechanizm działania bendamustyny opiera się na właściwościach charakterystycznych dla dwóch grup leków. Bendamustyna, podobnie jak inne leki alkilujące prowadzi do martwicy komórek nowotworowych poprzez rozrywanie wiązań pomiędzy niciami kwasu deoksurybonukleinowego a białkami wchodzącymi w skład kompleksów chromatynowych oraz, podobnie jak leki z grupy analogów puryno podobnych, na drodze zależnej od genu p53 aktywuje wewnątrzkomórkowy szlak apoptozy. [11]

Wskazania do stosowania

Bendamustyna wskazana jest w:

- I linii terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w stadium zaawansowania wg klasyfikacji Binet B/C, u pacjentów, u których zastosowanie leczenia z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe,
- monoterapii nawrotowych chłoniaków nieziarniczych, u chorych, u których progresja po podaniu immunoterapii zawierającej rytuksymab nastąpiła w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy,
- I linii leczenia szpiczaka mnogiego w stadium zaawansowania wg Durie-Salmon II z widoczną progresją choroby oraz w stadium zaawansowania III, w połączeniu z prednizonem w przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat, niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz tych, u których podczas diagnozy stwierdzono neuropatię, wykluczającą możliwość zastosowania terapii z udziałem talidomidu/bortezomidu. [10]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w aplikacji leków chemioterapeutycznych. Bendamustynę w dawce 100 mg/m² podaje się w postaci dożylnych infuzji trwających od 30 - 60 minut w 1. oraz 2. dniu trwania cyklu o długości 28 dni. [10]

Leczenie powinno zostać przerwane lub wstrzymane w przypadku wystąpienia znacznego obniżenia wartości leukocytów/płytek krwi odpowiednio poniżej wartości 3 000/ μ l lub 75 000/ μ l. [10]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku, laktacja, ostra niewydolność wątroby (poziom bilirubiny >3 mg/dl), żółtaczką, supresja szpiku kostnego oraz zmiany ilościowe elementów morfotycznych krwi (wartość leukocytów/płytek krwi poniżej 3 000/ μ l / 75 000/ μ l), przebyte poważny zabieg operacyjny w czasie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia, infekcje, z towarzyszącą leukocytopenią, przebyte szczepienie na żółtą febrę. [10]

Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10): infekcje, trombocytopenia, leukopenia, mdłości, wymioty, zapalenie śluzówki, zmęczenie, gorączka, obniżenie poziomu hemoglobiny, wzrost poziomu kreatyniny oraz mocznika. [10]

Często (>1/100): zespół rozpadu guza, krwawienia, anemia, neutropenia, nadwrażliwość, bezsenność, nieprawidłowa praca serca (palpitacje, arytmie, dusznica bolesna), niedociśnienie, nadciśnienie, choroby płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, choroby skóry, brak menstruacji, ból, dreszcze, odwodnienie organizmu, anoreksja, wzrost aktywności ASPAT, ALAT, podniesiony poziom bilirubiny oraz alkaicznej fosfatazy, hipokaliemia. [10]

Status rejestracyjny

Dnia 18 marca 2010 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał pozytywną rekomendację dotyczącą dopuszczenia do obrotu preparatu Levact® w ramach procedury wzajemnego uznawania w wybranych krajach Unii Europejskiej, w tym również w Polsce. [12]

Status refundacyjny w Polsce

Bendamustyna nie figuruje w wykazach leków finansowanych ze środków publicznych. [13] Istnieje natomiast możliwość finansowania leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem pozytywnego zaopiniowania wniosku przez lekarza prowadzącego, dyrektora szpitala, dyrektora oddziału wojewódzkiego NFZ oraz konsultanta wojewódzkiego. [14] Ponadto w dniu 11 kwietnia 2011 roku Agencja Oceny Technologii Medycznych, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej [15] wydała opinię [16], w której za zasadne uznano umieszczenie bendamustyny (Levact®), we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w przeglądzie systematycznym [17].

1.5. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora dokonano, uwzględniając zalecenia wytycznych praktyki klinicznej oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych leków, w wykonanej uprzednio analizie problemu decyzyjnego [18].

Aktualnie w Polsce dostępne są następujące leki mające zastosowanie w leczeniu CLL:

- leki alkilujące: chlorambucyl (CHLO) oraz cyklofosfamid,
- analogi nukleozydów purynowych: fludarabina, kładrybina oraz pentostatyna,
- przeciwciała monoklonalne: alemtuzumab, rytuksymab, ofatumumab,
- bendamustyna (BEN).

Dodatkowo stosuje się cytostatyki (winkrystyna) oraz antracykliny (doksorubicyna, mitoksantron, idarubicyna), podawane jako składniki schematów chemioterapeutycznych. [19–21]

Ze względu na różnorodny charakter choroby leczenie dobierane jest często indywidualnie, w zależności od stanu chorego oraz obecności/braku czynników prognostycznych oraz efektów które mają być osiągnięte. [2]

Zgodnie ze wytycznymi AOTM, wyboru komparatorów dokonuje się biorąc pod uwagę wskazanie do stosowania ocenianej interwencji. [22] Bendamustyna jest wskazana w leczeniu I rzutu CLL, u chorych, u których leczenie z udziałem fludarabiny jest niewłaściwe. [10] W związku z powyższym zdecydowano się na rozważanie komparatorów wśród leków stosowanych w I rzucie leczenia CLL. Oprócz bendamustyny należą do nich:

- chlorambucyl,
- schemat zawierający dowolny analog nukleozydów purynowych oraz środek alkilujący, najczęściej zalecane są kladrybina + cyklofosamid (CC) i fludarabina + cyklofosamid (FC) oraz dowolny analog nukleozydów purynowych wraz z środkiem alkilującym i rytuksymabem (chemioimmunoterapia: CCR, FCR),
- alemtuzumab. [5, 7, 9, 20, 21, 23]

Wśród potencjalnie skutecznych opcji terapeutycznych u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia, międzynarodowe zalecenia postępowania terapeutycznego wymieniają terapię rytuksymabem skojarzoną z chemioterapią. Schemat ten, jako jedyny, w którym uwzględniony został rytuksymab, został również zarejestrowany do stosowania w analizowanym wskazaniu [24]. Najczęściej rytuksymab stosowany jest u pacjentów z CLL w skojarzeniu z fludarabiną lub kladrybiną oraz cyklofosamidem (FCR lub CCR), a brytyjskie wytyczne postępowania terapeutycznego NICE wskazują nawet, że w terapii pierwszego rzutu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej nie jest zalecane stosowanie rytuksymabu w połączeniu z innymi chemioterapeutykami niż fludarabina i cyklofosamid (w schemacie FCR). Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne w analizie rozważano możliwości stosowania rytuksymabu u pacjentów z CLL wyłącznie w przytoczonych schematach: FCR i CCR.

Mając na uwadze wskazanie do stosowania określone dla bendamustyny, tj. leczenie pacjentów z CLL, u których terapia fludarabiną jest niewłaściwa oraz fakt, że część pacjentów z powodu oporności na analogi purynowe (fludarabinę, kladrybinę) nie może osiągnąć oczekiwanych efektów terapeutycznych, zdecydowano o odrzuceniu zarówno fludarabiny, jak i kladrybiny, a tym samym terapii skojarzonej tych leków z rytuksymabem i cyklofosamidem (FCR i CCR), jako komparatorów dla bendamustyny.

Jednocześnie należy podkreślić, że zarówno we wskazaniach rejestracyjnych, jak i zdecydowanej większości zagranicznych wytycznych pierwszego rzutu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej [25] nie zalecane jest stosowanie rytuksymabu w monoterapii (w szczególności u pacjentów wcześniej nieleczonych, a zatem w I linii leczenia), ze względu na niezadowalającą skuteczność rytuksymabu w tym schemacie. Biorąc pod uwagę te zalecenia nie rozważano w niniejszej analizie monoterapii rytuksymabem jako możliwego komparatora dla bendamustyny. Dodatkowo u pacjentów w wieku poniżej 70 lat lub starszych, bez znaczących chorób towarzyszących National Comprehensive Cancer Network [25] podaje możliwość zastosowania w chemioimmunoterapii terapii skojarzonej rytuksymabu i bendamustyny. Aktualnie trwają badania nad zastosowaniem przytoczonego schematu w leczeniu CLL, których celem jest obniżenie toksyczności z jednoczesnym zachowaniem skuteczności terapii. Możliwość zastosowania tej terapii nie została jednakże uwzględniona w ChPL rytuksymabu [26] i bendamustyny [10], jak również w pozostałych wytycznych postępowania terapeutycznego w leczeniu CLL [25]. Zważając na wstępny etap oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii schematem bendamustyna + rytuksymab w rozważanej populacji chorych, nie był on rozważany jako potencjalny komparator w niniejszej analizie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [17] nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio oceniających efekty kliniczne stosowania bendamustyny w porównaniu do alemtuzumabu. Zidentyfikowano natomiast jedno badanie randomizowane dotyczące porównania alemtuzumabu z chlorambucylem (Hillmen 2007 [27]). Ze względu na znaczącą heterogeniczność, zarówno w obszarze populacji (różny czas od rozpoznania do włączenia do badania), jak również interwencji (różnice w dawkowaniu, różna liczba cykli leczenia) pomiędzy odnalezionym badaniem a jedynym zidentyfikowanym badaniem randomizowanym dotyczącym porównania bendamustyny z chlorambucylem [1], nie zdecydowano się jednak na przeprowadzenie porównania pośredniego bendamustyny z alemtuzumabem. Ponadto, zgodnie z opinią eksperta w dziedzinie hematologii [28], bendamustyna nie jest lekiem alternatywnym dla alemtuzumabu, który stosowany jest u pacjentów, u których występuje delecja 17p (i jest on jedynym lekiem o potwierdzonej skuteczności w tej populacji pacjentów). W związku z przytoczonymi powyżej argumentami zdecydowano, aby nie przeprowadzać analizy kosztów-użyteczności dla porównania bendamustyny z alemtuzumabem.

Uznano, iż bendamustyna powinna zostać porównana z chlorambucylem. Dodatkowo zestawiono koszty terapii bendamustyną i alemtuzumabem (szczegóły przedstawiono w aneksie – rozdział 12.7).

1.5.1. Chlorambucyl

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, alkilujące. Kod ATC: L01 AA 02. [29]

Mechanizm działania

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego, działającą jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Alkilacja zachodzi dzięki powstaniu wysoce reaktywnego rodnika etylenoimoniowego. Przypuszczalny mechanizm działania leku polega na tworzeniu przez pochodne rodnika etylenoimoniowego wiązań krzyżowych między dwoma łańcuchami spirali DNA, co powoduje zaburzenia replikacji DNA w komórce. [29]

Wskazania do stosowania

Chlorambucyl wskazany jest w leczeniu:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych (ang. *non-Hodgkin`s lymphomas*),
- przewlekłej białaczki limfocytowej,
- makroglobulinemii Waldenstroma. [29]

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie chlorambucylem rozpoczyna się w momencie zaistnienia wyraźnych objawów chorobowych lub zaburzeń czynności szpiku kostnego, mających swoje odzwierciedlenie w badaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowa dawka leku wynosi 0,15 mg/kg masy ciała p.o. do czasu zmniejszenia się liczby leukocytów we krwi obwodowej do wartości 10 000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,10 mg/kg masy ciała na dobę. [29]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorambucyl lub inny składnik preparatu. [29]

Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10): leukopenia, neutropenia, pancytopenia, małopłytkowość oraz mielosupresja.

Często (>1/100): niedokrwistość, napady padaczkowe u dzieci z zespołem nerczycowym, zaburzenia żołądkowo - jelitowe: nudności, wymioty, biegunka, owrzodzenie jamy ustnej. [29]

Status rejestracyjny

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie preparatu ██████████ do obrotu w Polsce wydano 25.03.1977 roku, kolejne w latach 1994 oraz 2000, ostatnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku wydano 28.04.2005. Numer pozwolenia R/3456. [29]

Status refundacyjny w Polsce

Chlorambucyl finansowany jest w ramach wykazu leków refundowanych jako lek stosowany w ramach chemioterapii [30].

1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji [17].

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa populacji dla porównania BEN vs CHLO

Charakterystyka	BEN	CHLO
Liczebność grup	162	157
Odsetek mężczyzn [%]	63	60,5
Wiek [lata] średnia (sd) mediana (Q1-Q3)	63,0 (7,5) 63,0 (58 – 70)	63,6 (8,8) 66,0 (59 – 70)
Czas od rozpoznania choroby do włączenia do badania [miesiące]^a	18,8 (32,3)	24,6 (33,9)
Stan sprawności ogólnej według WHO, n (%) brak danych 0 1 2	3 (1,9%) 113 (69,8%) 43 (26,5%) 3 (1,9%)	5 (3,2%) 102 (65,0%) 45 (28,7%) 5 (3,2%)
Stadium zaawansowania w skali Binet, n (%) B C	116 (71,6%) 46 (28,4%)	111 (70,7%) 45 (29,3%)
Objawy ogólne tzw. B symptoms, n (%) obecne brak brak danych	80 (49,4%) 81 (50,0%) 1 (0,6%)	79 (50,3%) 74 (47,1%) 4 (2,5%)
Poziom dehydrogenazy mleczanowej, n (%) prawidłowy poza wartościami prawidłowymi brak danych	84 (51,9%) 73 (45,1%) 5 (3,1%)	80 (51,0%) 66 (42,0%) 6 (3,8%)

a) średnia (sd)

Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem u pacjentów leczonych w monoterapii CLL (I linia leczenia) w stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Binet: B/C wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy interwencjami na korzyść bendamustyny w zakresie następujących punktów końcowych:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR),
- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR),
- przeżycia wolnego od progresji (PFS).

U chorych, którym podano bendamustynę najczęściej raportowano hematologiczne działania niepożądane. W grupie bendamustyny ryzyko wystąpienia neutropenii, leukopenii oraz limfopenii było istotnie statystycznie większe niż w grupie chlorambucylu.

U chorych, którym podano bendamustynę istotnie statystycznie większe niż w grupie chlorambucylu było ryzyko wystąpienia wymiotów, biegunki, gorączki, infekcji oraz hiperurykemii, przy czym zdarzenia te zazwyczaj były łagodne.

Nieuleczalna choroba, jaką jest CLL, wpływa na jakość życia pacjentów na wiele sposobów. W stosunku do populacji ogólnej chorzy odczuwają spadek jakości życia związany przede wszystkim z: upośledzeniem fizycznym, funkcjonowaniem w społeczeństwie, zaburzenia snu, a także z nudnościami, wymiotami, zaparciami, zwiększonym zmęczeniem. Oprócz tego u chorych z CLL często występują infekcje, czasami o poważnym przebiegu.

Z uwagi na powyższe różnice zgodnie z przyjętą metodyką dotyczącą analiz ekonomicznych, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Z uwagi na różnice w kosztach generowane przez porównywane interwencje konieczne jest przeprowadzenie analizy ekonomicznej, w ramach której zostanie wyznaczony koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego oraz porównania z progiem opłacalności w Polsce. Pozwoli to określić opłacalność stosowania bendamustyny w miejsce aktualnie finansowanego chlorambucylu.

[Redacted text block]

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2. Populacja docelowa

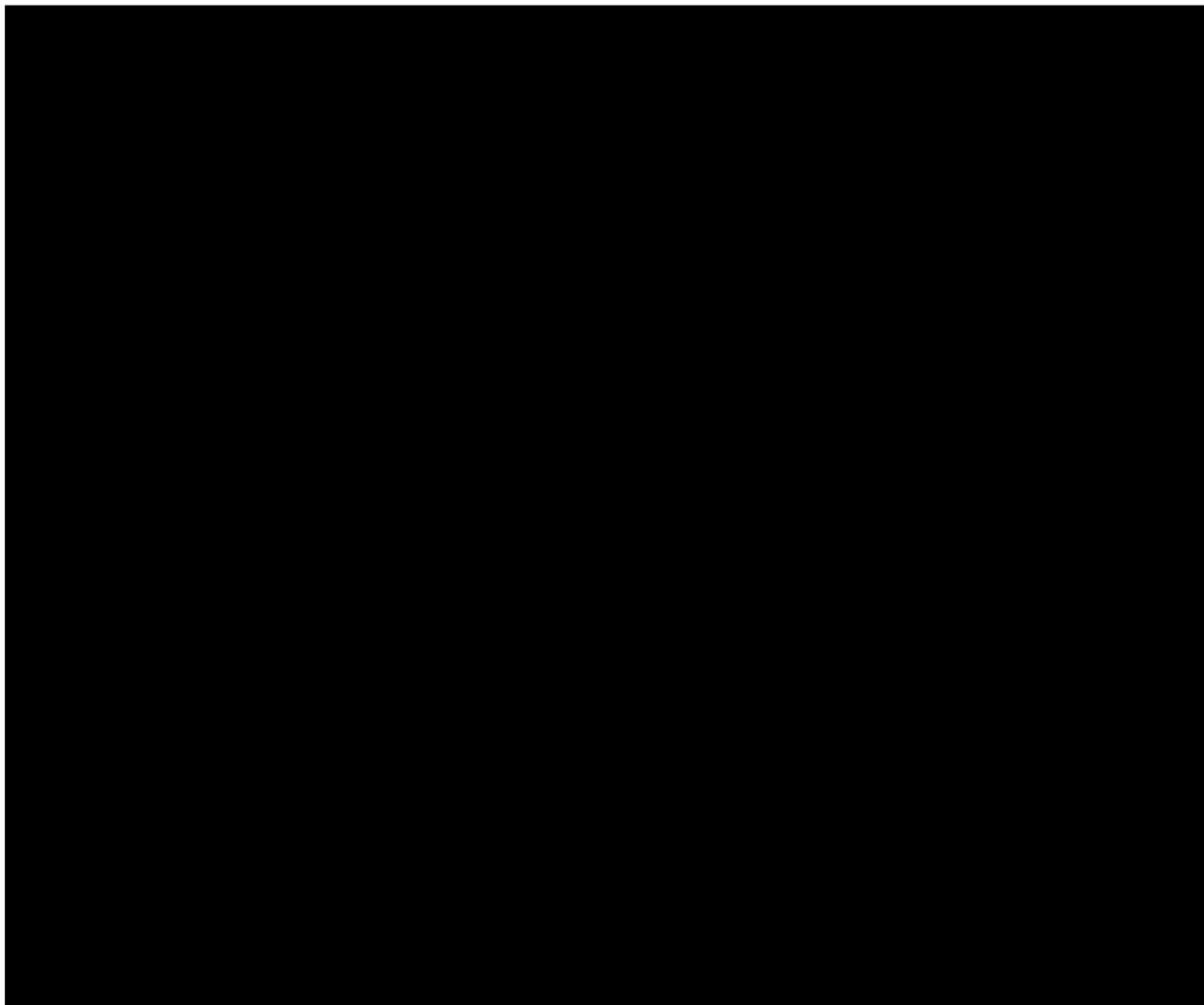
[Redacted text]

2.3. Struktura modelu

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4. Porównywane interwencje

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2.5. Perspektywa analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.6. Horyzont czasowy analizy

[Redacted text block]

2.7. Charakterystyka wejściowa populacji

[Redacted text block]

2.8. Pomiar efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

2.9. Pomiar kosztów

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

2.10. Dyskontowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.11. Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

■ ■	■	■ ■
■	■ ■	■ ■ ■
■	■	■ ■
■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■
■	■ ■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■ ■
■	■ ■	■ ■ ■

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

■ ■	■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■	■ ■
■	■	■ ■
■	■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■	■ ■
■	■ ■	■ ■
■	■ ■	■ ■

■ ■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

■

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [42], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817). Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 99 543 zł [43].

■

3. DANE ŹRÓDŁOWE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

[REDACTED]

3.1. Charakterystyka wejściowa populacji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2. Dawkowanie i czas trwania terapii

3.2.1. Leki stosowane w I linii terapii – bendamustyna, chlorambucyl

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.2.2. Leki stosowane w kolejnych liniach terapii

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3. Efekty zdrowotne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	2	1	2
1	2	2	2	2
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■		■	

[REDACTED]

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

3.5. Koszty

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.5.2. Podanie leków – I linia terapii (interwencje oceniane)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]	+
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.5.3. Kolejne linie terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.4. Działania niepożądane – I linia terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

	1	2	3	4	5	6	7
1	1	1	1	1	1	1	
2	1	1	1	1	1	1	
3	1	1	1	1	1	1	
4	1	1	1	1	1	1	
5	1	1	1	1	1	1	
6	1	1	1	1	1	1	
7	1	1	1	1	1	1	
8	1	1	1	1	1	1	
9	1	1	1	1	1	1	
10	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

3.5.5. Działania niepożądane – II linia terapii

[Redacted text block]

3.5.6. Monitorowanie stanu zdrowia (brak aktywnego leczenia)

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU MARKOWA

[Redacted text block]

4.1. Założenia modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Struktura modelu Markowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

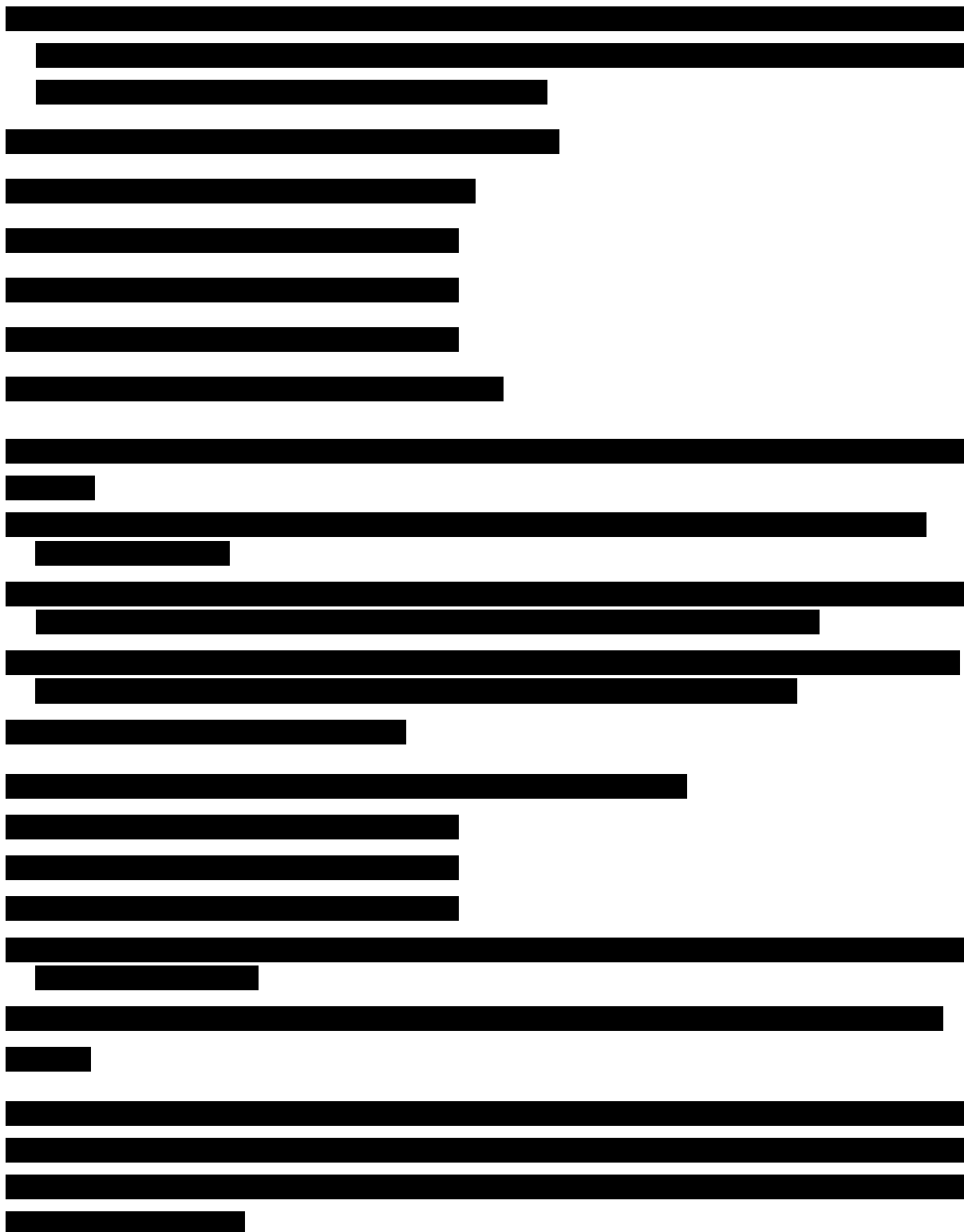
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3. Symulacja Monte Carlo



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.4. Prawdopodobieństwo przejść

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

4.5. Metoda obliczania QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

4.6. Opcje modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

5. WALIDACJA MODELU

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. WYNIKI

6.1. Wyniki oceny klinicznej (efekty zdrowotne)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

6.2. Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria	Wariant A			Wariant B		
	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe	Składowe
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						
41						
42						
43						
44						
45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61						
62						
63						
64						
65						
66						
67						
68						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						
82						
83						
84						
85						
86						
87						
88						
89						
90						
91						
92						
93						
94						
95						
96						
97						
98						
99						
100						

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

[REDACTED]

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

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

█
█
█
█
█

█
█
█

█
█
█
█
█

█
█
█
█
█

[REDACTED]

6.3. Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

6.4. Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [Redacted]

[Redacted text block containing obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.5. Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

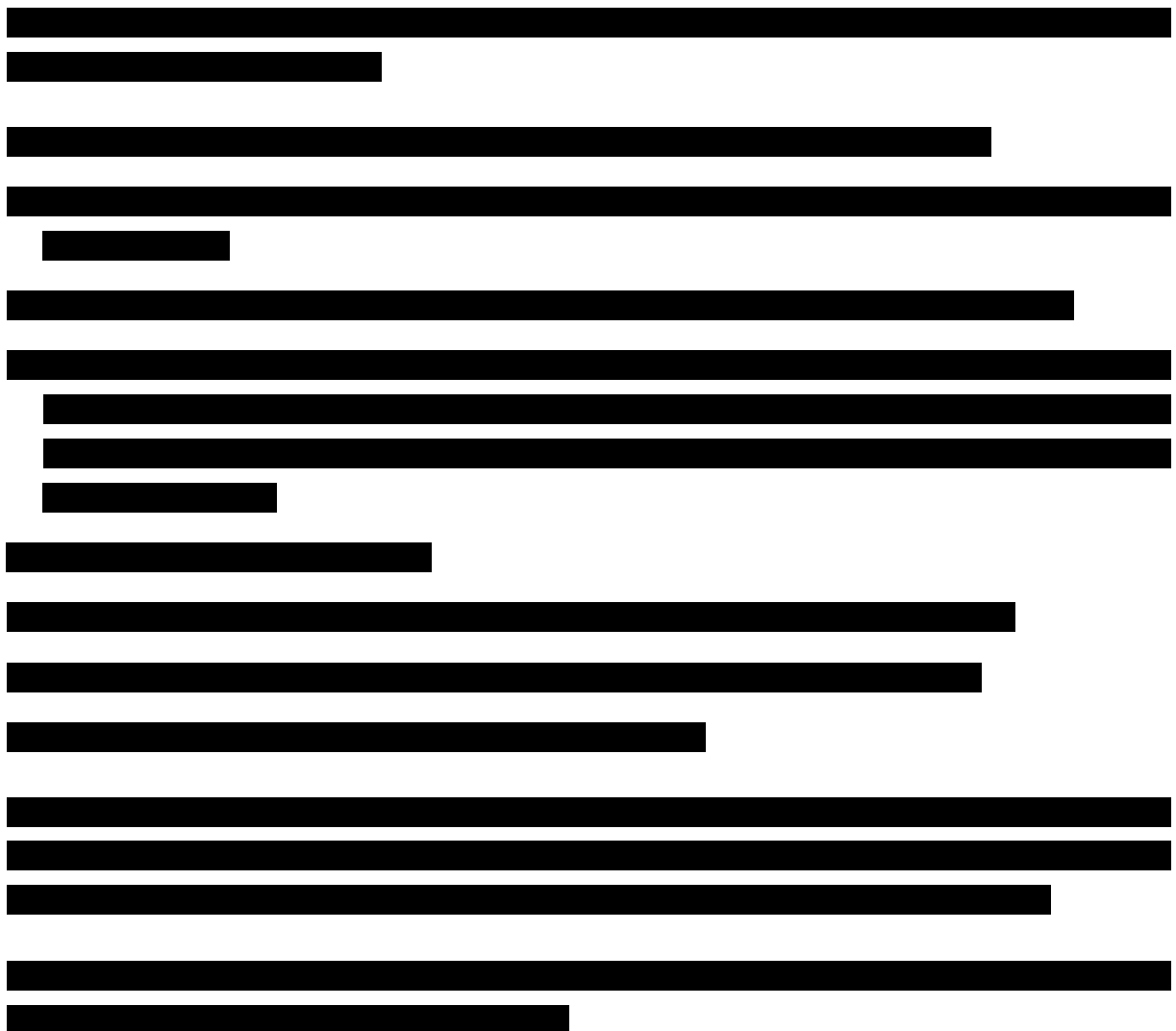
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wyniki oceny klinicznej

Średnia długość życia pacjentów w 35-letnim horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi [REDACTED] lat i [REDACTED] lat odpowiednio dla bendamustyny i chlorambucylu, średnia długość życia pacjentów skorygowana jego jakością – [REDACTED] lat dla bendamustyny i [REDACTED] lat dla chlorambucylu. Stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu pozwala uzyskać dodatkowo [REDACTED] lat życia oraz [REDACTED] QALY.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [REDACTED]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [REDACTED] zł, a chlorambucylem [REDACTED] zł. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [REDACTED] zł, a dodatkowego QALY [REDACTED] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla LY oraz [REDACTED] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [REDACTED] zł. W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED] zł.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ [REDACTED]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [REDACTED] zł, a chlorambucylem [REDACTED] zł. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [REDACTED] zł, a dodatkowego QALY [REDACTED] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla LY oraz [REDACTED] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [REDACTED] zł. W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR)

w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED] zł.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [REDACTED]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [REDACTED] zł, a chlorambucylem [REDACTED] zł. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [REDACTED] zł, a dodatkowego QALY [REDACTED] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla LY oraz [REDACTED] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [REDACTED] wynosi [REDACTED] zł. W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED] zł.

Wyniki oceny ekonomicznej z perspektywy NFZ+pacjent [REDACTED]

Średni koszt ponoszony przez płatnika na leczenie jednego pacjenta bendamustyną wynosi [REDACTED] zł, a chlorambucylem [REDACTED] zł. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] zł. Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu wynosi [REDACTED] zł, a dodatkowego QALY [REDACTED] zł.

Analiza probabilistyczna pozwala stwierdzić, że z prawdopodobieństwem [REDACTED] dla LY oraz [REDACTED] dla QALY opłacalne jest stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich (próg opłacalności dla LY oraz QALY na poziomie 99 543 zł).

Cena zbytu netto 1 mg bendamustyny [REDACTED] [REDACTED] zł. W 35-letnim horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla 1 mg bendamustyny, przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku stosowania bendamustyny zamiast chlorambucylu jest równy założonemu progowi opłacalności (99 543 zł) wynosi [REDACTED] zł. Wnioski

Wnioski

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu jest droższe, co wynika z różnic w koszcie za dawkę dzienną leku, koszcie podania leków oraz koszcie leczenia w kolejnych liniach terapii.

Analiza czasu przeżycia (LY) oraz czasu przeżycia skorygowanego jego jakością (QALY) wskazuje na znaczną przewagę bendamustyny nad chlorambucylem.

Koszt za uzyskanie 1 r.ż., jak również koszt za uzyskanie 1 QALY dla porównania bendamustyny z chlorambucylem jest zdecydowanie niższy niż ustalony próg opłacalności wynoszący 99 543 zł.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości pokazuje, że największy wpływ na wyniki ma usunięcie zmiennej [REDACTED], co powoduje istotne zwiększenie inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowego QALY. Duży wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie długości horyzontu czasowy analizy równego czasowi trwania badania Knauf 2009 [1], nie wpływa jednak na przekroczenie progu opłacalności (99 543 zł). Ponadto w przypadku uwzględnienia dawkowania chlorambucylu na podstawie zaleceń PUO, inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY jest najmniejszy.

Biorąc pod uwagę wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości możemy stwierdzić, że stosowanie bendamustyny zamiast chlorambucylu w warunkach polskich jest opłacalne z prawdopodobieństwem przekraczającym [REDACTED] opierając wnioskowanie na LY i z prawdopodobieństwem przekraczającym 94% bazując na QALY [REDACTED]

8. DYSKUSJA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. BIBLIOGRAFIA

1. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(26):4378–4384.
2. Krzakowski M. *Onkologia kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
3. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie Centrum Onkologii. 2009.
4. Robak T, Błoński J, Góra-Tybor J. Nowotwory z dojrzałych komórek B. Przewlekła białaczka limfocytowa.
5. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(3):294–317.
6. Szmigielska-Kapłon A, Robak T. Leczenie przewlekłej białaczki limfatycznej na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2005; 1(3):141–150.
7. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia (CLL): first-line treatment. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2005;285–291.
8. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12):5446–5456.
9. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20 Suppl 4:102–104.
10. SPC Levact-bendamustine (data on file).
11. Korycka-Wołowiec A, Zaborowska A. Bendamustyna – struktura chemiczna, mechanizm działania i perspektywy zastosowania leczniczego. *Acta Haematol. Pol.* 2009; (40 (3)):571–583.
12. Questions and answers on Levact and associated names (bendamustine hydrochloride, 2.5 mg/ml, powder for concentrate for solution for infusion).
13. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Załącznik 1t do zarządzenia Nr 43/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 lipca 2012 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5011>.
14. Wytyczne stosowania świadczenia „Chemioterapia niestandardowa.” Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 18/2009/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 marca 2009 r.
15. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 30/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/Stanowisko_RK_AOTM_30_2011_Levact_CLL.pdf.
16. Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/RP_22_Levact_przewl_bialaczka_limf.pdf.
17. ██████████ Analiza kliniczna bendamustyny w porównaniu z chlorambucylem oraz alemtuzumabem w I linii przewlekłej białaczki limfocytowej. ██████████ 2010.
18. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. ██████████
19. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów - załącznik do zarządzenia nr 16/2010/DGL prezesa NFZ z dnia 22.03.2010. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4041>.
20. Warzocha K. Optymalizacja strategii leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2007; 11(2):78–82.
21. Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Onkologia w praktyce klinicznej. Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(2):37–46.
22. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa, Kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (14.11.2010).

23. Brugiattelli M, Bandini G, Barosi G, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2006; 91(12):1662–1673.
24. Roche Products Limited. Rituximab for the 1st line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Manufacturer's NICE STA Submission 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=43581> (14.11.2010).
25. Rekomendacja nr 90/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. AOTM http://onkologia-online.pl/upload/12/57/RP_90_2011_Rytuksymab.pdf.
26. Charakterystyka produktu leczniczego. MabThera (rytuksymab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.
27. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(35):5616–5623.
28. ██████████ - opinia eksperta w dziedzinie hematologii.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Leukeran (chlorambucyl). www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=97 (12.11.2010).
30. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=020309>.
31. ██████████
32. Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate. Single technology appraisal (STA). Napp Pharmaceuticals Limited.
33. Levact® (bendamustyna) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. AOTM http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-30-2011-Levact_CLL/OT_0393_Ribomustin_Levact_bendamustyna_CLL.pdf.
34. Krzakowski M. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych*.
35. Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8:50.
36. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>.
37. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642>.
38. Zarządzenie Nr 11/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4811>.
39. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *British Journal of Haematology*. 2012;n/a–n/a.
40. Montserrat E, Alcalá A, Parody R, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages. A randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Cancer*. 1985; 56(10):2369–2375.
41. Eichhorst BF, Busch R, Obwandner T, et al. Health-Related Quality of Life in Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Fludarabine Plus Cyclophosphamide or Fludarabine Alone for First-Line Therapy: A Study by the German CLL Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(13):1722–1731.
42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (25.6.2012).

43. AOTM. Komunikat W Sprawie Obowiązującej Wysokości Progu Kosztu Uzyskania Dodatkowego Roku Życia Skorygowanego O Jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>.
44. Mały Rocznik Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_oz_maly_rocznik_statystyczny_2009.pdf (6.9.2010).
45. Stan Zdrowia Ludności Polski w 2004 r. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_stan_zdrowia_2004.pdf.
46. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(10):1756–1765.
47. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996; 87(12):4990–4997.
48. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. The effect of subsequent therapies in patients with chronic lymphocytic leukemia previously treated with prednisone and either cladribine or chlorambucil. *Haematologica*. 2005; 90(7):994–996.
49. McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D Instrument: The Potential to Estimate QALYs without Generic Preference Data. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; XII(1):167–171.
50. Opinia eksperta w dziedzinie onkologii.
51. Zarządzenie Nr 16/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 marca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
52. Katalog świadczeń wspomagających - leczenie szpitalne - chemioterapia. Załącznik 1j do zarządzenia 26/2012/DGL Prezesa NFZ. NFZ <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>.
53. Zarządzenie Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
54. O'Brien S, Kantarjian H, Cortes J. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol*. 2001; (19):1414–20.
55. Schering Health Care Ltd. Fludarabine phosphate for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Manufacturer's NICE STA Submission 2006. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=39492>. 14.11.2010.
56. Rynek zdrowia - Monoterapia rytuksymabem chorych na nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową. <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Monoterapia-rytuksymabem-chorych-na-nawrotowa-przewlekla-bialaczke-limfocytowa,114288,8.html> (6.8.2012).
57. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. 1989; 5(5):303–311; discussion 312–313.
58. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemotherapy Reports. Part 1*. 1970; 54(4):225–235.
59. Forconi F, Fabbri A, Lenoci M, et al. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic Leukaemia. *Hematological Oncology*. 2008; 26(4):247–251.
60. Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group. *British Journal of Haematology*. 2001; 114(2):342–348.
61. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(5):1414–1420.
62. Rao R, Shammo JM, Enschede SH, et al. The combination of fludarabine, cyclophosphamide, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia and low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Lymphoma*. 2005; 6(1):26–30.
63. Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2006; 106(11):2412–2420.
64. Tam CS, Keating MJ. Chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2010; 7(9):521–532.
65. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(18):4070–4078.

66. Wierda W, O'Brien S, Faderl S, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with Recurrent/Refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer*. 2006; 106(2):337–345.
67. Kowal M, Dmoszyńska A, Lewandowski K, et al. Efficacy and safety of fludarabine and cyclophosphamide combined therapy in patients with refractory/recurrent B-cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL)-Polish multicentre study. *Leukemia & Lymphoma*. 2004; 45(6):1159–1165.
68. Prabhash K, Vikram GS, Nair R, et al. Fludarabine in lymphoproliferative malignancies: a single-centre experience. *The National Medical Journal of India*. 2008; 21(4):171–174.
69. Schiavone EM, De Simone M, Palmieri S, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *European Journal of Haematology*. 2003; 71(1):23–28.
70. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (3.9.2012).
71. CEA Registry. Database, <https://research.tufts-nemc.org/cear/search/weight0.aspx> (3.9.2012).
72. National Institute for Health Research Economic Evaluation Database. <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutNHSEED.asp> (3.9.2012).
73. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 325(2):81–86.
74. Hancock S. Fludarabine as first line therapy for chronic lymphocytic leukemia. West Midlands Technology Assessment Collaboration 2003.
75. Ferguson J, Tolley K, Gilmour L. Health state preference study mapping the change over the course of the disease process in chronic lymphocytic leukemia. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 11th Annual European Congress, 8-11 November 2008: PCN79.
76. GlaxoSmithKline UK. Ofatumumab (Arzerra®) for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab. Manufacturer's NICE STA Submission 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12264/49445/49445.pdf> (14.11.2010).
77. Hyde C, Wake B, Bryan S, et al. Fludarabine as second-line therapy for B cell chronic lymphocytic leukaemia: a technology assessment. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2002; 6(2):1–89.
78. Doorduyn J, Buijt I, Holt B, et al. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *European Journal of Haematology*. 2005; 75(2):116–123.
79. Charakterystyka produktu leczniczego MabCampath (alemtuzumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf (12.11.2010).
80. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Załącznik 1f do zarządzenia Nr 66/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.

11. SPIS RYSUNKÓW, WYKRESÓW I TABEL

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

12. ANEKS

12.1. Charakterystyka pacjentów

12.1.1. Struktura populacji

W celu wyznaczenia struktury populacji skorzystano z danych KRN [3] dotyczących zachorowań. Dodatkowo porównano otrzymane wyniki z danymi dotyczącymi populacji ogólnej z GUS [44] dla roku 2009 r. W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentów z 2008 roku.

Tabela 4.
Liczebność populacji wg KRN (2008 rok) [3]

Wiek [lata]	Zachorowania	Procentowy udział
0-4	105	7%
5-9	64	4%
10-14	44	3%
15-19	22	1%
20-24	15	1%
25-29	16	1%
30-34	13	1%
35-39	9	1%
40-44	29	2%
45-49	49	3%
50-54	99	6%
55-59	143	9%
60-64	169	11%
65-69	147	10%
70-74	200	13%
75-79	177	12%
80-84	144	9%

Wiek [lata]	Zachorowania	Procentowy udział
85+	86	6%

Dane dotyczące struktury populacji ogólnej w Polsce przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Struktura populacji Polski w podziale na grupy wiekowe wg GUS (dane z roku 2009) [44]

Wiek [lata]	Procentowy udział
0-2	3%
3-6	4%
7-12	6%
13-15	4%
16-19	6%
20-24	8%
25-29	9%
30-34	8%
35-39	7%
40-44	6%
45-49	7%
50-54	8%
55-59	7%
60-64	5%
65-69	4%
70-74	4%
75-79	3%
80-84	2%
powyżej 85	1%

12.1.2. Średnia masa ciała pacjentów

Średnią masę ciała pacjentów w przedziale wiekowym powyżej 15. r.ż. oszacowano na podstawie danych o wzroście i wskaźniku BMI w populacji polskiej z GUS. Średnią masę ciała pacjentów poniżej 15. r.ż. pozyskano z danych GUS. [45] Dane te zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6.
Średni masa ciała populacji Polski w wieku poniżej 15 lat wg GUS [45]

Wiek [lata]	Średni masa ciała [kg]
0	7,20
1	11,60
2	14,20
3	16,20
4	18,40
5	21,30
6	23,40
7	27,00
8	29,50
9	32,30
10	35,50
11	39,60
12	43,20
13	49,10
14	52,50

Tabela 7.
Średni wzrost populacji Polski w wieku powyżej 15 lat wg GUS [45]

Wiek [lata]	Średni wzrost [cm]
15-19	171
20-29	172
30-39	171
40-49	169

Wiek [lata]	Średni wzrost [cm]
50-59	168
60-69	166
ponad 70	164

Tabela 8.
Ludność Polski w wieku powyżej 15 lat według wskaźnika BMI [45]

Wiek [lata]	BMI < 18	BMI 18-20	BMI 20,1-25	BMI 25,1-27	BMI 27,1-30	BMI > 30	Brak danych
15-19	341 000	790 300	1 630 200	128 000	58 300	31 600	900
20-29	294 900	974 900	3 663 600	734 400	458 100	227 200	15 900
30-39	88 300	373 300	2 453 000	868 700	781 100	457 500	9 400
40-49	49 000	214 400	2 383 000	1 029 200	1 199 000	793 000	11 900
50-59	40 800	156 900	1 625 700	1 022 600	1 255 100	1 101 600	3 900
60-69	16 500	65 900	802 900	620 400	794 300	761 800	11 300
70+	51 600	130 400	1 187 800	637 200	827 400	617 200	5 000

Średnie masy ciała populacji Polski w wieku powyżej 15. r.ż., obliczone na podstawie danych z Tabela 7 i Tabela 8, przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Średnia masa ciała pacjentów w kolejnych przedziałach wiekowych

Przedział wiekowy	Średni BMI	Średni wzrost [cm]	Średnia masa [kg]
15-19	21,40	171	62,59
20-29	22,86	172	67,63
30-39	24,38	171	71,30
40-49	25,28	169	72,21
50-59	26,08	168	73,62
60-69	26,53	166	73,11
70+	25,73	164	69,19

Do wyliczenia średniej masy ciała pacjentów zastosowano średnią ważoną przeciętnej masy ciała z podziałem na przedziały wiekowe. Wagami były liczby osób w danym przedziale wiekowym. Obliczenia przeprowadzono na podstawie struktury populacji uzyskanej z:

- liczby zachorowań na białaczkę limfatyczną (C91 w klasyfikacji ICD-10) z KRN [3];
- struktury populacji w Polsce na podstawie GUS [45].

Po skompilowaniu wszystkich danych przedstawionych powyżej otrzymano średnią masę ciała pacjentów. W analizie podstawowej, z uwagi na fakt, że tylko 15% pacjentów z CLL jest w wieku poniżej 50. r.ż. [2], masę ciała przyjęto jako wartość średnią wyznaczoną dla populacji powyżej 50. r.ż. Wartość średnią ustaloną dla wszystkich grup wiekowych wykorzystano w analizie wrażliwości. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 10). W analizie wykorzystano masę ciała oszacowaną z wartości uzyskanych na podstawie danych o liczbie zachorowań, ponieważ populacja ta jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej analizy.

Tabela 10.
Średnia masa ciała pacjentów

Struktura populacji	Populacja pacjentów	
	Powyżej 50. r.ż. – analiza podstawowa	Wszystkie grupy wiekowe – analiza wrażliwości
KRN	71,17	63,77
GUS	72,21	64,01
Średnia	71,17	63,77

12.1.3. Średnia powierzchnia ciała pacjentów

Średnią powierzchnię ciała pacjentów oszacowano uwzględniając dane o średniej masie ciała oraz średnim wzroście dla każdej z grup wiekowych. Skorzystano przy tym z formuły Du Bois [57] oraz modyfikacji Gehana i George'a [58], których wzory odpowiednio przedstawiono poniżej:

$$\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = 0,007184 \cdot (\text{Wzrost (cm)})^{0,725} \cdot (\text{Masa ciała (kg)})^{0,425}$$

$$\text{Powierzchnia ciała (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Wzrost (cm)} \cdot \text{Masa ciała (kg)}}{3600}}$$

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów w kolejnych przedziałach wiekowych [45]

Przedział wiekowy	Średnia masa	Średni wzrost [cm]	Średnia powierzchnia ciała wg formuły Du Bois [m ²]	Średnia powierzchnia ciała wg modyfikacji Gehana i George'a [m ²]
0	7,20	71	0,37	0,38
1	11,60	87	0,52	0,53
2	14,20	96	0,61	0,62
3	16,20	104	0,68	0,68
4	18,40	110	0,75	0,75
5	21,30	117	0,83	0,83
6	23,40	123	0,90	0,89
7	27,00	129	0,99	0,98
8	29,50	134	1,05	1,05
9	32,30	139	1,13	1,12
10	35,50	143	1,20	1,19
11	39,60	148	1,28	1,28
12	43,20	153	1,37	1,35
13	49,10	159	1,48	1,47
14	52,50	164	1,56	1,55
15-19	62,59	171	1,73	1,72
20-29	67,63	172	1,80	1,80
30-39	71,30	171	1,83	1,84
40-49	72,21	169	1,83	1,84
50-59	73,62	168	1,83	1,85
60-69	73,11	166	1,81	1,84
70+	69,19	164	1,75	1,78

Do wyliczenia średniej powierzchni ciała pacjentów zastosowano średnią ważoną przeciętnej powierzchni ciała z podziałem na przedziały wiekowe. Wagami były liczby osób w danym przedziale wiekowym. Obliczenia przeprowadzono na podstawie struktury populacji uzyskanej z:

- liczby zachorowań na białaczkę limfatyczną (C91 w klasyfikacji ICD-10) z KRN [3],
- struktury populacji Polski na podstawie GUS [45].

Po skompilowaniu wszystkich danych przedstawionych powyżej otrzymano średnią powierzchnię ciała pacjentów. W analizie podstawowej, z uwagi na fakt, że tylko 15% pacjentów z CLL jest w wieku poniżej 50. r.ż. [2], powierzchnię ciała przyjęto jako wartość średnią wyznaczoną dla populacji powyżej 50. r.ż. Wartość średnią ustaloną dla wszystkich grup wiekowych wykorzystano w analizie wrażliwości. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 12). W analizie wykorzystano powierzchnię ciała oszacowaną z wartości uzyskanych na podstawie danych o liczbie zachorowań z KRN, ponieważ populacja ta jest najbardziej zbliżona do populacji docelowej analizy. Ponadto uwzględniono wartość oszacowaną na podstawie formuły Du Bois, gdyż modyfikacja Gehana i Georga stanowi jej przybliżenie, jest więc obarczone większą niepewnością.

Tabela 12.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów

Struktura populacji	Populacja pacjentów			
	Powyżej 50. r.ż. – analiza podstawowa		Wszystkie grupy wiekowe – analiza wrażliwości	
Sposób oszacowania	Formuła Du Bois	Modyfikacja Gehana i George’a	Formuła Du Bois	Modyfikacja Gehana i George’a
KRN	1,79	1,81	1,64	1,66
GUS	1,80	1,83	1,68	1,69
Wartość uwzględniona w analizie	1,79		1,64	

12.2. Adaptacja modelu do warunków polskich – wprowadzone modyfikacje

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

12.3. Terapia wznawiana i II linia terapii

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.4. Dawkowanie – schemat FCR/FC w II linii terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

12.5. Użyteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

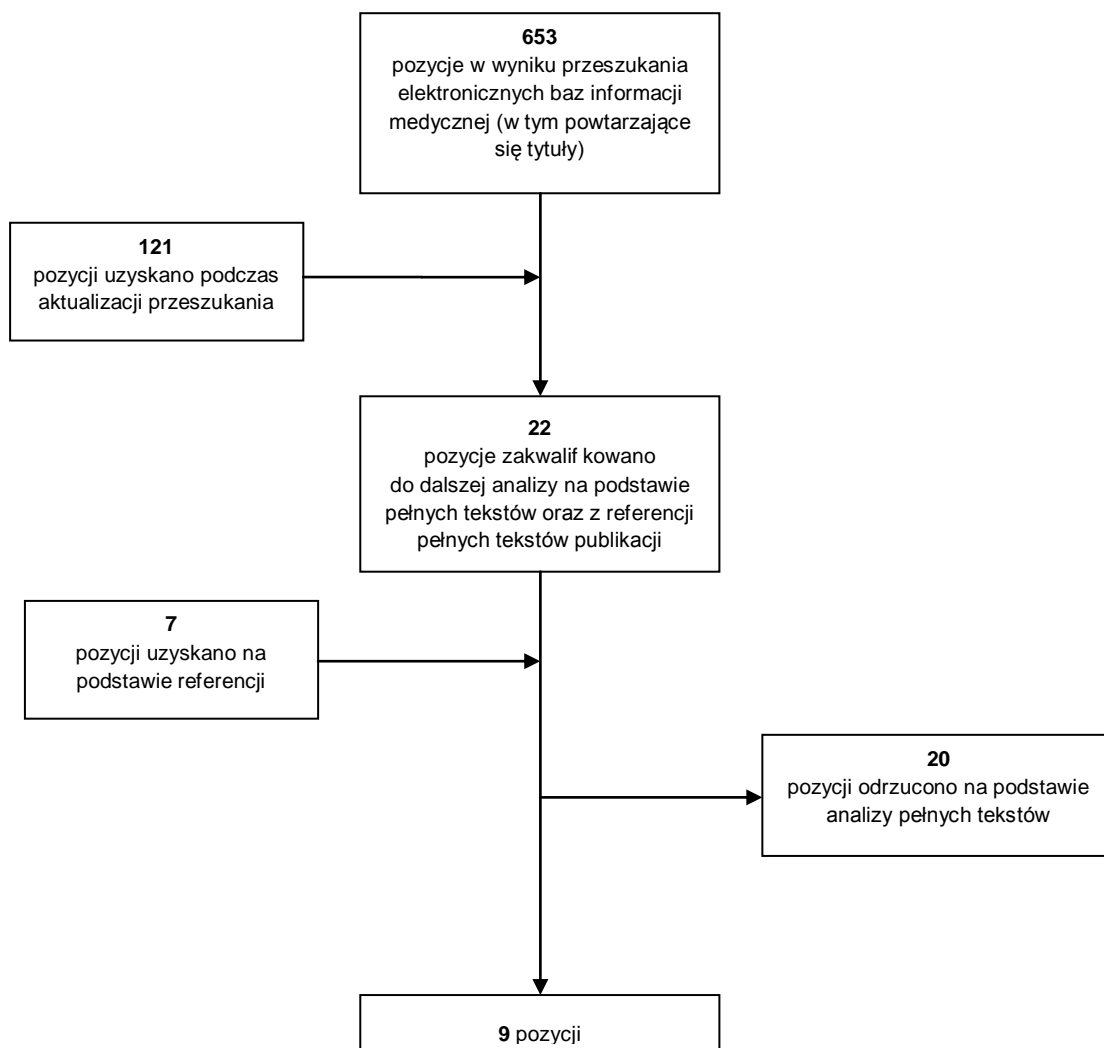
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 2.
Schemat QUOROM selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego dotyczącego relacji parametrów klinicznych z użytecznością stanu zdrowia



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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

12.6. Rozkłady prawdopodobieństwa parametrów w PSA

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

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

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

[REDACTED]

12.7. Bendamustyna i alemtuzumab - porównanie kosztów leków

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12.8. Odnalezione analizy ekonomiczne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

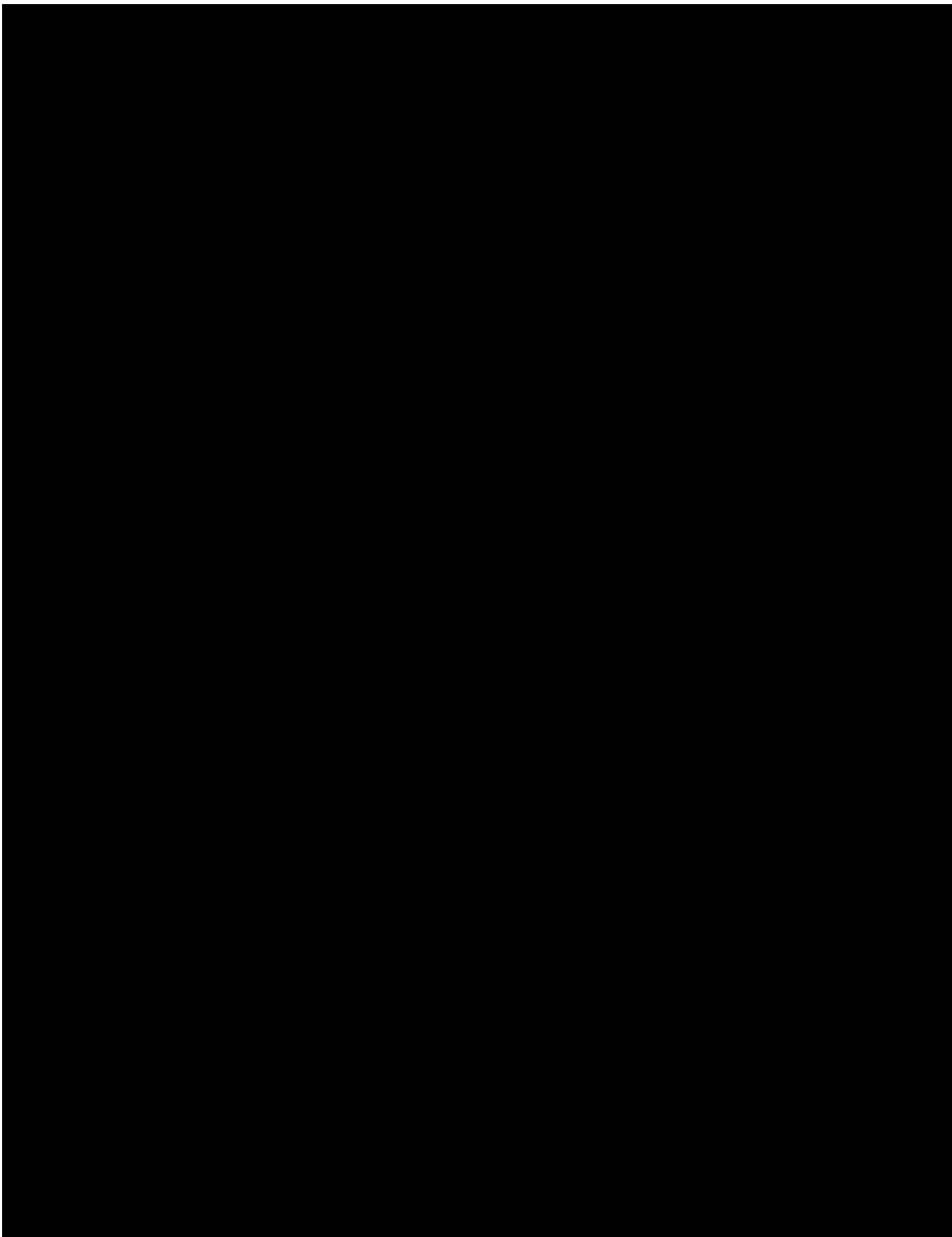
[REDACTED]

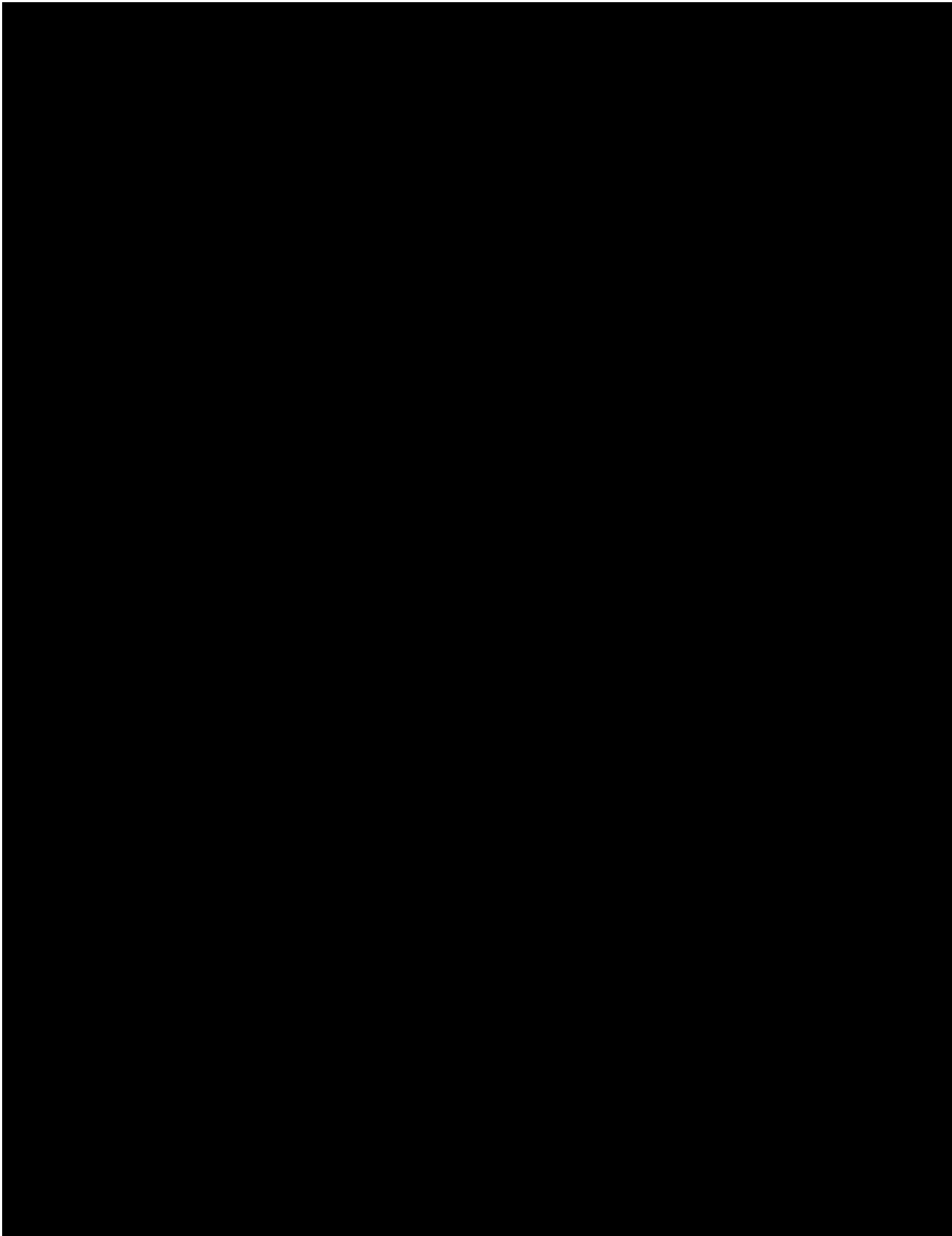
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]





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