

Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL)

Analiza wpływu na budżet



Warszawa

2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, zbieranie danych kosztowych, budowa modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków
- [REDACTED] zbieranie danych do oszacowania wielkości populacji
- [REDACTED] zbieranie danych kosztowych
- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola budowy modelu, raport końcowy, formułowanie wniosków
- [REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
SKRÓTY I AKRONIMY	6
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	8
STRESZCZENIE	9
1 CEL ANALIZY	12
1.1 Populacja.....	13
1.2 Interwencja	13
1.3 Komparator.....	13
1.4 Wyniki analizy.....	14
2 METODY	15
2.1 Perspektywa analizy.....	15
2.2 Horyzont czasowy.....	15
2.3 Populacja.....	15
2.3.1 Epidemiologia NHL i MCL.....	15
2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	20
2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	23
2.3.4 Populacja docelowa wskazana we wniosku	34
2.3.5 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	37
2.3.6 Podsumowanie oszacowania wielkości populacji, zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach	37
2.4 Założenia przyjęte w scenariuszach	39
2.4.1 Scenariusz istniejący.....	39
2.4.2 Scenariusz nowy, podstawowy.....	41
2.4.3 Scenariusz nowy - minimalny i maksymalny	46
2.5 Dane kosztowe	47
2.5.1 Koszty programu lekowego	47
2.5.2 Koszty schematów chemioterapii.....	48

2.5.1	Inne koszty medyczne	55
2.5.2	Instrument podziału ryzyka (RSS)	56
2.5.3	Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej.....	56
2.5.4	Dyskontowanie.....	57
2.6	Podsumowanie tabelaryczne wartości wejściowych do kalkulatora	57
3	WYNIKI BEZ RSS	63
3.1	Scenariusz istniejący.....	63
3.2	Scenariusz nowy - podstawowy	65
3.3	Scenariusz nowy - minimalny	69
3.4	Scenariusz nowy - maksymalny	73
4	WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS	77
4.1	Scenariusz istniejący.....	77
4.2	Scenariusz nowy - podstawowy (z RSS).....	77
4.3	Scenariusz nowy - minimalny (z RSS).....	80
4.4	Scenariusz nowy - maksymalny (z RSS).....	83
5	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	86
5.1	Scenariusz istniejący.....	86
5.2	Scenariusz nowy - podstawowy (bez RSS).....	88
5.3	Scenariusz nowy - podstawowy (bez RSS).....	92
6	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	95
7	WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	98
8	DYSKUSJA	99
8.1	Podsumowanie zastosowanych metod	99
8.2	Podsumowanie uzyskanych wyników	99
8.2.1	Wyniki analizy wrażliwości	103
8.3	Ograniczenia analizy.....	105
9	WNIOSKI	106
10	ANEKS	107
10.1	Projekt programu lekowego.....	107
10.2	Badanie EPIC MCL	110
10.3	Ankieta wśród ekspertów	113

10.4	Opis diagnostyki w projekcie programu lekowego dla MCL oraz w obecnie refundowanych programach lekowych w nowotworach hematologicznych	118
10.5	Średnia masa oraz powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL	123
10.6	Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w scenariuszu istniejącym.....	124
10.7	Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w wariantach scenariusza nowego	128
10.8	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	133
SPIS TABEL.....		135
SPIS RYCIN		138
PIŚMIENNICTWO.....		139

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BENDA	bendamustyna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European Public Assessment Reports</i>)
EPIC MCL	akronim badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia MCL w Polsce
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
MW	Makroglobulinemia Waldenströma
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PLRG	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (ang. <i>Polish Lymphoma Research</i>)

	<i>Group)</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, prednizon
R-COP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
R-DHAP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-IVAC	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabinę
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SEER	Rejestr epidemiologiczny prowadzony w Stanach Zjednoczonych (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka w ramach dedykowanego programu lekowego.
- W ramach analizy wpływu na budżet porównano wydatki płatnika publicznego (koszty leków oraz udzielanych świadczeń) aktualnie ponoszone na leczenie pacjentów, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania, z wydatkami płatnika publicznego, które będą ponoszone na leczenie wyszczególnionej powyżej grupy pacjentów po wprowadzeniu programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C 85.7, C 83.1)”.
- Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszczka chorują ok. 1 193 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [REDACTED] osób. Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu, w chwili obecnej, wynoszą ok. 18,9 mln zł rocznie.
- Po wprowadzeniu programu lekowego zapotrzebowanie na ibrutynib (w osobolatach terapii), w 5 kolejnych latach trwania PL, wyniesie odpowiednio: [REDACTED]
- Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka, koszt refundacji ibrutynibu z perspektywy NFZ wyniesie ok. [REDACTED] mln zł w 1. roku trwania programu i wzrośnie do maksymalnie ok. [REDACTED] mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku trwania programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. [REDACTED] mln zł i ok. [REDACTED] mln zł.
- Wzrost wydatków NFZ będzie częściowo kompensowany spadkiem wydatków refundacyjnych na inne leki obecnie stosowane w tej populacji i obniżeniem innych kosztów medycznych.
- Całkowite wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. [REDACTED] mln zł w 1. roku trwania programu i wzrosną do maksymalnie ok. [REDACTED] mln zł w 3. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ będą maleć i wyniosą ok. [REDACTED] mln zł i ok. [REDACTED] mln zł.
- Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała na to, iż zmiana wartości parametrów uzyskanych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów powoduje zmniejszenie kosztu refundacji ibrutynibu o ok. 12-14% w ciągu roku.

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku ibrutynib (Imbruvica®) w ramach programu lekowego leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci chorzy na MCL, u których wystąpił brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Za źródła danych posłużyły: światowe badania epidemiologiczne, dane z brytyjskiego rejestru HMRN, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, opinie polskich ekspertów, wyniki badania klinicznego ibrutynibu w MCL, wyniki polskiego badania ankietowego EPIC MCL oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.

Wyniki

Populacja docelowa

Obecnie w Polsce na chłoniaka z komórek płaszczka chorują ok. 1 193 osoby. Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań, liczba pacjentów, u których wystąpił brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania, wynosi ok. ■■■.

Aktualnie nie ma jednej ścieżki leczenia pacjentów chorych na MCL. W populacji z opornym lub nawrotowym typem choroby stosowane są różne schematy terapeutyczne. Oszacowane całkowite koszty leczenia pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL wynoszą ok. 18,9 mln zł rocznie. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty leków (ok. 13,7 mln zł), koszty podania leków (ok. 1,4 mln zł) oraz inne koszty medyczne (ok. 3,9 mln zł).

Wprowadzenie programu lekowego dedykowanego MCL spowoduje wzrost zapotrzebowania na ibrutynib od ok. ■ osobołat terapii w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■ osobołat terapii w 3. roku. W kolejnych latach trwania programu zapotrzebowanie na lek będzie maleć i w 5. roku wyniesie ok. ■ osobołata.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Po objęciu refundacją ibrutynibu, wydatki na ten lek będą rosnąć od ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu, do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ■ mln zł i ok. ■ mln zł.

Zmniejszenie wydatków refundacyjnych na inne leki obecnie stosowane w tej populacji i obniżenie innych kosztów medycznych, będzie częściowo kompensowało wzrost wydatków na refundację ibrutynibu. Wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. ■ mln zł w 1. roku i wzrosną do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku trwania programu. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ będą maleć do odpowiednio ok. ■ mln zł i ok. ■ mln zł.

Wydatki inkrementalne NFZ w scenariuszu minimalnym wahają się od ok. ■ mln zł do ok. ■ mln zł, natomiast w scenariuszu maksymalnym od ok. ■ mln zł do ok. ■ mln zł.

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu do ok. ■ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ■ mln zł i ok. ■ mln zł.

Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu i wzrosną do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ będą maleć i wyniosą ok. ■ mln zł i ok. ■ mln zł.

Wydatki inkrementalne NFZ w scenariuszu minimalnym wahają się od ok. ■ mln zł do ok. ■ mln zł, natomiast w scenariuszu maksymalnym od ok. ■ mln zł do ok. ■ mln zł.

Wyniki analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, na wyniki analizy BIA. W głównej analizie uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie.

Zmiana wartości parametrów z median na średnie spowodowała zmniejszenie liczby pacjentów z MCL włączanych do programu lekowego w kolejnych latach, a tym samym zmniejszenie zapotrzebowania na ibrutynib w trakcie trwania PL. Wydatki NFZ na re-

fundację ibrutynibu oszacowane w analizie wrażliwości były mniejsze o co najmniej 12% rocznie w porównaniu z wynikami głównej analizy.

Wnioski

Wprowadzenie programu lekowego leczenia ibrutynibem osób chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi. Jednocześnie refundacja ibrutynibu w ramach PL zapewni dostęp do terapii przełomowej chorym, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych.

Słowa kluczowe

ibrutynib, Imbruvica®, chłoniak z komórek płaszczka, MCL, analiza wpływu na budżet

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku ibrutynib (Imbruvica®) w ramach programu lekowego leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

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

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.
Interwencja (I)	Ibrutynib (Imbruvica®) stosowany zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), w ramach programu lekowego.
Komparator (C)	najlepsza dostępna terapia (wybór lekarza);
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych (dostępność w ramach programu lekowego); • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; • aspekty etyczne i społeczne.
Perspektywa analizy	NFZ;
Horyzont czasowy analizy	5 lat od momentu wprowadzenia refundacji (czas niezbędny dla ustalenia stanu równowagi);
Porównywane scenariusze	<ul style="list-style-type: none"> • scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, brak refundacji preparatu Imbruvica®; • scenariusz nowy – po wprowadzeniu refundacji Imbruvica® w ramach programu lekowego leczenia MCL.

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

1.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka spełniający następujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

- brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia;
- uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania;
- stan sprawności według WHO 0 – 2;
- wiek powyżej 18 r.ż.

oraz jednocześnie niespełniający następujących kryteriów wykluczenia z programu:

- stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K;
- ciężkie choroby układu krążenia;
- aktywne ciężkie zakażenie;
- ciąża;
- nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kryteria włączenia i wyłączenia z programu zostały ustalone w porozumieniu z ekspertami klinicznymi.¹ Treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 10.1.

1.2 Interwencja

Ocenianą interwencją stanowi preparat Imbruvica® zawierający substancję czynną ibrutynib należący do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej. Ibrutynib działa przeciwnowotworowo poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona (Btk), która występuje przede wszystkim w limfocytach B.

Zgodnie z ChPL preparat Imbruvica® u pacjentów z MCL stosuje się doustnie w dawce 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.² Dawkowanie w programie lekowym jest zgodne z opisanym w ChPL.

Aktualnie ibrutynib nie jest refundowany w Polsce.

1.3 Komparator

Nie istnieje jedna ustalona ścieżka terapeutyczna dla pacjenta z MCL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia. Wybór schematu chemioterapii zależy od wielu czynników. Z tego względu w procesie wyboru komparatorów dla ibrutynibu brano pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, dostępność leków w refundacji oraz wyniki badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (badanie EPIC MCL).³

Biorąc pod uwagę powyższe elementy zdecydowano, że komparatorem w ramach analiz HTA będzie najlepsza dostępna terapia (wybór lekarza). W analizie wpływu na budżet wybór lekarza ma odzwierciedlać różne terapie lekowe stosowane w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zostało opisane w Analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku.⁴

1.4 Wyniki analizy

W ramach analizy wpływu na budżet zostaną porównane aktualne wydatki płatnika publicznego wynikające z finansowania leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (koszty leków oraz udzielanych świadczeń) z wydatkami płatnika publicznego, które będą ponoszone po wprowadzeniu programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C 85.7, C 83.1)”.

Dodatkowo zostanie przeanalizowany wpływ wprowadzenia refundacji preparatu Imbruvica® w ramach programu lekowego na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Ze względu na wnioskowanie o refundację preparatu Imbruvica® w ramach programu lekowego dedykowanego leczeniu MCL, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia. Przewidywany sposób finansowania nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za oceniany produkt, zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji, stąd niniejsza analiza została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.⁵ Ponadto zidentyfikowane koszty ponoszone przez pacjentów (koszty steroidów stosowanych w ramach schematów lekowych takich jak np.: RCHOP, RIVAC) są nieznaczne dlatego nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres pięciu lat od momentu wprowadzenia refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego dla MCL. Ze względu na możliwość wejścia do programu lekowego pacjentów po I i kolejnych liniach leczenia czas w którym zdiagnozowani w jednym roku pacjenci mogą wejść do programu rozkłada się na kilka lat. Przyjęto, że 5-letni okres będzie niezbędny do ustalenia stanu równowagi.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT oraz niepewność związaną z zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministra Zdrowia i wnioskodawcę, nie ustalono dokładnej daty rozpoczęcia refundacji ibrutynibu.

Wydatki ponoszone z budżetu płatnika publicznego prezentowano w odniesieniu do pełnych lat horyzontu czasowego analizy.

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

2.3 Populacja

2.3.1 Epidemiologia NHL i MCL

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL; ICD-10: C83.1 C85.7) jest nowotworem należącym do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). W poniższych rozdziałach zebrano dane dotyczące: zapadalności i chorobowości NHL, odsetka chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych przypadków NHL oraz zapadalności i chorobowości MCL.

2.3.1.1 Zapadalność na chłoniaki nieziarnicze

Na świecie zapadalność na chłoniaki nieziarnicze różni się w zależności od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet.^{6,7} W Polsce odsetek nowych zachorowań na NHL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie.⁶ Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w roku 2013 rozpoznano 2 914 nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych (ICD-10 C82-C85).⁸ NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań na NHL stale rośnie (3-4% w skali roku).⁷ Odnalezione dane dotyczące zapadalności na NHL przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaki nieziarnicze.

Populacja	Rok	Współczynnik na 100 tys. osób	Liczba chorych	Referencje
Świat, mężczyźni	2013	2-18	-	Szczeklik 2013 ⁶ , Raport AOTM_Lenalidomid ⁷
Świat, kobiety	2013	1-11	-	Szczeklik 2013 ⁶ , Raport AOTM_Lenalidomid ⁷
Świat	2012	5,5	385 741	Globocan 2012 ⁹
USA	2012	20	63 066	Globocan 2012 ⁹
USA	2012	19,7	-	SEER 2012 ¹⁰
Europa	2012	12,6	93 518	Globocan 2012 ⁹
WHO Europa	2012	11,3	101 940	Globocan 2012 ⁹
EU-28	2012	15,6	79 312	Globocan 2012 ⁹
Centralna i Wschodnia Europa	2012	6,2	18 094	Globocan 2012 ⁹
UK	2012	18,8	11 836	Globocan 2012 ⁹
Francja	2012	18,1	11 512	Globocan 2012 ⁹
Niemcy	2012	17,8	14 597	Globocan 2012 ⁹
Włochy	2012	20,6	12 548	Globocan 2012 ⁹
Hiszpania	2012	13,1	6 130	Globocan 2012 ⁹
Polska	2010	7,3	2 819	onkologia.org.pl ¹¹
Polska	2012	-	3 005	KRN ⁸
Polska	2012	6,9	2 659	Globocan 2012 ⁹
Polska	2013	-	2 914	KRN ⁸
Polska	2013	kilkanaście	-	Szczeklik 2013 ⁶ , Raport AOTM_Lenalidomid ⁷

2.3.1.2 Chorobowość chłoniaków nieziarnicznych

Dane o liczbie chorych na chłoniaki nieziarniczne zebrano na podstawie wyników projektu Globocan za rok 2012⁹. Na świecie zdiagnozowanych w ciągu ostatnich pięciu lat było ponad 800 tys. chorych, z czego niespełna 250 tys. to mieszkańcy Europy. W Polsce współczynnik chorobowości 5-letniej w 2012 roku wyniósł 20/100 tys. mieszkańców, a liczba chorych 6 524 (Tab. 3).

Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaków nieziarnicznych.

Populacja	Rok	Współczynnik na 100 tys. osób*	Liczba chorych	Referencje
Świat	2012	16,0	832 843	Globocan 2012 ⁹
USA	2012	71,7	180 842	Globocan 2012 ⁹
Europa	2012	39,8	248 844	Globocan 2012 ⁹
WHO Europa	2012	35,3	263 230	Globocan 2012 ⁹
EU-28	2012	49,5	212 052	Globocan 2012 ⁹
Centralna i Wschodnia Europa	2012	18,2	45 257	Globocan 2012 ⁹
UK	2012	58,6	30 413	Globocan 2012 ⁹
Francja	2012	59,5	30 814	Globocan 2012 ⁹
Niemcy	2012	56,5	40 197	Globocan 2012 ⁹
Włochy	2012	66,8	34 992	Globocan 2012 ⁹
Hiszpania	2012	41,2	16 342	Globocan 2012 ⁹
Polska	2012	20,0	6 524	Globocan 2012 ⁹

*Chorobowość 5-letnia

2.3.1.3 Odsetek chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych chłoniaków nieziarnicznych

Spośród chorych na chłoniaki nieziarniczne odsetek chorych z MCL może wynosić od 2% do nawet 10%. Na podstawie danych z publikacji i rejestrów oraz wytycznych ESMO oszacowano średnią oraz medianę odsetka chorych z MCL wśród nowo rozpoznanych przypadków NHL, które wyniosły 7% (Tab. 4).

Tab. 4 Zestawienie danych o odsetku chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych NHL.

Odsetek wśród chorych na NHL	Odsetek brany pod uwagę w liczeniu średniej	Referencja
2-10%	6%	Smedby 2011 ¹² , Orphanet 2010 ¹³
6%	6%	EMA EPAR Ibrutinib 2014 ¹⁴
6-9%	7,5%	ESMO 2014 ¹⁵
6-10%	8%	onkologia.org.pl ¹¹

Odsetek wśród chorych na NHL	Odsetek brany pod uwagę w liczeniu średniej	Referencja
5-8%	6,5%	Szymczyk 2011 ¹⁶
5-7%	6%	Szymczyk 2010, światowe rejestry nowotworów ¹⁷
5-6%	5,5%	Szymczyk 2010, Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) Centrum Onkologii ¹⁷
do 8%	8%	Szymczyk 2010, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, Polish Lymphoma Research Group) ¹⁷
5-10%	8%	PTOK 2013 ¹⁸
4-10%	7%	Shah 2014 ¹⁹
6%	6%	NHL Classification Project 1997 ²⁰
Średnia/Mediana	7%/7%	

2.3.1.4 Zapadalność na MCL

W Krajowym Rejestrze Nowotworów Układu Limfatycznego (ang. *National Register of Lymphatic Neoplasms, NRLN*) w 2006 r. odnotowano 245 nowych przypadków MCL (Tab. 5). Wartość ta jest nieco wyższa od oszacowanej zapadalności na MCL na podstawie danych z KRN i odsetka chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych chorych na NHL (7%), która wyniosła średnio ok. 207 nowych przypadków MCL rocznie (oszacowanie dla lat 2012-2013). Zgodnie z opinią ekspertów przedstawioną na Spotkaniu Ekspertów w 2014 r. zapadalność na MCL wynosi ██████████ przypadków rocznie.²⁹

Tab. 5 Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Populacja	Rok	Współczynnik standaryzowany do wieku na 100 tys. osób	Liczba chorych	Referencje
USA	1992-2001/2004	0,51/0,55	-	Smedby 2011 ¹²
USA	1992-2001	0,51	-	Morton 2006 ²¹
USA	2004	0,69	-	Zhou 2008 ²²
USA	2014	1	-	Shah 2014 ¹⁹
Europa	2000	0,45	-	Smedby 2011 ¹²
Europa	2000-2002	0,45	-	EMA EPAR Ibrutinib 2014 ¹⁴
Europa	2009-2011	0,4-0,8	1800-3600	NICE 2009 ²³ , Orphanet 2010 ¹³ , Smith 2011 ²⁴ , Sant 2010 ²⁵
Europa	2014	1	-	Shah 2014 ¹⁹
Europa	2014	1-2	-	ESMO 2014 ¹⁵
UK	dane z okresu 2004-2014	0,7	510	HMRN ²⁶

Populacja	Rok	Współczynnik standaryzowany do wieku na 100 tys. osób	Liczba chorych	Referencje
Polska	2006	-	245	Gałązka 2007 ²⁷ (Krajowy Rejestr Nowotworów Układu Limfatycznego)
Polska	dane z okresu 2007-2012	-	średnio 119 na rok (łącznie 711)	Krajowy Rejestr Histopatologiczny Chłoniaków ²⁸ (ang. <i>The Polish National Histopathological Lymphoma Register</i>)
Polska	2012	-	210	oszacowanie własne*
Polska	2013	-	204	oszacowanie własne*
Polska	2013	2-3	-	PTOK 2013 ¹⁸
Polska	2014	-	██████	opinia ekspertów uzyskana podczas Spotkania Ekspertów MCL w Łodzi ²⁹

*oszacowanie na podstawie zapadalności na NHL z bazy KRN oraz odsetka pacjentów z MCL (7%)

2.3.1.5 Chorobowość MCL

Zgodnie z dostępnymi danymi w Europie liczba chorych na MCL wynosi od ok. 9 000 do ok. 29 000 osób (Tab. 6). Współczynnik chorobowości MCL w Europie wg danych Orphanet wynosi 3,5 na 100 tys. osób.

Tab. 6 Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Populacja	Rok	Współczynnik na 100 tys. mieszkańców	Liczba chorych	Referencje
Europa	2016	3,5	-	Orphanet 2016 ³⁰
Europa	2014	<6	<31 000	EMA rekomendacja - lek sierocy ³¹
EU	2014	1,7-5,6	9 000-29 000	EMA, orphans ³²
UK	dane z okresu 2004-2014	chorobowość 3-letnia 1,6	1010	rejestr HMRN ²⁶
		chorobowość 5-letnia 2,2	1 390	
		chorobowość 10-letnia 3,1	1810	

2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Imbruvica[®],³³

Produkt Imbruvica[®] jest wskazany do leczenia:

- *dorośłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL);*
- *dorośłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w monoterapii;*
- *dorośłych pacjentów przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), z którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;*
- *dorośłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.*

2.3.2.1 Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL)

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MCL w Polsce. Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,1 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski, liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 193.³⁴

Do oszacowania liczby pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka wykorzystano dane z badania EPIC MCL (opis badania w aneksie 10.2). [REDACTED]

Stosując powyższy odsetek, liczba osób w Polsce z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (po co najmniej jednej linii leczenia) wynosi ok. [REDACTED]

2.3.2.2 Populacja chorych z CLL wcześniej nieleczonych oraz którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

2.3.2.2.1 Oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych

Aby oszacować wielkość populacji pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych przyjęto, że będą ją stanowić wyłącznie pacjenci nowo zdiagnozowani.

Według polskich wytycznych leczenia CLL standaryzowany współczynnik zachorowalności na tę chorobę wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie.³⁵ Wartość ta jest zbliżona do przedstawionej w prezentacji prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego dotyczącej leczenia przewlekłych chorób nowotworowych układu limfoidalnego³⁶ z której wynika, że w 2009 r. CLL/SLL zdiagnozowano w Polsce u 1 615 osób, co daje zapadalność na poziomie 4,23/100 tys. osób rocznie. Natomiast w wytycznych leczenia nowotworów układu chłonnego z 2011 r.³⁷ prezentowane są dane dotyczące zapadalności na nowotwory układu limfoidalnego w Polsce w 2008 r., zgodnie z którymi liczba pacjentów z CLL/SLL zdiagnozowanych w roku 2008 wyniosła 1510 a współczynnik zapadalności na CLL/SLL w 2008 roku wyniósł 4/100 tys. osób.

Na podstawie powyższych danych można przyjąć, że średnio co roku w Polsce diagnozowanych jest ok. 1563 nowych przypadków CLL.

2.3.2.2 Oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z CLL po co najmniej jednej wcześniejszej terapii

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie weryfikacyjnej dla leku Imbruvica w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Polsce w 2014 r. wyniosła 15 742 a w roku 2015 – 16 704.³⁸ Natomiast liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10 C 91.1; kod rozpoznania głównego lub współistniejącego), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia), wg danych NFZ wyniosła w roku 2014 3 382, a w roku 2015 – 3 342 (średnio 3 362 osób).

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

2.3.2.3.1 Oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z MW po co najmniej jednej wcześniejszej terapii

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MW w Polsce. Współczynnik chorobowości MW w Europie wynosi, zgodnie z danymi Orphanet z 2016 roku, 1 na 100 tys. osób.³⁹ Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski, liczba pacjentów cierpiących na MW w Polsce wynosi ok. 385.³⁴

Ze względu na brak danych o odsetku pacjentów z MW po co najmniej jednej wcześniejszej terapii przyjęto za badaniem EPIC MCL, że odsetek ten będzie wynosił [REDACTED]. Mediana czasu przeżycia chorych na WM wynosi około 5-6 lat³⁹ i jest zbliżona do mediany przeżycia pacjentów chorych na MCL (mediana 3-5 lat)⁴³, stąd odsetek pacjentów chorych na MW po co najmniej I linii leczenia może być zbliżony do obserwowanego dla MCL. Przyjmując powyższe założenie liczba pacjentów z MW w Polsce, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, wynosi [REDACTED].

2.3.2.3.2 Oszacowanie liczby dorosłych pacjentów z MW leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii

Aby oszacować wielkość populacji pacjentów z MW leczonych po raz pierwszy przyjęto, że będą ją stanowić wyłącznie pacjenci nowo zdiagnozowani.

Zgodnie z danymi prezentowanymi w Zaleceniach diagnostyczno-terapeutycznych w nowotworach złośliwych⁴⁰ roczna zapadalność na MW wynosi 3 przypadki na 1 mln osób. Natomiast dane Orphanet z 2016 r. wskazują na roczną zapadalność na MW dla Europy wynoszącą 1 na 260 tys. osób.³⁹ Na podstawie powyższych współczynników liczbę nowych przypadków MW w Polsce można oszacować między 115 a 148 rocznie. Zgodnie z danymi przekazanymi przez zleceniodawcę odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów z MW, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii wynosi █. Wartość ta, zgodnie z informacją od wnioskodawcy, została określona na Spotkaniu Ekspertów i była wykorzystywana do analiz wewnętrznych.

Przyjmując powyższy odsetek, liczba dorosłych pacjentów z MW leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii, wynosi █ osób rocznie.

2.3.2.4 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w powyższych rozdziałach populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których można zastosować lek Imbruvica® wynosi w Polsce ok. █ tys. osób (Tab. 7).

Tab. 7. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja		Liczba chorych
Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka		█
Populacja chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	wcześniej nieleczonych	1 563
	po co najmniej jednej wcześniejszej terapii	3 362
Populacja chorych z makroglobulinemią Waldenströma	po co najmniej jednej wcześniejszej terapii	█
	leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	█
SUMA		█

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

Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji ibrutinibu w ramach programu lekowego dedykowanego pacjentom z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają przeciwwskazania do jej zastosowania. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego oraz wykluczające udział w programie przedstawiono w Tab. 8.

Populację obejmującą pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano uwzględniając chorobowość i zapadalność na MCL w Polsce.

Tab. 8 Kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”⁴¹

Kryteria kwalifikacji	Kryteria wykluczające udział w programie
<p>Chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy spełniają poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia; • uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania; • stan sprawności według WHO 0 – 2; • wiek powyżej 18 r.ż. 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie w arfaryny lub innych antagonistów witaminy K; • ciężkie choroby układu krążenia; • aktywne ciężkie zakażenie; • ciąża; • nadwrażliwość na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

2.3.3.1 Liczba aktualnie zdiagnozowanych pacjentów z MCL spełniających kryteria kwalifikacji do programu

2.3.3.1.1 Chorobowość

Do oszacowania liczby osób chorych na MCL w Polsce posłużono się współczynnikiem 10-letniej chorobowości z brytyjskiego rejestru HMRN wynoszącym 3,1 na 100 tys. mieszkańców. Przyjmując powyższy współczynnik liczba pacjentów z MCL w Polsce wynosi ok. 1 193 (Tab. 9).

Tab. 9. Oszacowanie chorobowości MCL w Polsce.

Parametr	Wartość
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN ²⁶)	3,1/100 tys. mieszkańców
Populacja Polski ⁴²	38 478 602
Liczba chorych na MCL w Polsce	1 193

2.3.3.1.2 Brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia

Przyjęto, że wszyscy pacjenci chorzy na MCL są aktualnie zdiagnozowani (założenie konserwatywne).

Do oszacowania liczby osób z MCL aktualnie leczonych co najmniej II linią posłużono się wynikami badania EPIC MCL. [REDACTED]

Przyjmując powyższy odsetek, liczba osób w Polsce z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych co najmniej terapią II linii wynosi ok. [REDACTED].

Tab. 10. Udział poszczególnych linii leczenia [REDACTED] (wyniki badania EPIC MCL³).

Linia leczenia	I	II	III	IV	V
Udział	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.3.3.1.3 Uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania oraz stan sprawności wg WHO 0-2

W celu oszacowania liczby pacjentów z MCL spełniających następujące kryteria kwalifikacji do programu lekowego:

- uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania;
- stan sprawności według WHO 0 - 2,

przeprowadzono badanie ankietowe, w którym wzięło udział 5 ekspertów z zakresu hematologii. Wzór ankiety oraz odpowiedzi klinicystów na pytania przedstawiono w aneksie 10.3. W Tab. 11 przedstawiono skumulowane wyniki dla każdego pytania. Wyniki prezentowane są w formie median i średnich. Ze względu na dużą rozbieżność w odpowiedziach na poszczególne pytania w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet do szacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, wykorzystano mediany. Wpływ średnich wartości z uzyskanych odpowiedzi na wyniki analizy wpływu na budżet testowano w analizie wrażliwości.

Tab. 11. Skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów.⁴³

Linie leczenia MCL w Polsce	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce stosuje bendamustynę w monoterapii lub leczeniu skojarzonym?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce posiada przeciwwskazania do stosowania bendamustyny (czy to w monoterapii, czy to w leczeniu skojarzonym)?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce klasyfikuje się jako stan sprawności według WHO 0-2?	Czy na etapie danej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę), wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica? (czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)
1. linia leczenia				
2. linia leczenia				
3. linia leczenia				
4. linia leczenia				
5. i kolejne linie leczenia				

2.3.3.1.4 Wiek powyżej 18 r.ż.

Przy szacowaniu populacji docelowej pominięto kryterium „wiek powyżej 18 r.ż.”. Zgodnie z danymi ze Stanów Zjednoczonych odsetek pacjentów, u których rozpoznaje się MCL poniżej 50 r.ż. wynosi <0,07%.²² Również w badaniu EPIC MCL nie wzięli udziału pacjenci poniżej 40 r.ż.

2.3.3.1.5 Kryteria wykluczenia z programu

Zgodnie z projektem programu lekowego dedykowanego MCL pacjenci nie będą włączani do PL w następujących przypadkach:

- stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K;
- ciężkie choroby układu krążenia;
- aktywne ciężkie zakażenie;
- ciąża;
- nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu, którzy z różnych względów (m.in. z powodu spełnienia kryterium wykluczającego udział w PL) nie otrzymają terapii ibrutynibem uzyskano z wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. Pytanie 4, które zadano w ankiecie ekspertom brzmiało „Czy na etapie danej linii leczenia MCL, wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica? (czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)”. Skumulowane odpowiedzi na powyższe pytanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 12. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami, kwalifikujących się do PL, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem (skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów⁴³).

Linie leczenia MCL w Polsce	Czy na etapie danej linii leczenia MCL, wśród pacjentów którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica? (czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)
1. linia leczenia	1
2. linia leczenia	██████████
3. linia leczenia	██████████
4. linia leczenia	██████████
5. i kolejne linie leczenia	██████████

2.3.3.16 Obliczenia

W Tab. 13 i Tab. 14 przedstawiono sposób szacowania liczby aktualnie zdiagnozowanych pacjentów z MCL, którzy otrzymają leczenie ibrutinibem w ramach programu lekowego. Dokładny opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziałach powyżej.

Tab. 13. Etapy szacowania na bazie chorobowości liczby pacjentów, którzy otrzymają leczenie ibrutinibem w ramach PL

Parametr	Wartość
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (dane z rejestru HMRN ²⁶)	3,1 na 100 tys. mieszkańców
Liczba pacjentów z MCL w Polsce przy założeniu w współczynnika 10-letniej chorobowości z Wielkiej Brytanii	1 193
Odsetek pacjentów leczonych terapią co najmniej II linii (dane z badania EPIC MCL ³)	■
Liczba pacjentów z MCL w Polsce leczonych co najmniej terapią II linii	■
w tym pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego, którzy zostaną do niego włączeni (patrz Tab. 14)	■

Tab. 14 Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem.

Linia leczenia	Liczba pacjentów w danej linii	Odsetek leczonych bendamustyną	Odsetek osób z przeciwwskazaniem do stosowania bendamustyny	Liczba pacjentów leczonych bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania	Odsetek osób ze stanem sprawności 0-2 wg WHO	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego	Odsetek osób kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, którzy zostaną do niego włączeni
I	■	■	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■	■	■
IV	■	■	■	■	■	■	■	■
V	■	■	■	■	■	■	■	■
							■	■

2.3.3.2 Liczba nowo diagnozowanych pacjentów z MCL rocznie, spełniających kryteria kwalifikacji do programu

2.3.3.2.1 Zapadalność

Liczbę rozpoznawanych przypadków MCL w Polsce rocznie zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (ang. *National Register of Lymphatic Neoplasms*) z 2006 r.²⁷ Powyższy rejestr umożliwił zebranie bardziej specyficznych danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaki niż KRN, a także pozwalał na kompleksową kontrolę jakości zbieranych danych. W 2006 r. w Rejestrze Nowotworów Układu Limfatycznego odnotowano 245 nowych przypadków MCL, a łącznie nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych (C82-C86) rozpoznano 2 835.

Z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że zapadalność na MCL w ciągu ostatnich 10 lat wzrosła. Wzrost zapadalności na chłoniaki nieziarnicze ogółem można zaobserwować na podstawie danych KRN. W roku 2006 liczba nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych zareportowanych do KRN wyniosła 2 426 a w roku 2013 (najbardziej aktualne dane) wartość ta wzrosła do 2 914.^B Powyższe dane wskazują na wzrost zapadalności na chłoniaki nieziarnicze w ciągu 7 lat o ok. 20,1%.

Założono, że podobny wzrost zostanie odnotowany w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka. Uwzględniając powyższy odsetek liczba nowo diagnozowanych pacjentów z MCL rocznie wyniesie 294 (Tab. 15). Oszacowana wartość jest zgodna z zapadalnością roczną podawaną przez ekspertów w Spotkaniu Ekspertów w Łodzi w 2014 r. [REDACTED]

Tab. 15. Szacowanie rocznej zapadalności na MCL w Polsce.

Parametr	Wartość
Liczba nowych przypadków MCL w roku 2006 w Polsce (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego ²⁷)	245
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2016 (dane z KRN dotyczące wzrostu zapadalności na NHL w latach 2006-2013 ⁹)	20,1%
Oszacowana zapadalność roczna na MCL w Polsce	294

2.3.3.2.2 Brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia

Odsetki pacjentów, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku przyjęto za wyniki badania EPIC MCL (opis badania w aneksie 10.2). [REDACTED]

Tab. 16. Udział pacjentów, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby pacjentów (wyniki badania EPIC MCL³).

Linia leczenia	I	II	III	IV	V	VI
Udział leczonych daną linią	■	■	■	■	■	■

2.3.3.23 Uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania oraz stan sprawności wg WHO 0-2

W celu oszacowania liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy będą spełniali następujące warunki kwalifikacji do programu lekowego:

- uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania;
- stan sprawności według WHO 0 - 2,

posłużono się wynikami badania ankietowego, w którym wzięto udział 5 ekspertów z zakresu hematologii. Wzór ankiety oraz odpowiedzi klinicystów na pytania w ankiecie przedstawiono w aneksie 10.3. W Tab. 11 (rozdział 2.3.3.1.3) przedstawiono skumulowane wyniki dla każdego pytania. Wyniki prezentowane są w formie median i średnich. Ze względu na dużą rozbieżność w odpowiedziach na poszczególne pytania w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet do szacowania populacji docelowej wykorzystano mediany. Wpływ średnich wartości z uzyskanych odpowiedzi na wyniki analizy wpływu na budżet testowano w analizie wrażliwości.

2.3.3.24 Wiek powyżej 18 r.ż.

Przy szacowaniu populacji docelowej pominięto kryterium „wiek powyżej 18 r.ż.”. Zgodnie z danymi ze Stanów Zjednoczonych odsetek pacjentów, u których rozpoznaje się MCL poniżej 50 r.ż. wynosi <0,07%.²² Również w badaniu EPIC MCL nie wzięli udziału pacjenci poniżej 40 r.ż.

2.3.3.25 Obliczenia

W Tab. 18 przedstawiono sposób szacowania liczby rozpoznawanych pacjentów z MCL rocznie, którzy otrzymają leczenie ibrutinibem w ramach programu lekowego. Przejścia pacjentów pomiędzy kolejnymi liniami leczenia obrazujące wchodzenie pacjentów do programu lekowego po poszczególnych liniach leczenia przedstawiono na Ryc. 1.

W celu oszacowania liczby pacjentów, którzy na poziomie danej linii są leczeni bendamustyną lub mają przeciwwskazania do jej stosowania, oraz mają stan sprawności wg WHO 0-2, i otrzymają leczenie kolejnej linii wykorzystano dane z badania EPIC MCL (Tab. 17). Założono, że odsetki pacjentów leczonych bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem sprawności wg WHO 0-2, wymagających zastosowania leczenia kolejnej linii będą takie same jak obserwowane w całej populacji badania EPIC MCL. Takie założenie wydaje się bardziej zgodne z rzeczywistością niż przyjęcie, że wszyscy ci pacjenci otrzymają kolejną linię leczenia.

Opis pozostałych parametrów wykorzystanych do oszacowania liczby nowo diagnozowanych pacjentów rocznie, którzy wejdą do PL przedstawiono w rozdziałach powyżej.

Tab. 17. Udział pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii (wyniki badania EPIC MCL³).

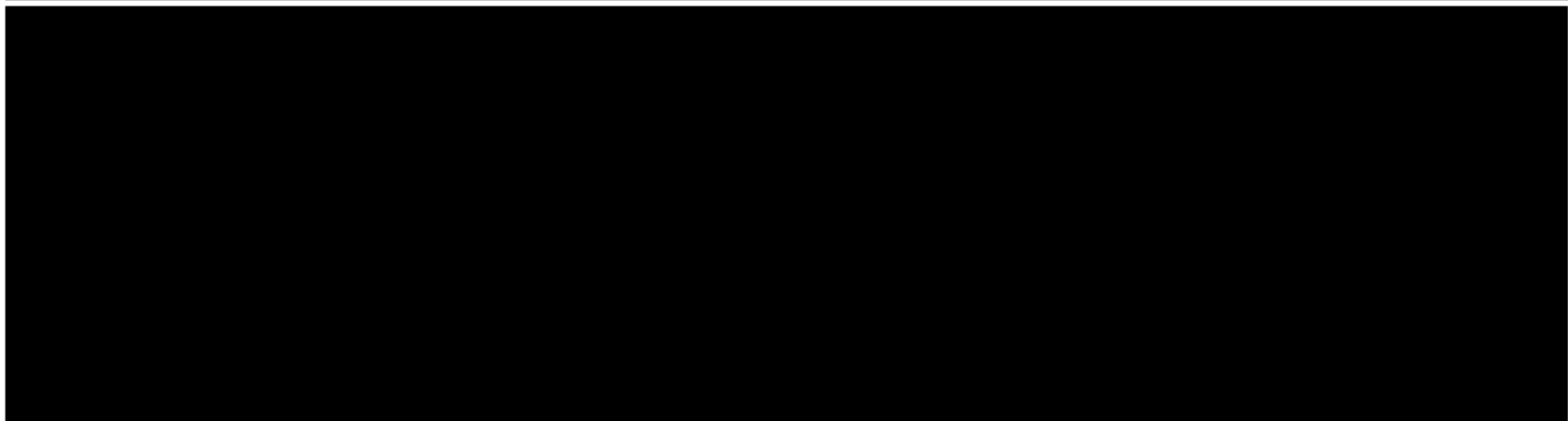
Linia leczenia	I	II	III	IV	V	VI
Udział leczonych daną linią	■	■	■	■	■	■

Tab. 18. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem.

Linia leczenia	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy przędą do kolejnych linii leczenia		Odsetek leczonych bendamustyną	Odsetek osób z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny	Odsetek osób ze stanem sprawności 0-2 wg WHO	Liczba pacjentów leczonych bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, ze stanem sprawności wg WHO 0-2	Odsetek pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej**	Odsetek osób kwalifikujących się do PL, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego po danej linii leczenia, z diagnozowanymi w jednym roku
	łącznie	w tym leczeni poza PL*							
I	■	■	■	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IV	■	■	■	■	■	■	■	■	■
V	■	■	■	■	■	■	■	■	■
VI	■	■	■	■	■	■	■	■	■

*różnica liczby pacjentów leczonych daną linią leczenia łącznie i liczby pacjentów, którzy otrzymają ibrutynib w ramach tej samej linii leczenia

**założono, że wśród pacjentów leczonych bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem sprawności wg WHO 0-2, odsetki pacjentów którzy otrzymają kolejną linię leczenia w stosunku do poprzedniej będą takie same jak odnotowane w całej populacji badania EPIC MCL



2.3.3.3 Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

Przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej do programu lekowego dedykowanego MCL zostanie włączonych ■■■ pacjentów aktualnie leczonych. Dodatkowo na bazie rocznej zapadalności będzie wchodziło do programu ■■■ pacjentów (Tab. 19).

Tab. 19. Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Populacja	Wartość
Liczba pacjentów aktualnie zdiagnozowanych, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL	■■■
Liczba nowodiagnostowanych pacjentów rokrocznie, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL	■■■

2.3.4 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Przebieg szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku jest tożsamy ze sposobem szacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jedyną różnicę stanowi nieuwzględnienie przy szacowaniu populacji docelowej wskazanej we wniosku odsetka pacjentów kwalifikujących się do PL, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib (3. pytanie z ankiety skierowanej do ekspertów). Wielkość populacji docelowej oszacowanej na bazie chorobowości wynosi ■■■ osób (Tab. 20), natomiast oszacowanej na bazie zapadalności wynosi ■■■ osób (rokrocznie; Tab. 21).

Tab. 20. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Linia leczenia	Liczba pacjentów w danej linii	Odsetek leczonych bendamustyną	Odsetek osób z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny	Liczba pacjentów w leczonych bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania	Odsetek osób ze stanem sprawności 0-2 wg WHO	Liczba pacjentów w kwalifikujących się do programu lekowego
I	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■
IV	■	■	■	■	■	■
V	■	■	■	■	■	■
					Suma	■

Tab. 21. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Linia leczenia	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy przędą do kolejnych linii leczenia		Odsetek leczonych bendamustyną	Odsetek osób z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny	Odsetek osób ze stanem sprawności 0-2 wg WHO	Liczba pacjentów leczonych bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, ze stanem sprawności wg WHO 0-2	Odsetek pacjentów, którzy przystępują do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej**	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia
	łącznie	w tym leczeni poza PL*						
I	■	■	■	■	■	■	■	■
II	■	■	■	■	■	■	■	■
III	■	■	■	■	■	■	■	■
IV	■	■	■	■	■	■	■	■
V	■	■	■	■	■	■	■	■
VI	■	■	■	■	■	■	■	■

*różnica liczby pacjentów leczonych daną linią leczenia łącznie i liczby pacjentów, którzy otrzymują ibrutynib w ramach tej samej linii leczenia

**założono, że wśród pacjentów leczonych bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem sprawności wg WHO 0-2, odsetki pacjentów którzy otrzymują kolejną linię leczenia w stosunku do poprzedniej będą takie same jak odnotowane w całej populacji badania EPIC MCL

2.3.5 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt Imbruvica® nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez zleceniodawcę produkt Imbruvica® jest obecnie stosowany w Polsce w ramach programu wczesnego dostępu do leczenia (tzw. NPP, ang. *Named Patient Program*). Na podstawie danych o liczbie opakowań dostarczonych pacjentom w pierwszym kwartale 2016 roku oszacowano, że obecnie leczonych ibrutinibem jest ok. ■■■■ pacjentów.

Do obliczeń przyjęto założenie, że opakowania zawierające 90 kaps. dostarczane są pacjentom chorym na CLL, a opakowania 120 kaps. pacjentom chorym na MCL. Przyjmując powyższe założenie jedno opakowanie, zgodnie z dawkowaniem z ChPL, wystarcza na miesiąc terapii (30 dni), czyli w ciągu kwartału jeden pacjent potrzebuje 3 opakowań produktu Imbruvica®.

Tab. 22. Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Kwartał	Opakowania 140 mg, 90 kaps.	Pacjenci z CLL	Opakowania 140 mg, 120 kaps.	Pacjenci z MCL	Łącznie
Q1 2016	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

2.3.6 Podsumowanie oszacowania wielkości populacji, zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W Tab. 23 podsumowano oszacowania populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.

Tab. 23 Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA

Populacja	Liczba pacjentów	Komentarz
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■■■■	opis szacowania populacji w rozdziale 2.3.2, podsumowanie w rozdziale 2.3.2.4
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	aktualnie leczeni: ■■■■ nowozdiagnozowani (oszacowanie na podstawie zapadalności rocznej): ■■■■	opis szacowania populacji w rozdziale 2.3.4
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■■■■	informacje o populacji w rozdziale 2.3.5

Populacja	Liczba pacjentów	Komentarz
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	aktualnie leczeni: ■■■ nowozdiagnozowani (oszacowanie na podstawie zapadalności rocznej): ■■■	opis szacowania populacji w rozdziale 0, podsumowanie w rozdziale 2.3.3.3

2.4 Założenia przyjęte w scenariuszach

2.4.1 Scenariusz istniejący

2.4.1.1 Aktualnie stosowane terapie

Komparator w niniejszej analizie stanowi najlepsza dostępna terapia (wybór lekarza). Przyjęto, że terapiami stosowanymi w ramach wyboru lekarza będą najczęściej stosowane terapie lekowe powyżej I linii u pacjentów z MCL w praktyce klinicznej. W tym celu posłużono się wynikami badania EPIC MCL. [REDACTED]

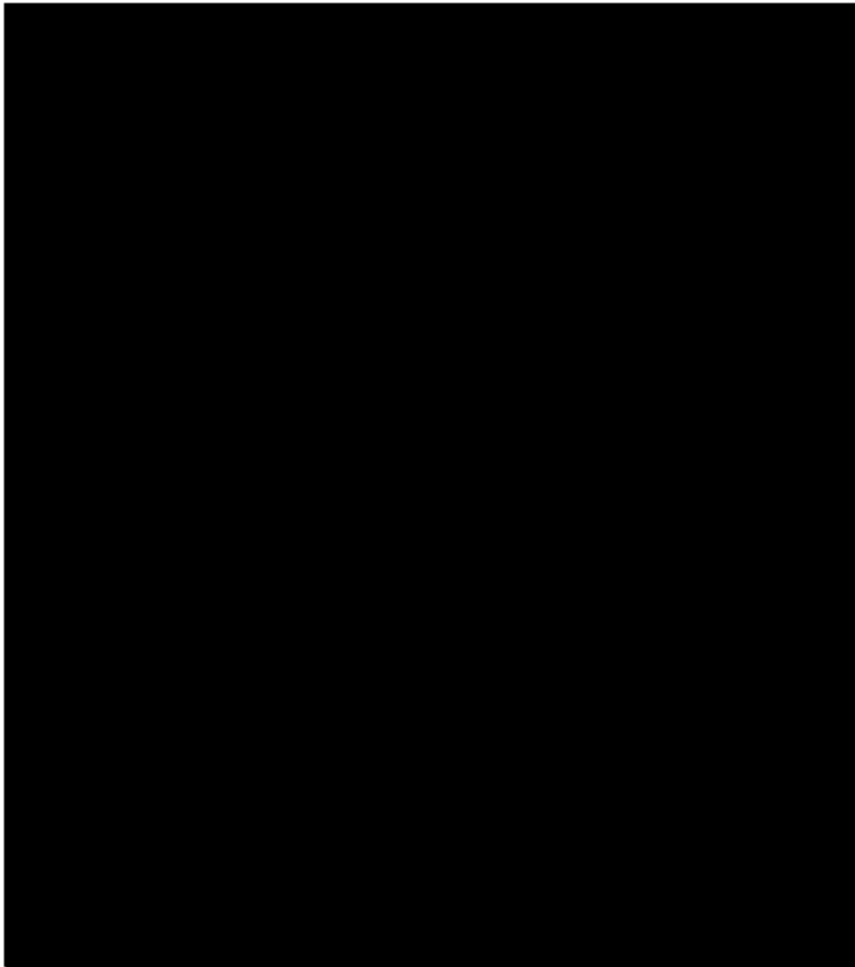
[REDACTED]

[REDACTED]

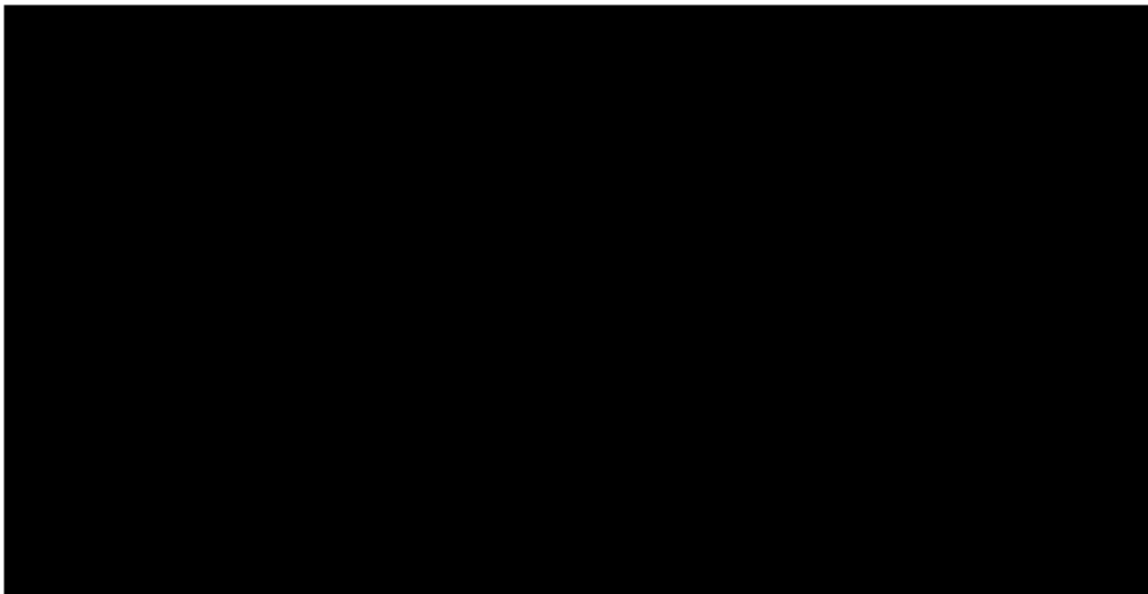
[REDACTED]

Tab. 24 Terapie lekowe stosowane w MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [REDACTED] (wyniki badania EPIC MCL³).

[REDACTED]

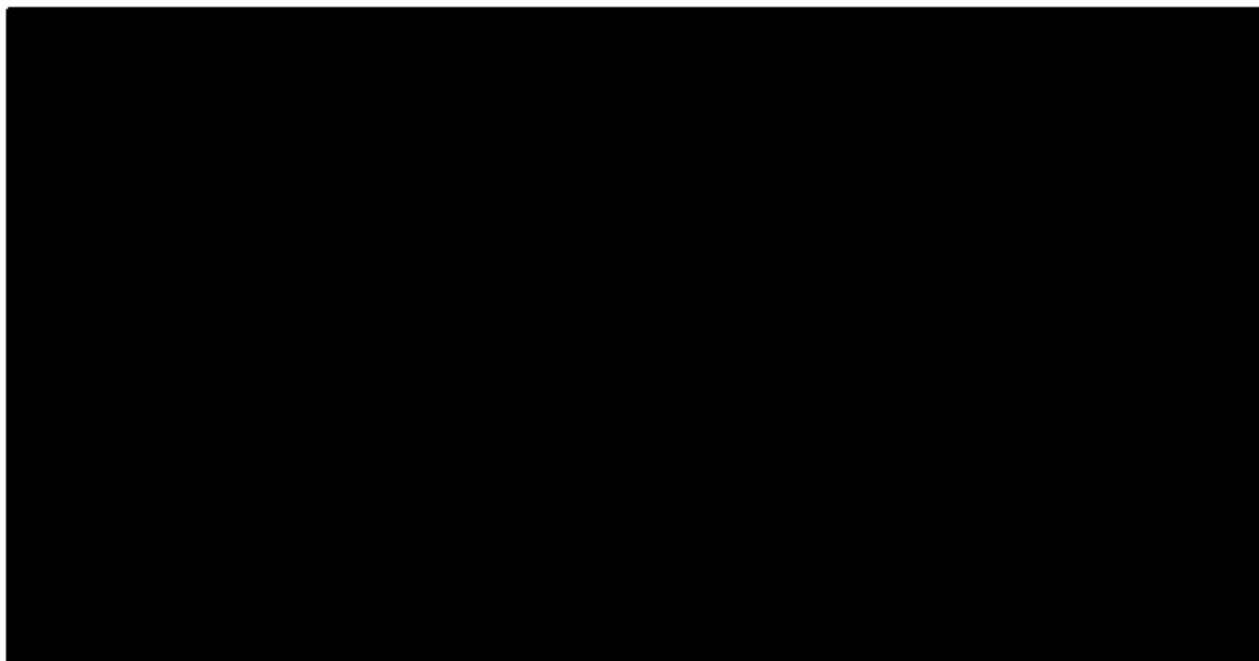


Ryc. 2 Najczęściej stosowane terapie lekowe u pacjentów chorych na MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [redacted] (wyniki badania EPIC MCL³).



2.4.1.2 Udział poszczególnych schematów leczenia

Terapiami uwzględnionymi w ramach wyboru lekarza są: bendamustyna w monoterapii oraz schematy lekowe: RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP. W ramach analizy wpływu na budżet stanowią one 100% aktualnie stosowanych leków w populacji docelowej. Udział poszczególnych terapii oszacowano z uwzględnieniem proporcji między terapiami obserwowanej w badaniu EPIC MCL (Ryc. 3).



2.4.2 Scenariusz nowy, podstawowy

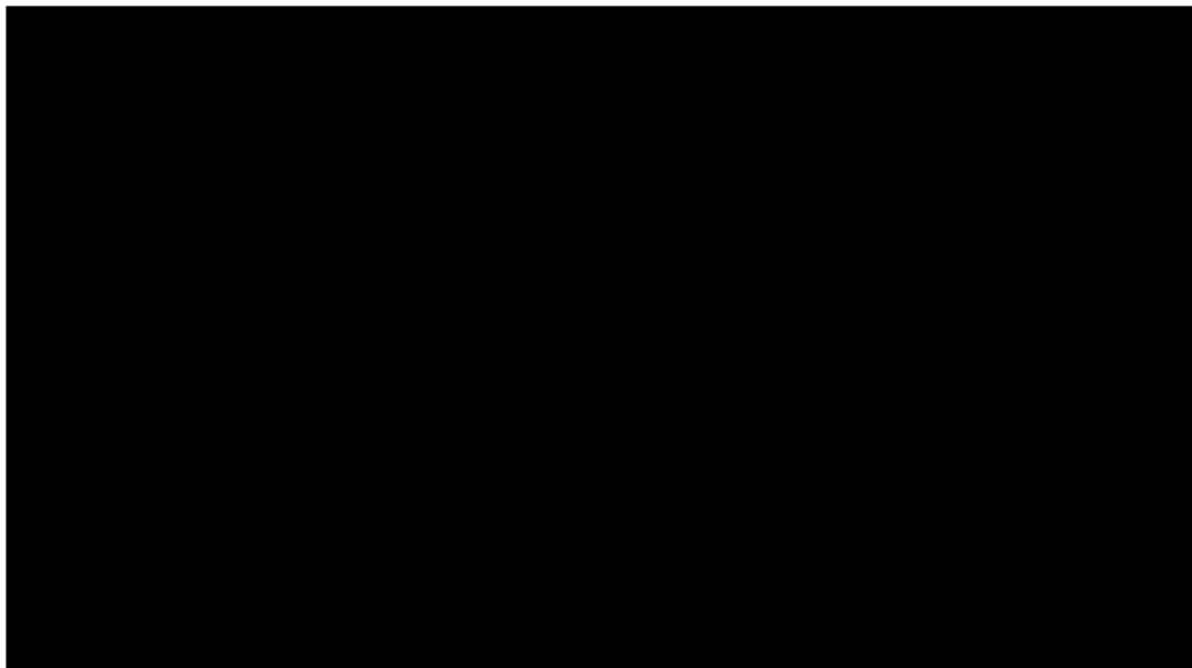
2.4.2.1 Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego

W ramach scenariusza nowego przyjęto, że obecnie leczeni chorzy na MCL, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu, będą włączani do PL w ciągu 2 pierwszych lat jego trwania. W każdym z ośmiu kwartałów odsetek pacjentów aktualnie leczonych, wchodzących do programu będzie taki sam i wyniesie 12,5%. Jest to założenie własne, przyjęte ze względu na brak danych z praktyki klinicznej, które można by wykorzystać do zaprojektowania szybkości wchodzenia pacjentów, aktualnie leczonych innymi terapiami, do nowego programu lekowego. W momencie wejścia refundacji ibrutinibu w MCL, część pacjentów będzie w trakcie terapii innymi lekami/schematami złożonymi, po których odnotuje odpowiedź na leczenie i dopiero z czasem – progresję i konieczność rozważenia kolejnej terapii (np. ibrutinibem). Dla przykładu w badaniu EPIC MCL mediana czasu między zakończeniem I a rozpoczęciem II linii leczenia wyniosła ■■■■ miesiąca ■■■■■■■■■■ natomiast między zakończeniem II a rozpoczęciem III linii leczenia wyniosła ■■■■ mies. ■■■■■■■■■■.

Szybkość wchodzenia nowo zdiagnozowanych pacjentów do programu lekowego przyjęto na podstawie wyników badania EPIC MCL dotyczących czasu rozpoczynania poszcze-

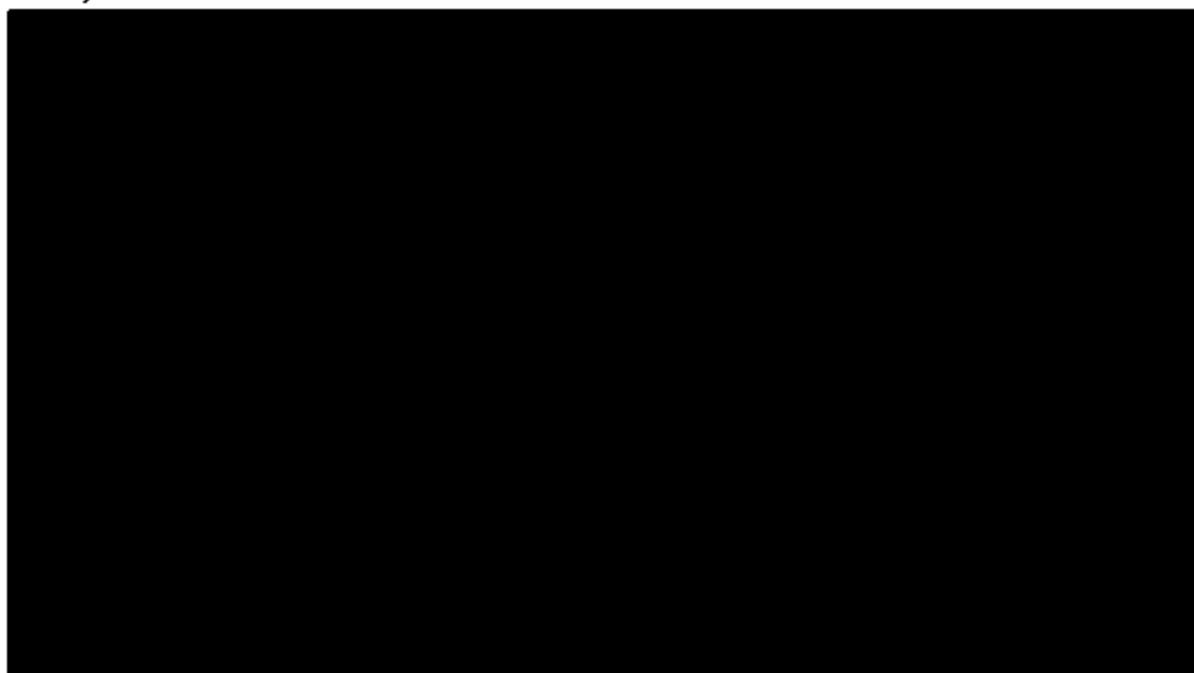
gólnych linii leczenia od momentu rozpoznania choroby. Odnotowany w badaniu EPIC MCL czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia n-tej linii leczenia przedstawiono na Ryc. 4.

Ryc. 4 Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia n-tej linii leczenia (m-ce; wyniki badania EPIC MCL³).

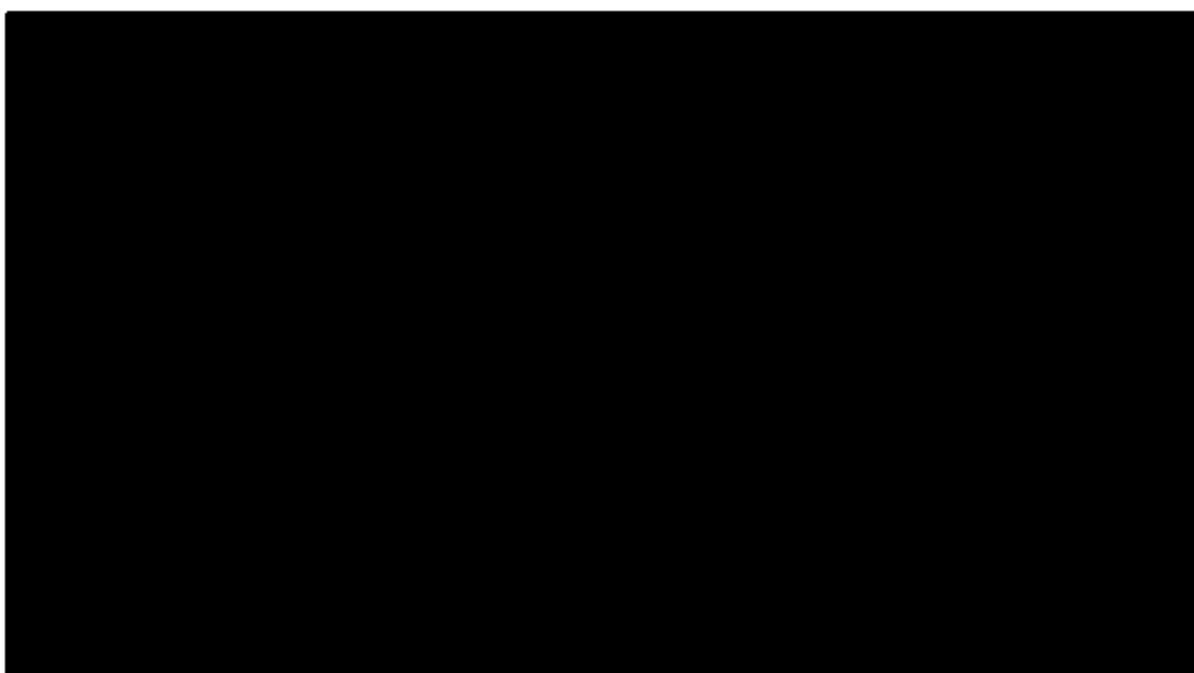


Odnotowany w badaniu EPIC MCL rozkład liczby pacjentów rozpoczynających terapię danej linii w czasie od momentu rozpoznania choroby przedstawiono na rycinach poniżej (oś Y przedstawia liczbę pacjentów). W modelu BIA wyniki badania EPIC MCL dotyczące szybkości rozpoczynania kolejnych linii leczenia (odsetki pacjentów) od momentu rozpoznania choroby zaimplementowano z podziałem na kwartały.

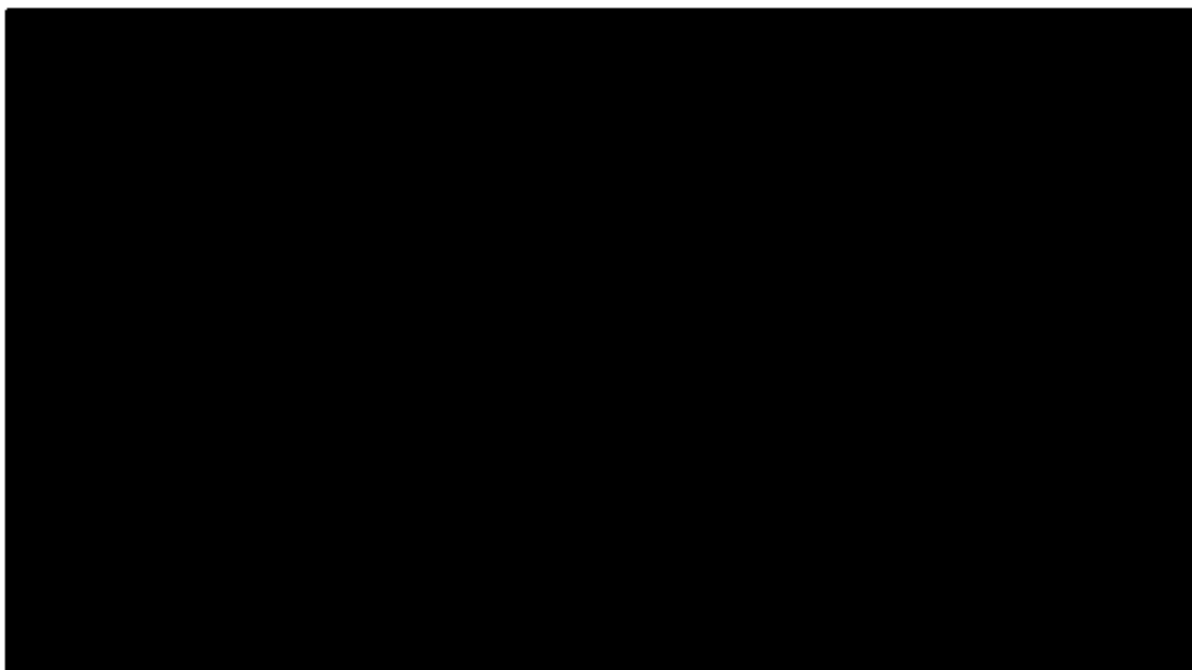
Ryc. 5. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia II linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL³).



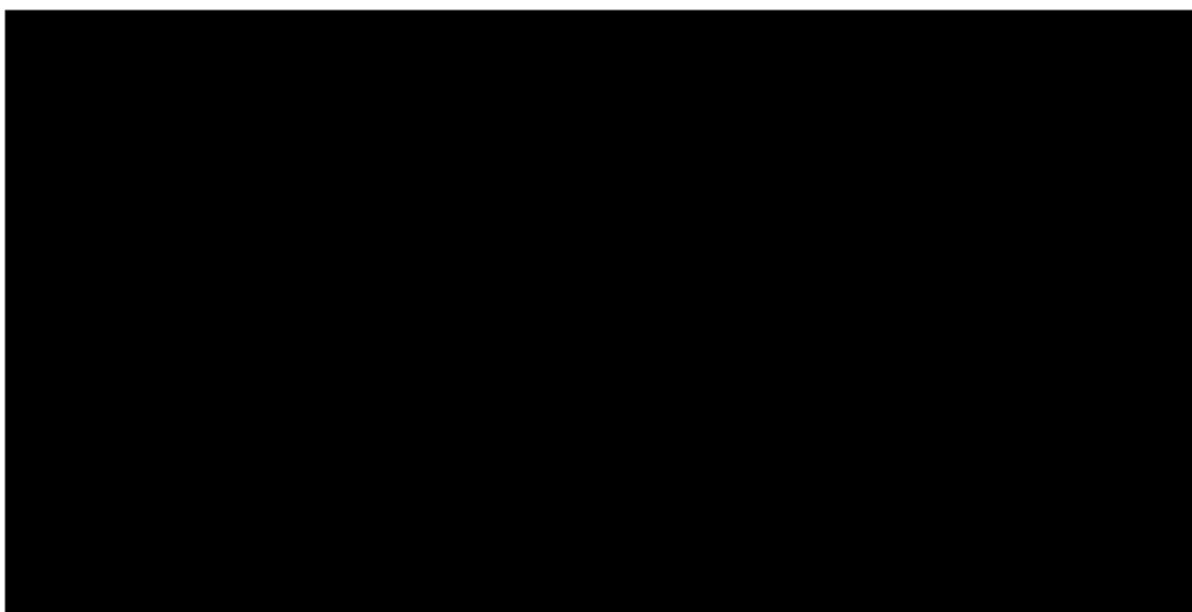
Ryc. 6. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia III linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL³).



Ryc. 7. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia IV linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL³).



Ryc. 8. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia V linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL³).



2.4.2.2 Kontynuacja leczenia w programie lekowym

Zgodnie z projektem programu lekowego dedykowanego MCL do kryteriów zakończenia udziału w programie należą:

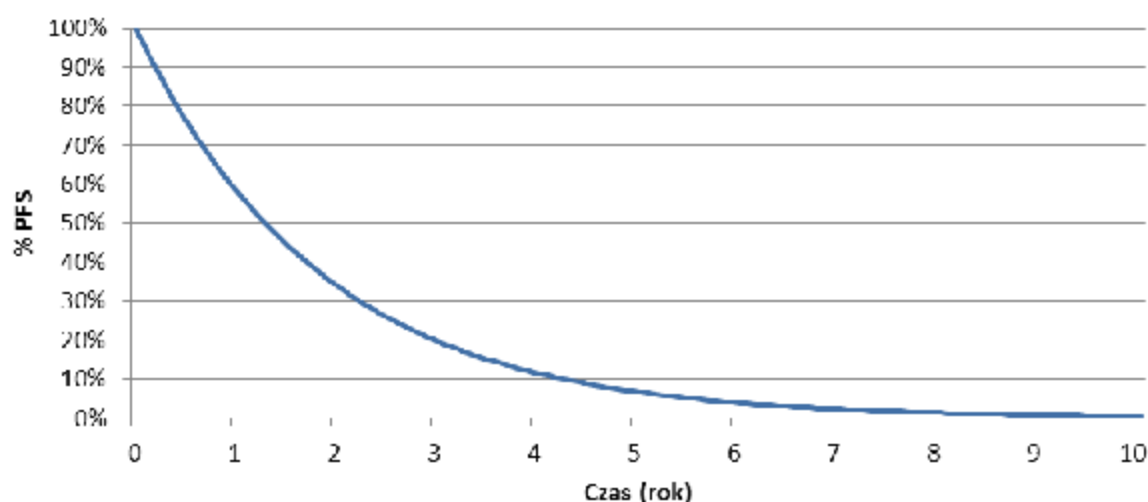
- progresja choroby w trakcie leczenia;
- stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawki z Charakterystyki Produktu Leczniczego;

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

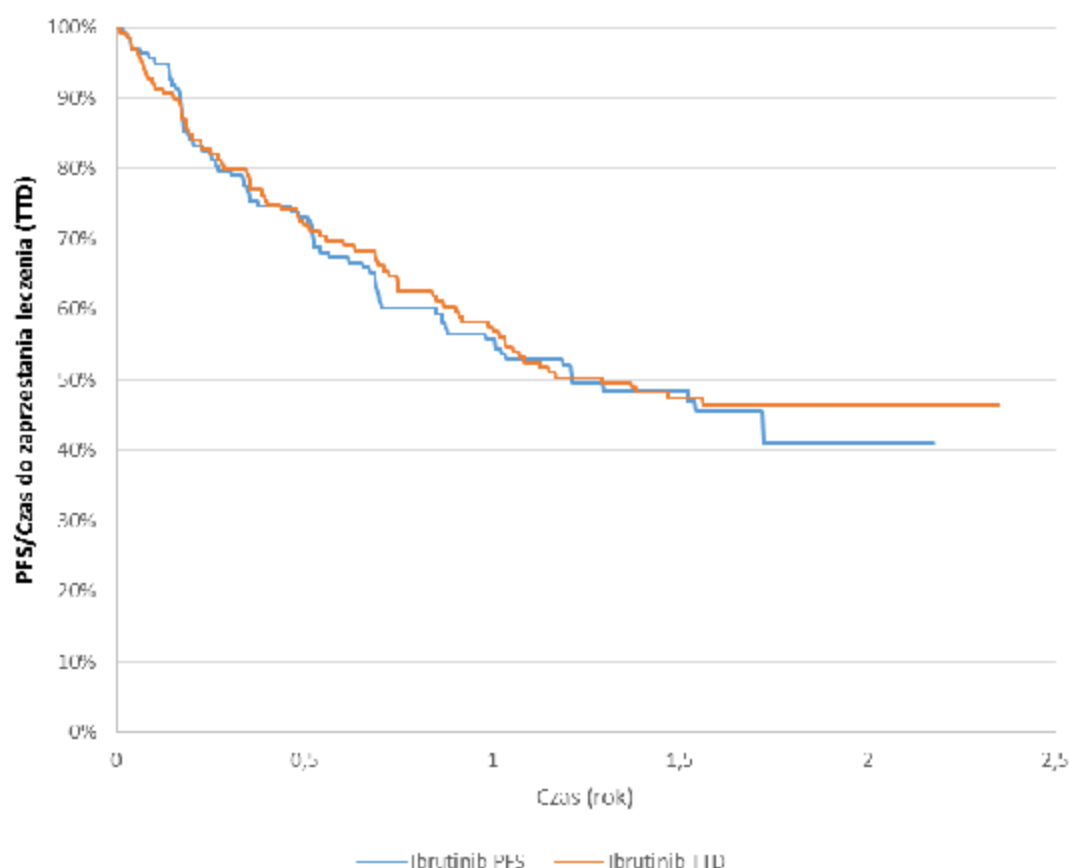
Czas pozostawania pacjentów w programie lekowym określono na podstawie danych z badania Dreyling 2016.^{44,45} Wykorzystano ekstrapolowaną krzywą PFS pochodzącą z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku i uwzględnioną w Analizie ekonomicznej⁴⁶ (Ryc. 9). Ekstrapolacja jest często stosowaną techniką wynikającą z relatywnie krótkiego okresu obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych w porównaniu z horyzontami czasowymi analiz ekonomicznych. Metodę ekstrapolacji danych szczegółowo opisano w Analizie ekonomicznej w rozdziale „Przeżycie wolne od progresji”.

Jak wynika z danych z badania Dreyling 2016 czas na leczeniu jest prawie identyczny jak czas wolny od progresji (Ryc. 10). Tylko kilku pacjentów zaprzestało leczenia przed wystąpieniem progresji. Tym samym krzywa PFS może zostać wykorzystana do określenia czasu przebywania pacjentów w programie lekowym.

Ryc. 9. Ekstrapolowana krzywa parametryczna PFS dla ibrutinibu (na podstawie danych z modelu dołączonego do Analizy ekonomicznej⁴⁶).



Ryc. 10. Porównanie PFS i czasu do zaprzestania leczenia w ramieniu ibrutinibu badania Dreyling 2016⁴⁵.



2.4.3 Scenariusz nowy – minimalny i maksymalny

W analizie wpływu na budżet niepewność dotyczącą oszacowanej populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego. Wartości parametrów różnicujących scenariusze analizy przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Wartości parametrów różnicujących scenariusze analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość MCL		
Sc. podstawowy	3,1/100 tys. mieszkańców (1 193 osób w Polsce)	10-letnia chorobowość MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN) ²⁶
Sc. minimalny	3,1/100 tys. mieszkańców (1 193 osób w Polsce)	10-letnia chorobowość MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN) ²⁶
Sc. maksymalny	3,5/100 tys. mieszkańców (1 347 osób w Polsce)	dane z Raportu Orphanet 2016 ³⁰
Zapadalność na MCL		
Sc. podstawowy	294 nowych chorych rocznie	zapadalność na MCL na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfaticznego (Gałązka 2007 ²⁷) skorygowana o prognozy wrost równy wrostowi zapadal-

		ności na chłoniaki nieziarnicze na podstawie danych KRN ³
Sc. minimalny	245 nowych chorych rocznie	zapadalność na MCL na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfaticznego (Gałązka 2007 ²⁷) [redacted] zapadalność na MCL w Polsce podana przez ekspertów na Spotkaniu Ekspertów ([redacted]) ²⁹
Sc. maksymalny	350 nowych chorych rocznie	[redacted] z zapadalności na MCL w Polsce podana przez ekspertów na Spotkaniu Ekspertów ([redacted]) ²⁹ oszacowanie na podstawie współczynnika rocznej zapadalności na MCL z rejestru HMRN (0,9/100 tys.) ²⁶

2.5 Dane kosztowe

2.5.1 Koszty programu lekowego

2.5.1.1 Koszty leku

Koszt terapii ibrutinibem oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez zlecniodawcę oraz proponowanego mechanizmu podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.2).

Produkt leczniczy Imbruvica zgodnie z ChPL należy stosować w dawce 560 mg/dobę czyli 4 kapsułki dziennie. Opakowanie produktu wystarcza na 30 dni terapii.

Tab. 26. Koszt produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy.⁴⁷

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto opakowania (zł)	Urzędowa cena zbytu opakowania (zł)	Cena hurtowa opakowania bez RSS (zł)	Cena hurtowa opakowania z RSS (zł)
Imbruvica, 140 mg, 120 kaps.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5.1.2 Koszty diagnostyki w programie lekowym

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym. Koszt diagnostyki w programie dedykowanym MCL oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w obecnie istniejących programach lekowych dla nowotworów hematologicznych (Tab. 27).

Ryzyko niedoszacowania kosztu diagnostyki w programie wydaje się małe porównując małą liczbę badań uwzględnionych w harmonogramie dla proponowanego programu lekowego z liczbą badań wymienionych w obecnie obowiązujących programach lekowych. Opis diagnostyki w projekcie programu lekowego dedykowanego MCL oraz w obecnie refundowanych programach lekowych w nowotworach hematologicznych zestawiono w aneksie 10.4.

Tab. 27. Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny punktowej diagnostyki w innych PL dla nowotworów układu krwiotwórczego.⁴⁸

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok	Koszt roczny (zł)*
5.08.08.0000018	Diagnostyka w programie leczenia chłoniaków złośliwych	62,4	3244,80
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	54	2808,00
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie Lenalidomid w leczeniu chorych na oporne go lub nawrotowe go szpiczaka mnogiego	54	2808,00
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)	80,29	4175,08
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia beksarotemem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego	61,73	3209,96
MEDIANA			3 209,96

* 1 punkt =52 zł, 1 rok=12 miesięcy

2.5.1.3 Koszty monitorowania w programie lekowym

Koszt monitorowania pacjentów oszacowano na podstawie harmonogramu badań w proponowanym programie lekowym. Założono, że pacjent odbywa 12 porad ambulatoryjnych rocznie związanych z monitorowaniem oraz wydaniem recepty na preparat Imbruvica®. Powyższe założenie podyktowane było zapisem w projekcie programu lekowego, który określał konieczność wykonywania morfologii krwi raz w miesiącu.

Tab. 28. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.⁴⁹

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

* 1 punkt =52 zł

2.5.2 Koszty schematów chemioterapii

2.5.2.1 Koszty leków

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań klinicznych, w których stosowano wymienione schematy leczenia. W pierwszej kolejności analizowano badania kliniczne prowadzone w grupie pacjentów z MCL. W przypadku braku lub ograniczonej liczby badań w populacji MCL dla danego schema-

tu brano pod uwagę również badania kliniczne w szerszej populacji, tj. w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym. Ponadto dawkowanie schematów na podstawie badań klinicznych kontrolnie sprawdzono z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dla chłoniaków nieziarnicznych. W przypadku braku niektórych danych w badaniach i wytycznych klinicznych poszukiwano dodatkowych informacji na stronach internetowych instytucji realizujących chemioterapię dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Do oszacowania średniej dawki dobowej leków podawanych w ramach schematu chemioterapii na pacjenta przyjęto za Analizą ekonomiczną⁴⁶ dołączoną do wniosku, że średnia masa i powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL wyniesie odpowiednio 77,3 kg i 1,87 m². Kryteria którymi kierowano się przy wyborze powyższych parametrów opisano szczegółowo w aneksie 10.5.

Tab. 29. Dawkowanie poszczególnych leków w ramach schematów chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
Bendamustyna	90 mg/m ² 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylnie, cykl 28 dni	6 cykli	Rigacci 2012, ⁵⁰ Robinson 2008, ⁵¹ Rummel 2005, ⁵² Czuczman 2015, ⁵³ Rummel 2016 ⁵⁴
R-CHOP	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Cyklofosfamid: 750 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Doksorubicyna: 50 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Winkrystyna: 1,4-2 mg/m ² (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m ²) 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Prednizon: 100 mg/m ² 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli	Kluin-Nelemans 2012, ⁵⁵ Robak 2015, ⁵⁶ Lenz 2005, ⁵⁷ Delaure 2013, ⁵⁸ Furtado 2015 ⁵⁹
R-COP (R-CVP); COP jak RCOP z wyłączeniem rytuksymabu	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Cyklofosfamid: 750 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Winkrystyna: 1,4-2 mg/m ² (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m ²) 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Prednizon: 40 mg/m ² 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli	Marcus 2005 ⁶⁰
R-DHAP	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m ² , co 12 godzin	4 cykle	Delaure 2013, ⁵⁸ LyMa Trial Gouill 2010 abstrakt, ⁶¹ Witzig 2008, ⁶² Mey 2006

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Źródło
	(dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylnie Cisplatylna: 100 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Cykl 21 dni		
R-IVAC	Rytuksymab: 375 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Cytarabina: 1000-2000 mg/m ² (przyjęto wartość środkową 1500 mg/m ²), co 12 godzin (4 dawki) 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylnie Etopozyd: 60 mg/m ² 1-5. dzień cyklu, podanie dożylnie Ifosfamid: 1000-1500 mg/m ² (przyjęto wartość środkową 1250 mg/m ²) 1-5. dzień cyklu, podanie dożylnie Mesna: 300 mg/m ² i 600 mg/m ² 1-5. dzień cyklu, podanie dożylnie Metotreksat: 12 mg 5. dzień cyklu, podanie dokanałowe Folinian wapnia: 15 mg, 24 godziny po metotreksacie, podanie doustne G-CSF 5 μg/kg, (do osiągnięcia liczby granulocytów >1 x 10 ⁹ /l, założono 7 podań), podanie podskórne Cykl 21 dni	5 cykli	Brak badań klinicznych w populacji z MCL oraz w populacji z chłoniakiem nieziarnicznym. Do określenia dawkowania wykorzystano opis schematu zamieszczony w wytycznych PTOK ⁶³ dla chłoniaka Burkitta (chłoniak nieziarniczny). Długość cyklu określono na podstawie danych ze strony internetowej Cancer Therapy Advisor ⁶⁴ , natomiast liczbę podań G-CSF na podstawie schematu opisanego na stronie NHS England ⁶⁵ z uwagi na brak takiej informacji w polskich wytycznych. Liczba cykli na podstawie badania EPIC MCL. ³ W badaniu EPIC schemat zastosowano u 6 pacjentów, z czego 1 otrzymał 5 cykli, 2 otrzymało 4 cykle, 1 otrzymał 3 cykle a pozostali 1 (Tab. 30).
DHAP	Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m ² , co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylnie Cisplatylna: 100 mg/m ² 1. dzień cyklu, podanie dożylnie Cykl 21 dni	4 cykle	Delaure 2013 ⁵⁸

Tab. 30. Liczba podanych cykli schematu R-IVAC stosowanego jako II lub kolejna linia leczenia na podstawie danych z badania EPIC MCL [REDACTED].

Liczba pacjentów	Liczba cykli schematu R-IVAC
■	■
■	■
■	■

Liczba pacjentów	Liczba cykli schematu R-IVAC
█	█

2.5.2.2 Koszty podania

Koszt podania leków oszacowano uwzględniając zasadę opisaną w odnalezionym raporcie AOTM.⁶⁶

Przyjęto następujące założenia:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji;
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji - terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej;
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych;
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej.

Podsumowanie wykonanych założeń przyjętych w celu oszacowania kosztu podania schematów uwzględnionych w ramach najlepszej dostępnej terapii (wyboru lekarza) zamieszczono w Tab. 31. Szczegółowe opis przyjętych założeń przedstawiono poniżej.

2.5.2.2.1 Bendamustyna w monoterapii

Bendamustynę podaje się dożylnie we wlewie w dwóch następujących po sobie dniach (1. i 2. dzień cyklu). Cykl leczenia bendamustyną trwa 4 tygodnie.

Bendamustyna będzie podawana w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.2 R-CHOP

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu i doksorubicyny dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki podawane są 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-CHOP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.3 R-COP (R-CVP)

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki są podawane

1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-COP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.24 R-DHAP

Podanie rytuksymabu i cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.25 R-IVAC

Rytuksymab podaje się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Również pierwszego dnia cyklu podawane są we wlewie dożylnym etopozyd, ifosfamid, mesna oraz cytarabina. Cytarabina podawana jest przez dwa pierwsze dni w dwóch dawkach co 12 godzin (łącznie 4 dawki leku). Etopozyd, ifosfamid oraz mesna podawane są przez 5 dni cyklu. W 5. dniu cyklu podawany jest dodatkowo metotreksat dokanałowo. Dobę po podaniu metotreksatu pacjent powinien przyjąć doustnie folinian wapnia. Od 2. doby po zakończeniu chemioterapii zalecane jest przyjmowanie podskórne czynnika pobudzającego rozwój kolonii granulocytowych – filgrastymu. Na potrzeby oszacowania kosztów założono, że lek będzie przyjmowany codziennie przez 7 kolejnych dni.⁶⁵ Cykl leczenia R-IVAC trwa 3 tygodnie.

Schemat R-IVAC będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

Założono, że filgrastym będzie stosowany samodzielnie przez pacjenta po wcześniejszym przeszkoleniu przez personel medyczny w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. Tym samym pacjent nie będzie musiał przychodzić dodatkowo na poradę ambulatoryjną związana z chemioterapią, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

2.5.2.26 DHAP

Podanie cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu

pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.27 Podsumowanie

Sposób szacowania kosztu podania poszczególnych schematów leczenia przedstawiono w Tab. 31. Wycenę punktową hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii zestawiono w Tab. 32. Natomiast wycenę punktową wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań zawiera

Tab. 33. Koszt podania w cyklu będzie równy iloczynowi liczby punktów za świadczenia i 52 zł.

Tab. 31. Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
Bendamustyna w monoterapii	Bendamustyna	Dożylne	1. i 2.	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
R-CHOP	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Dokсорubicyna	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Pre dnizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-COP (R-CVP)	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Pre dnizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Rytuksymab	Dożylne	1.		
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
R-IVAC	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	4 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	1. i 2.		
	Etopozyd	Dożylne	1.-5.		
	Ifosfamid	Dożylne	1.-5.		
	Mesna	Dożylne	1.-5.		
	Metotreksat	Dokanałowo	5.		

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
	Folinian Wapnia	Doustnie	6.	-	-
	G-CSF (Filgrastim)	Podskórne	7.-14.	-	-
DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu - dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ

Tab. 32. Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.⁶⁷

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

Tab. 33. Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 31 i Tab. 32).

Tydzień	Liczba punktów z a wykonane świadczenia					
	Bendamustyna	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP
1	12	7	7	24	47	24
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	7	7	24	47	24
5	12	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	-	7	7	24	47	24
8	-	-	-	-	-	-
9	12	-	-	-	-	-
10	-	7	7	24	47	24
11	-	-	-	-	-	-

Tydzień	Liczba punktów z a wykonane świadczenia					
	Bendamustyna	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP
12	-	-	-	-	-	-
13	12	7	7	-	47	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	7	7	-	-	-
17	12	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	-	7	7	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-
21	12	-	-	-	-	-
22	-	7	7	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-

2.5.1 Inne koszty medyczne

W analizie wpływu na budżet uwzględniono również inne koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z MCL (koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL). Świadczenia uwzględnione przy szacowaniu innych kosztów medycznych przedstawiono w Tab. 34. Sposób liczenia kosztów jednostkowych oraz zużycie zasobów przedstawiono w Analizie ekonomicznej⁴⁶ dołączonej do wniosku (rozdziały: „Zużycie zasobów” i „Koszty jednostkowe”).

Tab. 34 Świadczenia stosowane w rutynowej opiece nad pacjentami chorymi na MCL

Lek	Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych	Przetoczenie płytek krwi	Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków	Leczenie przetoczeniami immunoglobulin
Ibrutynib	.*	X	X	X	X	X
Wybór lekarza	X	X	X	X	X	X

*oszacowano osobno w celu wyszczególnienia kosztów monitorowania pacjentów w programie lekowym (rozdział 2.5.1)

Średni roczny koszt rutynowej opieki nad chorymi na MCL (bez uwzględnienia kosztów leczenia w ramach programu lekowego) przedstawiono w Tab. 35. Koszt wygenerowano z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku (zakładka „Cost inputs” w części „Routine Care and Follow-up Cost”, przy ustawieniu kosztu badania w programie lekowym oraz kosztu porady w programie lekowym na poziomie 0 zł w zakładce „Micro cost”).

Tab. 35. Inne koszty medyczne (koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL).

Lek	Średni koszt w przeliczeniu na cykl (zł)	Średni koszt roczny (zł)
Ibrutynib	448,90	5 851,79
Wybór lekarza (w tym koszt porad ambulatoryjnych)	1 072,94	13 986,51

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty generowane w okresie do wystąpienia progresji choroby zarówno dla pacjentów leczonych ibrutynibem oraz pacjentów leczonych wyborem lekarza. Jest to związane z uwzględnieniem w modelu wpływu na budżet wyłącznie stanu przed progresją (stan, w którym pacjenci otrzymują ibrutynib lub chemioterapię). W modelu nie różnicowano różnych stanów zdrowotnych pacjentów. Ponadto w przypadku pacjentów leczonych ibrutynibem progresja choroby stanowi kryterium wykluczenia z programu.

2.5.2 Instrument podziału ryzyka (RSS)



2.5.3 Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej

Wnioskuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej, w ramach załącznika B (Leki dostępne w ramach programu lekowego), przy kategorii odpłatności „bezpłatne”.

Podstawę prawną stanowi art. 15 ust. 2. ustawy o refundacji leków,⁵ zgodnie z którym do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.

Ibrutynib (kod ATC: L01XE27) jest lekiem o udokumentowanej skuteczności w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (MCL), u pacjentów z chorobą nawracającą lub oporną na leczenie. Ponadto jest lekiem innowacyjnym, jeśli chodzi o drogę podania, bowiem stosowane do tej pory środki farmaceutyczne podawane są w postaci wlewu dożylnego, podczas gdy ibrutynib podawany jest doustnie.

Ibrutynib należy do grupy ATC L01XE (inhibitorów kinaz białkowych). Z tej grupy ATC w Polsce refundowane są m.in.: imatynib, erlotynib, sunitynib, sorafenib, dazatynib, lapatynib, nilotynib. Jednakże żaden z leków z grupy ATC L01XE, refundowanych w Polsce, nie jest wskazany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka. Ponadto leki z tej grupy ATC, są refundowane w ramach oddzielnych grup limitowych, w ramach załącznika B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) oraz załącznika C (imatynib) (Leki stosowane w ramach chemioterapii).

2.5.4 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania.

2.6 Podsumowanie tabelaryczne wartości wejściowych do kalkulatora

Główne parametry wejściowe modelu analizy wpływu na budżet wykorzystane do oszacowania aktualnych wydatków NFZ ponoszonych na leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu oraz wydatków, które będą ponoszone po wprowadzeniu programu lekowego zebrano w Tab. 36. Sposób szacowania kosztów schematów lekowych przedstawiono w rozdziale 2.5.2.

Tab. 36. Główne parametry wejściowe analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego – podstawowego.

Parametr	Opis	Wartość
Populacja		
Liczba chorych na MCL w Polsce	oszacowanie na podstawie współczynnika 10-letniej chorobowości w UK (rejestr HMRN)	1 193
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami (dotyczy pacjentów aktualnie leczonych)	wyniki z badania EPIC MCL	
Odsetki pacjentów stosujących bendamustynę w danej linii leczenia (dotyczy pacjentów aktualnie leczonych oraz nowo zdiagnozowanych)	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny w danej linii leczenia (dotyczy pacjentów aktualnie leczonych oraz nowo zdiagnozowanych)	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	

Parametr	Opis	Wartość
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO w danej linii leczenia (dotyczy pacjentów aktualnie leczonych oraz nowo zdiagnozowanych)	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	[redacted]
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych daną linią, kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutinib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	[redacted]
Liczba nowych chorych na MCL w Polsce, rocznie	oszacowano na podstawie zapadalności na MCL w 2006 r (dane Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego), uwzględniając prognozowany wzrost zapadalności	294
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	[redacted]

Parametr	Opis	Wartość														
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, leczonych daną linią leczenia, stosujących wcześniej bendamustynę lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz ze stanem sprawności wg WHO 0-2, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████														
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████														
Aktualnie stosowane terapie w ramach najlepszej dostępnej terapii																
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów	dane z badania EPIC MCL ██████████ ██████████ założono, że wszyscy pacjenci stosują wybrane terapie w stosunku obserwowanym w badaniu EPIC MCL	<table border="0"> <thead> <tr> <th>Schemat leczenia</th> <th>% stosujących</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>bendamustyna</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>RCHOP</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>RCOP</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>RDHAP</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>RIVAC</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>DHAP</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat leczenia	% stosujących	bendamustyna	██████████	RCHOP	██████████	RCOP	██████████	RDHAP	██████████	RIVAC	██████████	DHAP	██████████
Schemat leczenia	% stosujących															
bendamustyna	██████████															
RCHOP	██████████															
RCOP	██████████															
RDHAP	██████████															
RIVAC	██████████															
DHAP	██████████															

Parametr	Opis	Wartość
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią		
Koszty terapii lekowych	dawkowanie schematów leczenia zaczerpnięto z piśmiennictwa, koszt podania schematów oszacowano z uwzględnieniem danych z raportu AOTM nr: AOTM-OT-0394	Schemat leczenia Roczny koszt leków (zł) Roczny koszt podania (zł)
		bendamustyna 14 428 3 744
		RCHOP 76 042 2 912
		RCOP 73 506 2 912
		RDHAP 44 646 4 992
		RIVAC 77 314 12 220
		DHAP 8 640 4 992
Średnia ważona 49 383 4 853		
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	zaczepnięte z modelu ekonomicznego	Średni roczny koszt: 13 987 zł
Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)		
Szybkość wchodzenia pacjentów aktualnie leczonych do programu lekowego	założono, stałą szybkość wchodzenia pacjentów do PL w ciągu 2 pierwszych lat trwania programu	12,5% aktualnie leczonych pacjentów na kwartał przez 2 pierwsze lata trwania PL
Szybkość wchodzenia nowo zdiagnozowanych pacjentów w jednym roku, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego	wyniki badania EFIC MCL (dane dotyczące czasu rozpoczynania danej linii leczenia od momentu zdiagnozowania choroby)	<p>Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL (%)</p>

Parametr	Opis	Wartość
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych ibrutinibem (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)		
Koszt leku Imbruvica	dane od zleceniodawcy	Średni roczny koszt terapii (zł): ██████████ ██████████
Koszt porad ambulatoryjnych w PL	oszacowanie przy założeniu 12 porad ambulatoryjnych w roku	Średni roczny koszt porad ambulatoryjnych: 1 248 zł
Koszt diagnostyki w PL	oszacowano jako średni koszt diagnostyki istniejących programów lekowych dla nowotworów hematologicznych	Średni roczny koszt diagnostyki: 3 210 zł
Inne koszty medyczne poza PL (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL)	zaczepnięte z modelu ekonomicznego	Średni roczny koszt rutynowej opieki poza PL: 5 852 zł

3 WYNIKI BEZ RSS

3.1 Scenariusz istniejący

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza istniejącego przedstawiono w aneksie 10.6.

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszczka chorują ok. 1 193 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [REDACTED] osób (Tab. 37). We wszystkich liniach leczenia pacjentów z MCL obserwuje się dużą różnorodność stosowanych schematów terapeutycznych, przy jednoczesnym braku wyraźnego lidera wśród stosowanych terapii lekowych.

W ramach analizy wpływu na budżet zawężono stosowane w populacji docelowej terapie lekowe do 6 najczęściej używanych w praktyce klinicznej terapii, w co najmniej II linii leczenia, którymi są: bendamustyna, RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP. Powyższy zbiór w niniejszym raporcie nazywany jest najlepszą dostępną terapią (wyborem lekarza).

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w chwili obecnej wynoszą ok. 18,9 mln zł rocznie. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty leków (ok. 13,7 mln zł), koszty podania leków (ok. 1,4 mln zł) oraz inne koszty medyczne (ok. 3,9 mln zł).

Tab. 37. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 38. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485	13 705 485
Koszty podania leków (zł)	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767	1 346 767
Inne koszty medyczne (zł)	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750
Ibrutynib (łącznie)	0	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Koszt diagnostyki	0	0	0	0	0	0
Inne koszty medyczne	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza (łącznie)	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750	3 881 750
RAZEM (zł)	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002	18 934 002

3.2 Scenariusz nowy – podstawowy

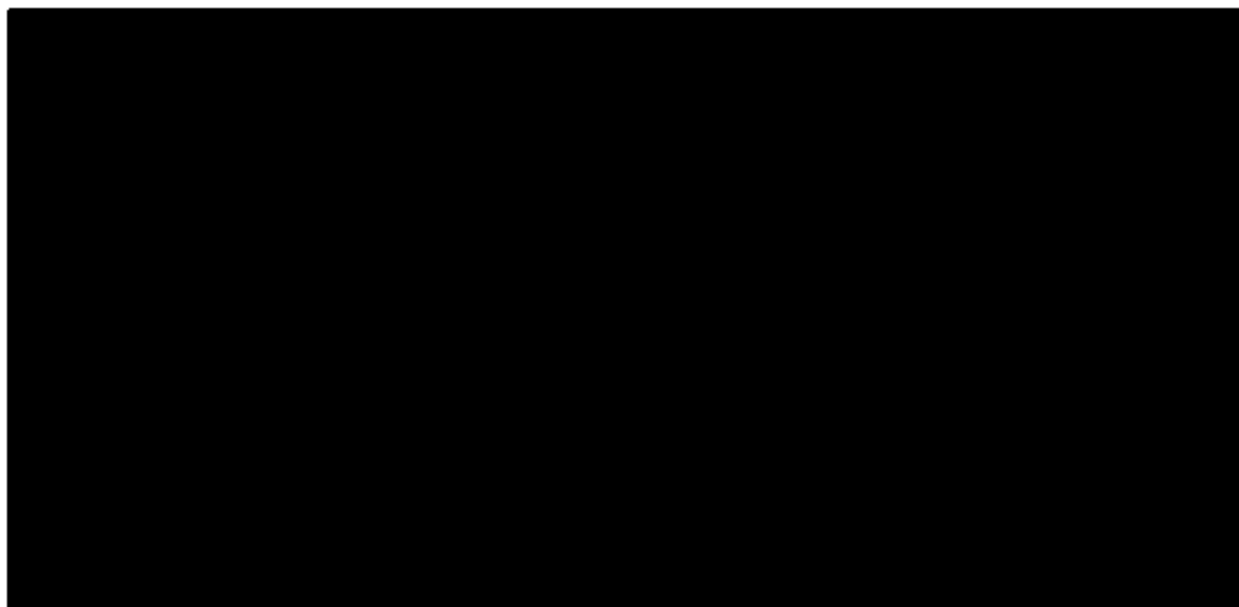
Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego – podstawowego przedstawiono w rozdziale 2.6 oraz aneksie 10.7.

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce jest ok. [REDACTED] chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, z których włączonych do PL zostanie [REDACTED] osób. Zdaniem ekspertów, nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się PL otrzymają leczenie ibrutinibem w programie. Dodatkowo rokrocznie diagnozowanych będzie ok. [REDACTED] nowych chorych, z których kryteria włączenia do PL spełnią [REDACTED] osoby.

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodziłi do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [REDACTED] w 1. i 2. roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [REDACTED] pacjentów (Tab. 39). Rozkład pacjentów wchodzących do PL w kolejnych latach z wyszczególnieniem roku diagnozy MCL przedstawiono na Ryc. 11.

Ryc. 11. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL



Średnia liczba leczonych ibrutinibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach trwania programu: [REDACTED]. Największe

zapotrzebowanie na ibrutynib obserwowane będzie w 2. i 3. roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje.

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu, do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ■■■ mln zł i ok. ■■■ mln zł (Tab. 40).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. 18,9 mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 40).

Analiza inkrementalna wykazała, że obserwowany w 3. roku programu wzrost wydatków płatnika o ok. ■■■ mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki o ok. ■■■ mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. ■■■ tys. zł oraz spadek innych kosztów medycznych o ok. ■■■ tys. zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku (Tab. 41).

Tab. 39. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tab. 40. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	9 903 006	5 211 636	5 112 870	6 298 058	6 643 738
Koszty podania leków (zł)	973 117	512 120	502 415	618 877	652 846
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	973 117	512 120	502 415	618 877	652 846
Inne koszty medyczne (zł)	3 598 640	3 249 348	3 241 994	3 330 236	3 355 974
Ibrutynib (łącznie)	793 851	1 773 277	1 793 897	1 546 463	1 474 294
Koszt porad ambulatoryjnych	96 096	214 656	217 152	187 200	178 464
Koszt diagnostyki	247 167	552 113	558 533	481 494	459 024
Inne koszty medyczne	450 588	1 006 508	1 018 211	877 769	836 806
Wybór lekarza (łącznie)	2 804 789	1 476 071	1 448 098	1 783 774	1 881 679
RAZEM (zł)					

Tab. 41. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-3 802 479	-8 493 850	-8 592 615	-7 407 427	-7 061 747
Koszty podania leków (zł)	-373 650	-834 646	-844 352	-727 889	-693 921
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-373 650	-834 646	-844 352	-727 889	-693 921
Inne koszty medyczne (zł)	-283 110	-632 402	-639 756	-551 513	-525 776
Ibrutynib (łącznie)	793 851	1 773 277	1 793 897	1 546 463	1 474 294
Koszt porad ambulatoryjnych	96 096	214 656	217 152	187 200	178 464
Koszt diagnostyki	247 167	552 113	558 533	481 494	459 024
Inne koszty medyczne	450 588	1 006 508	1 018 211	877 769	836 806
Wybór lekarza (łącznie)	-1 076 961	-2 405 679	-2 433 652	-2 097 976	-2 000 070
RAZEM (zł)					

3.3 Scenariusz nowy - minimalny

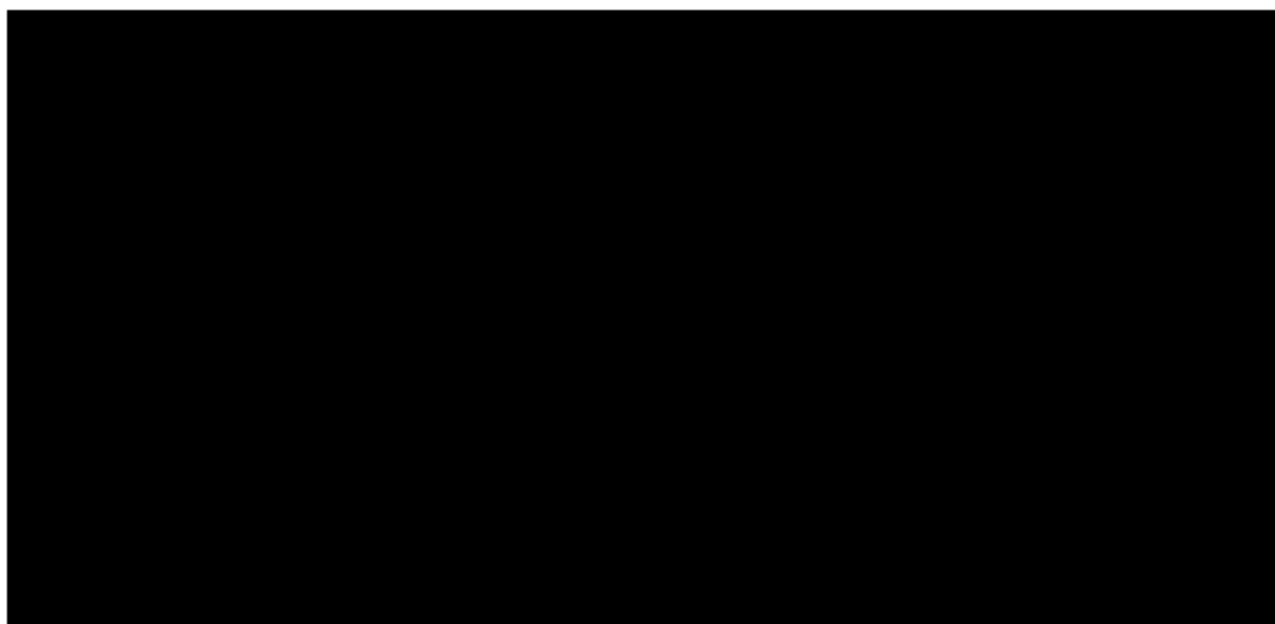
Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego - minimalnego przedstawiono w aneksie 10.7.

W scenariuszu minimalnym przyjęto, że zapadalność na MCL wynosi 245 przypadki rocznie (rozdział 2.4.3).

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzić do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [REDACTED] w 1. i 2. roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [REDACTED] pacjentów (Tab. 42). Rozkład pacjentów wchodzących do PL w kolejnych latach z wyszczególnieniem roku diagnozy MCL przedstawiono na Ryc. 12.

Ryc. 12. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL.



Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobołat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [REDACTED]. Największe zapotrzebowanie na ibrutynib obserwowane będzie w 2. i 3. roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje.

Wydatki na ibrutynib będą rosły od ok. [REDACTED] mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. [REDACTED] mln zł w 2. roku. W kolejnych latach programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. [REDACTED] mln zł w 3. roku, ok. [REDACTED] mln zł w 4 roku i ok. [REDACTED] mln zł w 5. roku (Tab. 43).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. █████ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. █████ mln zł w 2. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 43).

Analiza inkrementalna wykazała, że w 2. roku programu, wzrost wydatków płatnika o ok. █████ mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki z dostępnej terapii o ok. █████ mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. █████ tys. zł oraz spadek innych kosztów medycznych o ok. █████ tys. zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. █████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. █████ mln zł w 2. roku (Tab. 44).

Tab. 42. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	████	████	████	████	████	████
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	██	████	████	██	██	██
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	██	██	████	████	████	████
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	████	████	████	████	████	████

Tab. 43. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy - minimalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)	13 705 485	■	■	■	■	■
Ibrutynib	0	■	■	■	■	■
Wybór lekarza	13 705 485	10 001 772	5 507 933	5 606 699	6 940 035	7 384 481
Koszty podania leków (zł)	1 346 767	982 822	541 236	550 941	681 961	725 635
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 346 767	982 822	541 236	550 941	681 961	725 635
Inne koszty medyczne (zł)	3 881 750	3 605 993	3 271 408	3 278 762	3 378 034	3 411 125
Ibrutynib (łącznie)	0	773 231	1 711 419	1 690 799	1 412 436	1 319 648
Koszt porad ambulatoryjnych	0	93 600	207 168	204 672	170 976	159 744
Koszt diagnostyki	0	240 747	532 853	526 433	439 765	410 875
Inne koszty medyczne	0	438 884	971 397	959 694	801 695	749 029
Wybór lekarza (łącznie)	3 881 750	2 832 762	1 559 990	1 587 963	1 965 598	2 091 477
RAZEM (zł)	18 934 002	■	■	■	■	■

Tab. 44 Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego - minimalnego

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-3 703 714	-8 197 553	-8 098 787	-6 765 450	-6 321 004
Koszty podania leków (zł)	-363 945	-805 531	-795 826	-664 806	-621 132
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-363 945	-805 531	-795 826	-664 806	-621 132
Inne koszty medyczne (zł)	-275 757	-610 342	-602 988	-503 716	-470 625
Ibrutynib (łącznie)	773 231	1 711 419	1 690 799	1 412 436	1 319 648
Koszt porad ambulatoryjnych	93 600	207 168	204 672	170 976	159 744
Koszt diagnostyki	240 747	532 853	526 433	439 765	410 875
Inne koszty medyczne	438 884	971 397	959 694	801 695	749 029
Wybór lekarza (łącznie)	-1 048 988	-2 321 760	-2 293 787	-1 916 151	-1 790 273
RAZEM (zł)					

3.4 Scenariusz nowy - maksymalny

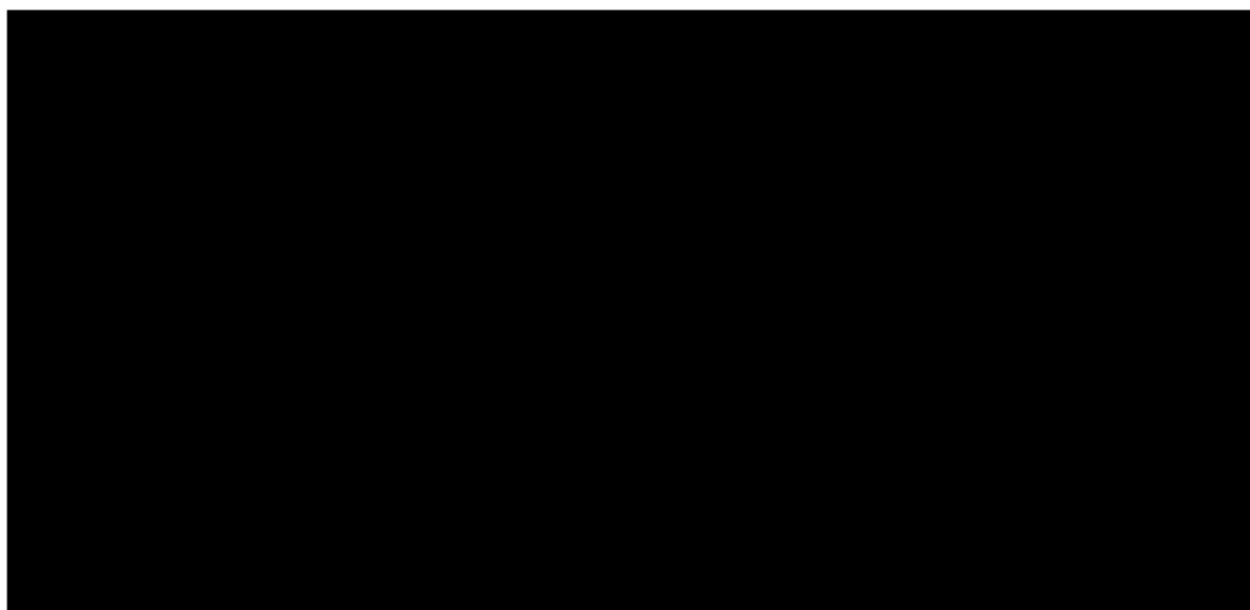
Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego - maksymalnego przedstawiono aneksie 10.7.

W scenariuszu maksymalnym przyjęto, że chorobowość MCL w Polsce wynosi 1 347 osób, a zapadalność na MCL wynosi 350 przypadków rocznie (rozdział 2.4.3).

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzić do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po █████ w 1. i 2. roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: █████ pacjentów (Tab. 45). Rozkład pacjentów wchodzących do PL w kolejnych latach z wyszczególnieniem roku diagnozy MCL przedstawiono na Ryc. 13.

Ryc. 13. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL.



Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolet terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: █████. Największe zapotrzebowanie na ibrutynib obserwowane będzie w 2. i 3. roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje.

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. █████ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. █████ mln zł w 3. roku. W kolejnych latach programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. █████ mln zł w 4. roku, i ok. █████ mln zł w 5. roku (Tab. 46).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. ■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 46).

Analiza inkrementalna wykazała, że w 3. roku programu, wzrost wydatków płatnika o ok. ■■■ mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki z dostępnej terapii o ok. ■■■ mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. ■■■ tys. zł oraz spadek innych kosztów medycznych o ok. ■■■ tys. zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku (Tab. 47).

Tab. 45. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 347	1 347	1 347	1 347	1 347	1 347
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■■■	■■■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■	■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tab. 46. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)	15 474 676					
Ibrutynib	0					
Wybór lekarza	15 474 676	11 178 369	5 845 021	5 746 256	7 079 592	7 524 038
Koszty podania leków (zł)	1 520 616	1 098 440	574 360	564 655	695 675	739 348
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 520 616	1 098 440	574 360	564 655	695 675	739 348
Inne koszty medyczne (zł)	4 382 831	4 062 953	3 665 863	3 658 510	3 757 782	3 790 873
Ibrutynib (łącznie)	0	896 948	2 010 401	2 031 021	1 752 658	1 659 870
Koszt porad ambulatoryjnych	0	108 576	243 360	245 856	212 160	200 928
Koszt diagnostyki	0	279 267	625 942	632 362	545 693	516 804
Inne koszty medyczne	0	509 106	1 141 099	1 152 803	994 804	942 138
Wybór lekarza (łącznie)	4 382 831	3 166 005	1 655 462	1 627 489	2 005 125	2 131 003
RAZEM (zł)	21 378 123					

Tab. 47. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-4 296 308	-9 629 655	-9 728 421	-8 395 084	-7 950 638
Koszty podania leków (zł)	-422 176	-946 256	-955 961	-824 941	-781 268
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-422 176	-946 256	-955 961	-824 941	-781 268
Inne koszty medyczne (zł)	-319 878	-716 967	-724 321	-625 049	-591 958
Ibrutynib (łącznie)	896 948	2 010 401	2 031 021	1 752 658	1 659 870
Koszt porad ambulatoryjnych	108 576	243 360	245 856	212 160	200 928
Koszt diagnostyki	279 267	625 942	632 362	545 693	516 804
Inne koszty medyczne	509 106	1 141 099	1 152 803	994 804	942 138
Wybór lekarza (łącznie)	-1 216 826	-2 727 369	-2 755 342	-2 377 706	-2 251 828
RAZEM (zł)					

4 WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS

4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS, nie odbiega od scenariusza istniejącego bez RSS (rozdział 3.1). Zarówno szacunki populacji (Tab. 37), jak i wydatków na jej leczenie (Tab. 38), przy negatywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ibrutynibu, będą identyczne w obu scenariuszach – z i bez RSS.

4.2 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego (przedstawionymi w rozdziale 2.6 oraz aneksie 10.7) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.2)

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach dotyczących wielkości populacji (Tab. 48), wydatki na ibrutynib będą rosły od ok. ■■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do ok. ■■■■ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ■■■■ mln zł i ok. ■■■■ mln zł (Tab. 49).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. ■■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 49).

Analiza inkrementalna scenariusza podstawowego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■■ mln zł w 3. roku (Tab. 50).

Tab. 48. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Tab. 49. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	9 903 006	5 211 636	5 112 870	6 298 058	6 643 738
Koszty podania leków (zł)	973 117	512 120	502 415	618 877	652 846
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	973 117	512 120	502 415	618 877	652 846
Inne koszty medyczne (zł)	3 598 640	3 249 348	3 241 994	3 330 236	3 355 974
Ibrutynib (łącznie)	793 851	1 773 277	1 793 897	1 546 463	1 474 294
Koszt porad ambulatoryjnych	96 096	214 656	217 152	187 200	178 464
Koszt diagnostyki	247 167	552 113	558 533	481 494	459 024
Inne koszty medyczne	450 588	1 006 508	1 018 211	877 769	836 806
Wybór lekarza (łącznie)	2 804 789	1 476 071	1 448 098	1 783 774	1 881 679
RAZEM (zł)					

Tab. 50. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego, z uwzględnieniem RSS

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-3 802 479	-8 493 850	-8 592 615	-7 407 427	-7 061 747
Koszty podania leków (zł)	-373 650	-834 646	-844 352	-727 889	-693 921
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-373 650	-834 646	-844 352	-727 889	-693 921
Inne koszty medyczne (zł)	-283 110	-632 402	-639 756	-551 513	-525 776
Ibrutynib (łącznie)	793 851	1 773 277	1 793 897	1 546 463	1 474 294
Koszt porad ambulatoryjnych	96 096	214 656	217 152	187 200	178 464
Koszt diagnostyki	247 167	552 113	558 533	481 494	459 024
Inne koszty medyczne	450 588	1 006 508	1 018 211	877 769	836 806
Wybór lekarza (łącznie)	-1 076 961	-2 405 679	-2 433 652	-2 097 976	-2 000 070
RAZEM (zł)					

4.3 Scenariusz nowy - minimalny (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza minimalnego (przedstawionymi w aneksie 10.7) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.2)

Przy założeniach minimalizujących wielkość populacji (Tab. 51), wydatki na ibrutynib będą rosły od ok. ■■■ mln zł w 1. roku programu do ok. ■■■ mln zł w 2. roku, a następnie zmniejszą się do ok. ■■■ mln zł w 3. roku, do ok. ■■■ mln zł w 4. roku i ok. ■■■ mln zł w 5. roku trwania programu lekowego (Tab. 52).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. ■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 2. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 52).

Analiza inkrementalna scenariusza minimalnego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 2. roku (Tab. 53).

Tab. 51. Populacja pacjentów z MCL - charakterystyka i terapia: scenariusz nowy - minimalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■■■	■■■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■	■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tab. 52. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy - minimalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)	13 705 485	■	■	■	■	■
Ibrutynib	0	■	■	■	■	■
Wybór lekarza	13 705 485	10 001 772	5 507 933	5 606 699	6 940 035	7 384 481
Koszty podania leków (zł)	1 346 767	982 822	541 236	550 941	681 961	725 635
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 346 767	982 822	541 236	550 941	681 961	725 635
Inne koszty medyczne (zł)	3 881 750	3 605 993	3 271 408	3 278 762	3 378 034	3 411 125
Ibrutynib (łącznie)	0	773 231	1 711 419	1 690 799	1 412 436	1 319 648
Koszt porad ambulatoryjnych	0	93 600	207 168	204 672	170 976	159 744
Koszt diagnostyki	0	240 747	532 853	526 433	439 765	410 875
Inne koszty medyczne	0	438 884	971 397	959 694	801 695	749 029
Wybór lekarza (łącznie)	3 881 750	2 832 762	1 559 990	1 587 963	1 965 598	2 091 477
RAZEM (zł)	18 934 002	■	■	■	■	■

Tab. 53. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-3 703 714	-8 197 553	-8 098 787	-6 765 450	-6 321 004
Koszty podania leków (zł)	-363 945	-805 531	-795 826	-664 806	-621 132
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-363 945	-805 531	-795 826	-664 806	-621 132
Inne koszty medyczne (zł)	-275 757	-610 342	-602 988	-503 716	-470 625
Ibrutynib (łącznie)	773 231	1 711 419	1 690 799	1 412 436	1 319 648
Koszt porad ambulatoryjnych	93 600	207 168	204 672	170 976	159 744
Koszt diagnostyki	240 747	532 853	526 433	439 765	410 875
Inne koszty medyczne	438 884	971 397	959 694	801 695	749 029
Wybór lekarza (łącznie)	-1 048 988	-2 321 760	-2 293 787	-1 916 151	-1 790 273
RAZEM (zł)					

4.4 Scenariusz nowy – maksymalny (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego (przedstawionymi w aneksie 10.7) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.2)

Przy założeniach maksymalizujących wielkość populacji (Tab. 54), wydatki na ibrutynib będą rosły od ok. ■■■ mln zł w 1. roku programu do ok. ■■■ mln zł w 3. roku, a następnie zmniejszą się do ok. ■■■ mln zł w 4. roku i ok. ■■■ mln zł w 5. roku trwania programu lekowego (Tab. 55).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. ■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 55).

Analiza inkrementalna scenariusza maksymalnego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 2. roku (Tab. 55).

Tab. 54 Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 347	1 347	1 347	1 347	1 347	1 347
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■■■	■■■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■	■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tab. 55. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)	15 474 676	■	■	■	■	■
Ibrutynib	0	■	■	■	■	■
Wybór lekarza	15 474 676	11 178 369	5 845 021	5 746 256	7 079 592	7 524 038
Koszty podania leków (zł)	1 520 616	1 098 440	574 360	564 655	695 675	739 348
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 520 616	1 098 440	574 360	564 655	695 675	739 348
Inne koszty medyczne (zł)	4 382 831	4 062 953	3 665 863	3 658 510	3 757 782	3 790 873
Ibrutynib (łącznie)	0	896 948	2 010 401	2 031 021	1 752 658	1 659 870
Koszt porad ambulatoryjnych	0	108 576	243 360	245 856	212 160	200 928
Koszt diagnostyki	0	279 267	625 942	632 362	545 693	516 804
Inne koszty medyczne	0	509 106	1 141 099	1 152 803	994 804	942 138
Wybór lekarza (łącznie)	4 382 831	3 166 005	1 655 462	1 627 489	2 005 125	2 131 003
RAZEM (zł)	21 378 123	■	■	■	■	■

Tab. 56. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-4 296 308	-9 629 655	-9 728 421	-8 395 084	-7 950 638
Koszty podania leków (zł)	-422 176	-946 256	-955 961	-824 941	-781 268
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-422 176	-946 256	-955 961	-824 941	-781 268
Inne koszty medyczne (zł)	-319 878	-716 967	-724 321	-625 049	-591 958
Ibrutynib (łącznie)	896 948	2 010 401	2 031 021	1 752 658	1 659 870
Koszt porad ambulatoryjnych	108 576	243 360	245 856	212 160	200 928
Koszt diagnostyki	279 267	625 942	632 362	545 693	516 804
Inne koszty medyczne	509 106	1 141 099	1 152 803	994 804	942 138
Wybór lekarza (łącznie)	-1 216 826	-2 727 369	-2 755 342	-2 377 706	-2 251 828
RAZEM (zł)					

5 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, na wyniki analizy BIA. W głównej analizie uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie. Wzór ankiety oraz odpowiedzi klinicystów na pytania przedstawiono w aneksie 10.3. W Tab. 11 przedstawiono skumulowane wyniki dla każdego pytania. Ocenę wpływu średnich wyników z ankiet przeprowadzono wyłącznie dla scenariusza podstawowego (najbardziej prawdopodobnego). Inne założenia przyjęte w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości nie różnią się od założeń głównej analizy wpływu na budżet.

5.1 Scenariusz istniejący

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszczą chorują ok. 1 193 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. ■■■■ osób (Tab. 57).

Terapiami stosowanymi w populacji docelowej są: bendamustyna, RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP. Powyższy zbiór w niniejszym raporcie nazywany jest najlepszą dostępną terapią (wyborem lekarza).

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu, w chwili obecnej, wynoszą ok. 19 mln zł rocznie. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty leków (ok. 13,8 mln zł), koszty podania leków (ok. 1,4 mln zł) oraz inne koszty medyczne (ok. 3,9 mln zł).

Tab. 57. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący analizy wrażliwości.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leżeni bendamustyną lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Tab. 58. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący analizy wrażliwości.

Parametr	2016	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)	13 779 208	13 779 208	13 779 208	13 779 208	13 779 208	13 779 208
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	13 779 208	13 779 208	13 779 208	13 779 208	13 779 208	13 779 208
Koszty podania leków (zł)	1 354 011	1 354 011	1 354 011	1 354 011	1 354 011	1 354 011
Ibrutynib	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 354 011	1 354 011	1 354 011	1 354 011	1 354 011	1 354 011
Inne koszty medyczne (zł)	3 902 630	3 902 630	3 902 630	3 902 630	3 902 630	3 902 630
Ibrutynib (łącznie)	0	0	0	0	0	0
Koszt porad ambulatoryjnych	0	0	0	0	0	0
Koszt diagnostyki	0	0	0	0	0	0
Inne koszty medyczne	0	0	0	0	0	0
Wybór lekarza (łącznie)	3 902 630	3 902 630	3 902 630	3 902 630	3 902 630	3 902 630
RAZEM (zł)	19 035 849	19 035 849	19 035 849	19 035 849	19 035 849	19 035 849

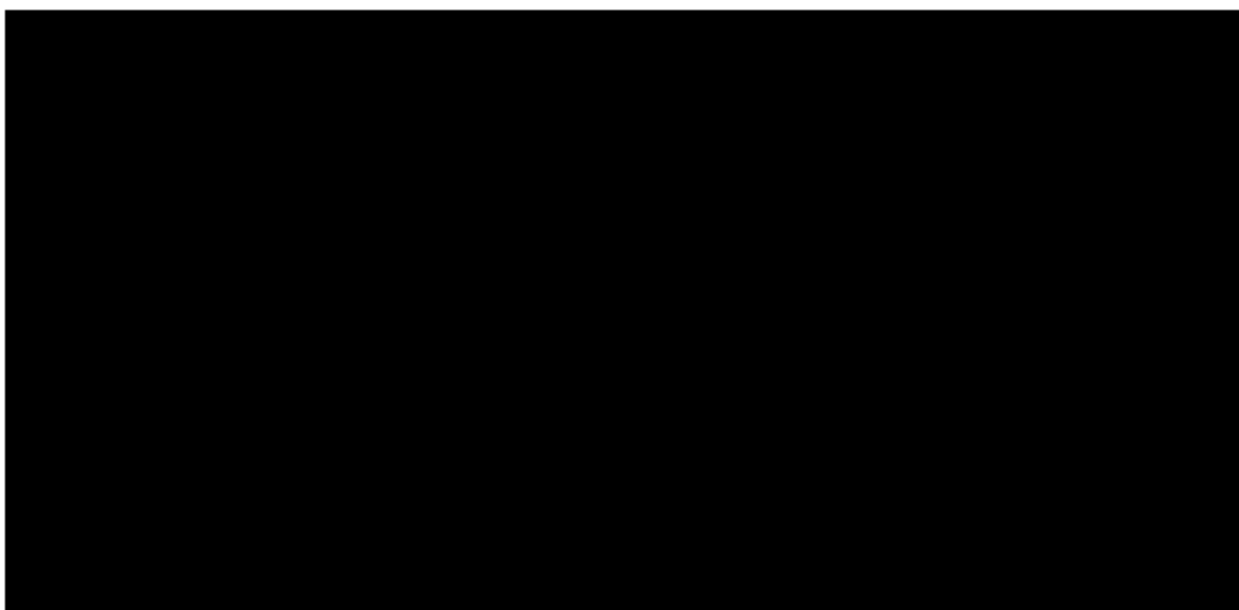
5.2 Scenariusz nowy – podstawowy (bez RSS)

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, w chwili obecnej w Polsce jest ok. [REDACTED] chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, z których włączonych do PL będzie [REDACTED] osób. Zdaniem ekspertów, nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się PL otrzymają leczenie ibrutynibem w programie. Dodatkowo rokrocznie diagnozowanych będzie ok. [REDACTED] nowych chorych, z których kryteria włączenia do PL spełni [REDACTED] osób.

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzić do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [REDACTED] w 1. i 2. roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [REDACTED] pacjentów (Tab. 59). Rozkład pacjentów wchodzących do PL w kolejnych latach z wyszczególnieniem roku diagnozy MCL przedstawiono na Ryc. 14.

Ryc. 14. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL – analiza wrażliwości.



Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobołat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [REDACTED]. Największe zapotrzebowanie na ibrutynib obserwowane będzie w 2. i 3. roku trwania programu lekowego, po czym nieznacznie zmaleje.

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ■■■ mln zł i ok. ■■■ mln zł (Tab. 60).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL wzrosną z ok. ■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 60).

Analiza inkrementalna wykazała, że w 3. roku programu, wzrost wydatków płatnika o ok. ■■■ mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki o ok. ■■■ mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. ■■■ tys. zł oraz spadek innych kosztów medycznych o ok. ■■■ tys. zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku (Tab. 61).

Tab. 59. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tab. 60. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	10 519 940	6 421 164	6 371 781	7 310 055	7 556 969
Koszty podania leków (zł)	1 033 740	630 974	626 122	718 321	742 584
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 033 740	630 974	626 122	718 321	742 584
Inne koszty medyczne (zł)	3 659 964	3 354 793	3 351 116	3 420 975	3 439 359
Ibrutynib (łącznie)	680 444	1 536 153	1 546 463	1 350 577	1 299 029
Koszt porad ambulatoryjnych	82 368	185 952	187 200	163 488	157 248
Koszt diagnostyki	211 857	478 284	481 494	420 505	404 455
Inne koszty medyczne	386 218	871 917	877 769	766 585	737 326
Wybór lekarza (łącznie)	2 979 521	1 818 640	1 804 654	2 070 398	2 140 330
RAZEM (zł)					

Tab. 61. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego analizy wrażliwości.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-3 259 268	-7 358 044	-7 407 427	-6 469 153	-6 222 239
Koszty podania leków (zł)	-320 271	-723 037	-727 889	-635 690	-611 427
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-320 271	-723 037	-727 889	-635 690	-611 427
Inne koszty medyczne (zł)	-242 666	-547 837	-551 513	-481 655	-463 271
Ibrutynib (łącznie)	680 444	1 536 153	1 546 463	1 350 577	1 299 029
Koszt porad ambulatoryjnych	82 368	185 952	187 200	163 488	157 248
Koszt diagnostyki	211 857	478 284	481 494	420 505	404 455
Inne koszty medyczne	386 218	871 917	877 769	766 585	737 326
Wybór lekarza (łącznie)	-923 109	-2 083 989	-2 097 976	-1 832 232	-1 762 300
RAZEM (zł)					

5.3 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego analizy wrażliwości oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.2).

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości dotyczące wielkości populacji (Tab. 62), wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do ok. ■■■ mln zł w 3. roku. W 4. i 5. roku programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. ■■■ mln zł i ok. ■■■ mln zł (Tab. 63).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. ■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu (Tab. 63).

Analiza inkrementalna scenariusza podstawowego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■ mln zł w 3. roku (Tab. 64).

Tab. 62. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 193	1 193	1 193	1 193	1 193
w tym leczeni bendamustyną lub z przeciwwskazaniem do jej stosowania, oraz stanem wg WHO 0-2	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba leczonych lekami wybranymi przez lekarza na przestrzeni roku	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Tab. 63. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	10 519 940	6 421 164	6 371 781	7 310 055	7 556 969
Koszty podania leków (zł)	1 033 740	630 974	626 122	718 321	742 584
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	1 033 740	630 974	626 122	718 321	742 584
Inne koszty medyczne (zł)	3 659 964	3 354 793	3 351 116	3 420 975	3 439 359
Ibrutynib (łącznie)	680 444	1 536 153	1 546 463	1 350 577	1 299 029
Koszt porad ambulatoryjnych	82 368	185 952	187 200	163 488	157 248
Koszt diagnostyki	211 857	478 284	481 494	420 505	404 455
Inne koszty medyczne	386 218	871 917	877 769	766 585	737 326
Wybór lekarza (łącznie)	2 979 521	1 818 640	1 804 654	2 070 398	2 140 330
RAZEM (zł)					

Tab. 64 Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Koszty leków (zł)					
Ibrutynib					
Wybór lekarza	-3 259 268	-7 358 044	-7 407 427	-6 469 153	-6 024 707
Koszty podania leków (zł)	-320 271	-723 037	-727 889	-635 690	-592 017
Ibrutynib	0	0	0	0	0
Wybór lekarza	-320 271	-723 037	-727 889	-635 690	-592 017
Inne koszty medyczne (zł)	-242 666	-547 837	-551 513	-481 655	-448 564
Ibrutynib (łącznie)	680 444	1 536 153	1 546 463	1 350 577	1 257 790
Koszt porad ambulatoryjnych	82 368	185 952	187 200	163 488	152 256
Koszt diagnostyki	211 857	478 284	481 494	420 505	391 615
Inne koszty medyczne	386 218	871 917	877 769	766 585	713 918
Wybór lekarza (łącznie)	-923 109	-2 083 989	-2 097 976	-1 832 232	-1 706 354
RAZEM (zł)					

6 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Pozytywna decyzja o finansowaniu ibrutinibu zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z wnioskowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie opcji terapeutycznej łatwiejszej do stosowania (podanie doustne). Aktualnie, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w przypadku pacjentów, u których zastosowano już bendamustynę lub mających przeciwwskazania do jej stosowania, brak jest skutecznej opcji leczenia.¹

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

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

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTM.^{6B}

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

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

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy je dnakowych potrzebach?

Tak - w ramach docelowej populacji.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Nie

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów.

Czy może grozić niez zaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Jak każde leczenie, stosowanie ibrutinibu może być niez zaakceptowane przez poszczególnych pacjentów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMAGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

7 WPLYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Decyzja o finansowaniu ibrutynibu ze środków publicznych w ramach programu lekowego dedykowanego chorym z chłoniakiem z komórek płaszczka zwiększy dostęp do analizowanej interwencji. Wprowadzenie ibrutynibu do programu lekowego nie powinno w istotny sposób wpłynąć na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, gdyż lek jest podawany doustnie. Finansowanie ibrutynibu ze środków publicznych nie będzie wiązało się z wydatkami NFZ z tytułu dodatkowych wymagań związanych z ocenianym lekiem takimi jak: badania i wizyty związane z podaniem leku, zakupy dodatkowego sprzętu specjalistycznego czy transportu pacjenta do wysokospecjalistycznego ośrodka. Ponadto stosowanie ibrutynibu nie powinno wiązać się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (dodatkowy sprzęt, zatrudnienie większej liczby personelu medycznego).

Objęcie refundacją ibrutynibu może wiązać się z koniecznością przeszkolenia pracowników służby zdrowia. Jednakże w części ośrodków hematologicznych w Polsce lek ibrutynib był już stosowany w ramach programu wczesnego dostępu do leczenia (tzw. NPP, ang. *Named Patient Program*).

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

8 DYSKUSJA

8.1 Podsumowanie zastosowanych metod

Populację docelową stanowią dorośli ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny, lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania. Wielkość populacji docelowej wyznaczono z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Ze względu na wnioskowaną refundację produktu Imbruvica® w ramach programu lekowego, analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizę kosztów przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Za źródła danych posłużyły: światowe badania epidemiologiczne, dane z brytyjskiego rejestru HMRN, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, opinie polskich ekspertów, wyniki badania klinicznego ibrutynibu w MCL, wyniki polskiego badania EPIC MCL oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.

8.2 Podsumowanie uzyskanych wyników

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszczka chorują ok. 1 193 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [REDACTED] osób. We wszystkich liniach leczenia pacjentów z MCL obserwuje się dużą różnorodność stosowanych schematów terapeutycznych, przy jednoczesnym braku wyraźnego lidera wśród stosowanych terapii lekowych.

W ramach analizy wpływu na budżet zawężono stosowane w populacji docelowej terapie lekowe do 6 najczęściej używanych terapii w praktyce klinicznej, w co najmniej II linii leczenia, którymi są: bendamustyna, RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP. Powyższy zbiór w niniejszym raporcie nazywany jest najlepszą dostępną terapią (wyborem lekarza).

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu, w chwili obecnej wynoszą ok. 18,9 mln zł rocznie. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty leków (ok. 13,7 mln zł), koszty podania leków (ok. 1,4 mln zł) oraz inne koszty medyczne (ok. 3,9 mln zł).

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w przypadku refundacji terapii ibrutynibem w pierwszych pięciu latach trwania programu lekowego wejdzie do niego kolejno [REDACTED]

pacjentów. W kolejnych latach liczba wchodzących do programu powinna się ustabilizować na poziomie ok. pacjentów rocznie.

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: . Maksymalne zapotrzebowanie na ibrutynib obserwowane będzie w 3. roku trwania programu lekowego, po czym zacznie maleć (Tab. 65).

Porównanie oszacowanej wielkości populacji w skrajnych scenariuszach analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 65. Liczba pacjentów kwalifikowanych oraz średnia liczba leczonych w kolejnych latach trwania programu lekowego (porównanie oszacowanych wartości w analizowanych scenariuszach).

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Scenariusz podstawowy					
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego					
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku w ramach PL					
Scenariusz minimalny					
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego					
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku w ramach PL					
Scenariusz maksymalny					
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego					
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku w ramach PL					

W przypadku wydania przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki na ibrutynib, w wariantcie bez RSS, w 1. roku trwania programu wyniosą ok. mln zł i wzrosną do maksymalnie ok. mln zł w 3. roku (Tab. 66). W 4. i 5. roku trwania programu lekowego wydatki na ibrutynib będą maleć i wyniosą odpowiednio ok. mln zł i ok. mln zł

Całkowite wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. 9 mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. mln zł w 3. roku refundacji ibrutynibu. Wzrost wydatków płatnika związany z refundacją terapii ibrutynibem, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki oraz kosztów ich podania, a także obniżenie innych kosztów medycznych. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, inkrementalne wydatki NFZ wzrosną od ok. mln zł w 1.

roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■■ mln zł w 3. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ wyniosą odpowiednio ok. ■■■■ mln zł i ■■■■ mln zł (Tab. 66).

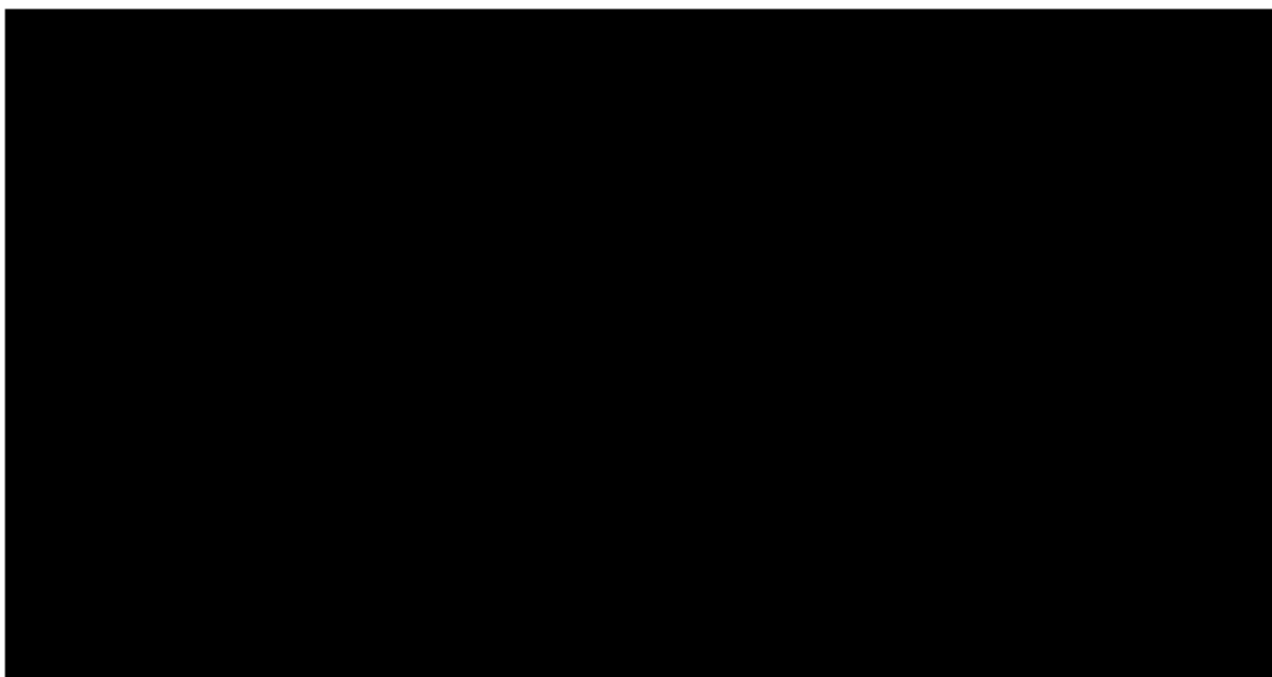
Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ibrutinib, będą rosnąć od ok. ■■■■ mln zł w 1. roku programu do ok. ■■■■ mln zł w 3. roku, a następnie zmaleją do ok. ■■■■ mln zł w 4. i ok. ■■■■ mln zł w 5. roku trwania programu lekowego (Tab. 66; Ryc. 15).

Całkowite wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z ok. ■■■■ mln zł w 2016 roku do maksymalnie ok. ■■■■ mln zł w 3. roku refundacji ibrutinibu. Inkrementalne wydatki NFZ wzrosną od ok. ■■■■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■■■■ mln zł w 3. roku. W dwóch kolejnych latach wydatki inkrementalne NFZ zmaleją do ok. ■■■■ mln zł i ok. ■■■■ mln zł (Tab. 66; Ryc. 15).

Tab. 66. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, po objęciu refundacją ibrutinibu (wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego, wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Wydatki bez RSS					
Refundacja ibrutinibu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Całkowite wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inkrementalne wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Wydatki z RSS					
Refundacja ibrutinibu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Całkowite wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inkrementalne wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Ryc. 15. Zestawienie kosztów refundacji ibrutynibu oraz całkowitych, inkrementalnych kosztów terapii pacjentów chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, po objęciu refundacją ibrutynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny; wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).



Przy założeniach minimalizujących zapotrzebowanie na ibrutynib w ramach programu lekowego wydatki na ibrutynib, w wariantcie bez RSS, wyniosą ok. ■■■ mln zł w 1. roku programu i wzrosną maksymalnie do ok. ■■■ mln zł w 2. roku. Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ibrutynib nie powinny przekroczyć ■■■ mln zł w żadnym roku (Ryc. 16).

Przy założeniach maksymalizujących zapotrzebowanie na ibrutynib w ramach programu lekowego, wydatki na ibrutynib w wariantcie bez RSS będą rosły od ok. ■■■ mln zł w 1. roku programu do ok. ■■■ mln zł w 3. roku. Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ibrutynib nie powinny przekroczyć ■■■ mln zł w żadnym roku (Ryc. 16).

Tab. 67. Porównanie wielkości populacji leczonej w ramach PL oszacowanej w ramach głównej analizy (mediana z odpowiedzi ekspertów) oraz analizy wrażliwości (średnia z odpowiedzi ekspertów).

Parametr	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Główna analiza					
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■	■	■	■	■
Analiza wrażliwości					
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	■	■	■	■	■
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	■	■	■	■	■

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, po wprowadzeniu PL, wydatki na ibrutynib, w wariancie bez RSS, będą rosnąć od ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku. Całkowite wydatki inkrementalne NFZ wzrosną od ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku.

Uwzględniając proponowany instrument dzielenia ryzyka, wydatki na ibrutynib wyniosą od ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu i wzrosną do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku. Wydatki inkrementalne NFZ wzrosną od ok. ■ mln zł w 1. roku trwania programu do maksymalnie ok. ■ mln zł w 3. roku.

Podsumowanie kosztów NFZ ponoszonych na leczenie pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, w głównej analizie i analizie wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Zmiana wartości parametrów z median na średnie spowodowała zmniejszenie liczby pacjentów z MCL włączanych do programu lekowego w kolejnych latach, a tym samym zmniejszenie zapotrzebowania na ibrutynib w trakcie trwania PL. Wydatki NFZ na refundację ibrutynibu oszacowane w analizie wrażliwości były mniejsze o co najmniej 12% rocznie w porównaniu z wynikami głównej analizy.

Tab. 68. Porównanie kosztów refundacji ibrutynibu oraz całkowitych kosztów inkrementalnych oszacowanych w ramach głównej analizy (mediana z odpowiedzi ekspertów) oraz analizy wrażliwości (średnia z odpowiedzi ekspertów).

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Bez RSS					
Ibrutynib					
Główna analiza	■	■	■	■	■
Analiza wrażli-	■	■	■	■	■

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
wości					
Wydatki inkrementalne					
Główna analiza	████████	████████	████████	████████	████████
Analiza wrażliwości	████████	████████	████████	████████	████████
Z RSS					
Ibrutynib					
Główna analiza	████████	████████	████████	████████	████████
Analiza wrażliwości	████████	████████	████████	████████	████████
Wydatki inkrementalne					
Główna analiza	████████	████████	████████	████████	████████
Analiza wrażliwości	████████	████████	████████	████████	████████

8.3 Ograniczenia analizy

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych i wyników Analizy ekonomicznej⁴⁶. Tym samym ograniczenia zidentyfikowane w ramach Analizy ekonomicznej dotyczące wykorzystanych parametrów dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na MCL w Polsce. Do oszacowania populacji wykorzystano najbardziej wiarygodne współczynniki chorobowości i zapadalności, dane z polskich rejestrów nowotworowych oraz opinie ekspertów.

9 WNIOSKI

Wprowadzenie programu lekowego leczenia ibrutynibem osób chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi. Jednocześnie refundacja ibrutynibu w ramach PL zapewni dostęp do terapii przełomowej chorym, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych.

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

10.2 Badanie EPIC MCL

[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]

10.3 Ankieta wśród ekspertów

W celu określenia liczby pacjentów z MCL spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego przeprowadzono ankietę wśród klinicystów. W ankiecie wzięło udział 5 ekspertów: [REDACTED]

[REDACTED] Ankietę rozesłano drogą poczty elektronicznej.

Poniżej przedstawiono wzór ankiety oraz odpowiedzi ekspertów na poszczególne pytania.

1) Wzór ankiety

Ankieta dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce

Poniższe pytania dotyczą aktualnej praktyki terapii MCL w Polsce. Prosimy o udzielenie odpowiedzi zgodnie z Państwa najlepszą wiedzą, doświadczeniem i opinią.

Na odwrocie znajdują się materiały pomocnicze (przeciwwskazania do stosowania bendamustyny z ChFL, planowane kryteria wykluczające udział w programie lekowym dla Imbruvica).

Linie leczenia MCL w Polsce	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce stosuje <u>bendamustynę</u> w monoterapii lub leczeniu skojarzonym?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce posiada <u>przeciwwskazania do stosowania bendamustyny</u> (czy to w monoterapii, czy to w leczeniu skojarzonym)?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce <u>klasyfikuje się jako stan sprawności według WHO 0 – 2?</u>	Czy na etapie danej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę), wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica? (czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)
1. linia leczenia % % % %
2. linia leczenia % % % %
3. linia leczenia % % % %
4. linia leczenia % % % %
5. i kolejne linie leczenia % % % %

Przeciwwskazania do stosowania bendamustyny wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy $> 3,0$ mg/dl)
- Żółtaczką.
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej $3000/\mu\text{l}$ i/lub liczby płytek krwi poniżej $75\ 000/\mu\text{l}$).
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

Planowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego Imbruvica:

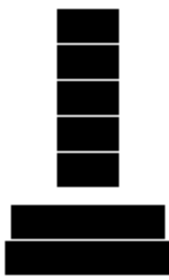
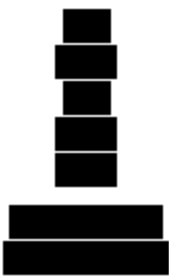
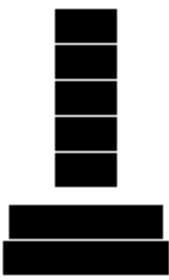
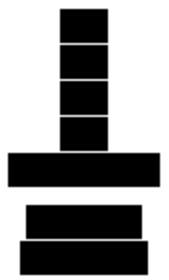
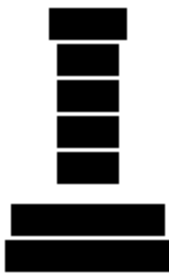

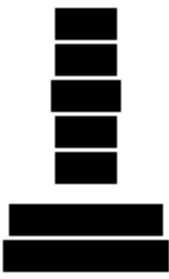

Chorzy z chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy spełniają poniższe kryteria:

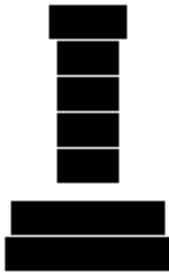
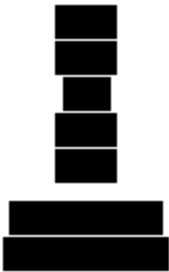
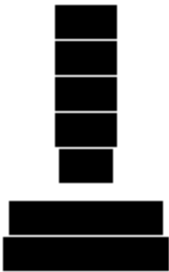









- brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby, po co najmniej jednej linii leczenia
- uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania
- stan sprawności według WHO – 2
- wiek powyżej 18 r.ż.

Planowane kryteria wykluczające udział w programie lekowym dla Imbruvica:

- stosowanie *wulfaryny* lub innych antagonistów witaminy K
- ciężkie choroby układu krążenia
- aktywne ciężkie zakażenie
- ciąża
- nadwrażliwość na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

2) Odpowiedzi ekspertów na poszczególne pytania wraz z skumulowanymi wynikami

Linie leczenia MCL w Polsce	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce sto suje bendamustynę w monoterapii lub leczeniu skojarzonym ?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce posiada przeciwwskazania do stosowania bendamustyny (czy to w monoterapii, czy to w leczeniu skojarzonym)?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce klasyfikuje się jako stan sprawności według WHO 0 – 2 ?	Czy na etapie danej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę), wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą do stawiali Imbruvica? (czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)
1. linia leczenia				
2. linia leczenia				

Linie leczenia MCL w Polsce	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce sto suje bendamustynę w monoterapii lub leczeniu skojarzonym?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce posiada przeciwwskazania do stosowania bendamustyny (czy to w monoterapii, czy to w leczeniu skojarzonym)?	Jaki odsetek pacjentów w n-tej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce klasyfikuje się jako stan sprawności według WHO 0 – 2?	Czy na etapie danej linii leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę), wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą do stawali Imbruvica? (czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)
3. linia leczenia				
4. linia leczenia				
5. i kolejne linie leczenia				

10.4 Opis diagnostyki w projekcie programu lekowego dla MCL oraz w obecnie refundowanych programach lekowych w nowotworach hematologicznych

Nazwa programu	Opis diagnostyki	Średni miesięczny koszt * [zł]
Projekt programu lekowego dla MCL	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi; 2. TK lub MR lub USG lub badanie PET (typ badania do decyzji lekarza); 3. w wybranych przypadkach mielo gram lub trepanobiopsja szpiku (do decyzji lekarza). 4. Badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina całkowita) 5. EKG <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kontrola morfologii krwi 1 raz w miesiącu 2. badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) co 3 miesiące 3. TK lub MR lub USG lub badanie PET (typ badania do decyzji lekarza) w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/ nawrotu. 	267,50 (oszacowanie własne)

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet.

Nazwa programu	Opis diagnostyki	Średni miesięczny koszt * [zł]
Leczenie chłoniaków złośliwych	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy; 3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP); 4) fosfataza zasadowa (AP); 5) transaminazy (AspAT, ALAT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom kwasu moczowego; 8) stężenie kreatyniny; 9) stężenie wapnia w surowicy; 10) stężenie fosforu w surowicy; 11) proteinogram; 12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej; 13) badanie histologiczne wycinka; 14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka; 15) radiografia klatki piersiowej; 16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych); 17) tomografia komputerowa głowy; 18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi; 19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy; 20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich); 21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca; 22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka; 23) testy w kierunku HbsAg i HbcAb.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) poziom kreatyniny; 3) poziom kwasu moczowego; 4) poziom aktywności aminotransferaz; 5) fosfataza alkaliczna; 6) bilirubina; 7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).</p> <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <p>1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej;</p> <p>2) EKG.</p>	270,40

Nazwa programu	Opis diagnostyki	Średni miesięczny koszt * [zł]
Przewlekła białaczka szpikowa	<p>1. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>1.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu, g) badanie cytogenetyczne szpiku, h) badanie cytogenetyczne krwi, i) badanie cytologiczne szpiku, j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie), k) USG wątroby i śledziony.</p> <p>1.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dazatynibem</p> <p>Pierwsze 2 miesiące leczenia - co 7 dni, następnie co 30 dni (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina.</p> <p>Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku.</p> <p>Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni.</p> <p>2. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</p> <p>2.1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina, e) fosfataza alkaliczna granulocytów, f) badania ogólne moczu, g) badanie cytogenetyczne szpiku, h) badanie cytogenetyczne krwi, i) badanie cytologiczne szpiku, j) badanie molekularne PCR na obecność genu BCR-ABL (opcjonalnie), k) USG wątroby i śledziony.</p> <p>2.2. Monitorowanie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej nilotynibem</p> <p>Raz w miesiącu (po uzyskaniu remisji hematologicznej co 90 dni):</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), b) AspAT, AlAT, c) kreatynina, d) bilirubina.</p> <p>Badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku: co 90 dni przez pierwszy rok, następnie co pół roku.</p> <p>Badanie ilościowe PCR: po uzyskaniu całkowitej remisji cytogenetycznej co 90 dni.</p>	234,00

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet.

Nazwa programu	Opis diagnostyki	Średni miesięczny koszt * [zł]
<p>Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji: 1) morfologia krwi; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) RTG kości (do decyzji lekarza). Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwii i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, powinny być wykonywane przed każdym cyklem leczenia zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego. Ponadto po 6. cyklu leczenia: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) RTG kości (do decyzji lekarza).</p>	<p>234,00</p>
<p>leczenia dazaty-nibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)*</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) elektrolity: Na, K; 3) AspAT, AlAT, GGTP, AP; 4) bilirubina; 5) kreatynina; 6) kwas moczowy; 7) badanie cytologiczne szpiku; 8) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne; 9) USG jamy brzusznej; 10) EKG.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Co 2 tygodnie przez pierwszym miesiącem leczenia, następnie co 4 tygodnie: 1) morfologia krwi; 2) elektrolity: Na, K; 3) AspAT, AlAT, GGTP, AP; 4) bilirubina; 5) kreatynina; 6) kwas moczowy. Co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące leczenia, następnie co 8-12 tygodni: 1) badanie cytologiczne szpiku; 2) badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ABL we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne.</p>	<p>347,92</p>

Nazwa programu	Opis diagnostyki	Średni miesięczny koszt * [zł]
leczenie beksarotenenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) płytki krwi; 3) stężenie kreatyniny; 4) poziom glukozy we krwi; 5) transaminazy (AspAT, AlAT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom albumin; 8) stężenie TSH oraz fT4; 9) lipidogram (triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL); 10) RTG płuca z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 11) EKG z opisem; 12) USG jamy brzusznej; 13) określenie TNMB i mSWAT; 14) wykluczenie ciąży - w przypadku kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Badania przeprowadzane 2 razy w ciągu pierwszych 30 dni terapii oraz 1 raz w każdym kolejnym miesiącu terapii (przy wydawaniu leku):</p> <p>a) morfologia krwi, b) płytki krwi, c) stężenie kreatyniny, d) poziom glukozy we krwi, e) transaminazy (AspAT, AlAT), f) stężenie bilirubiny całkowitej, g) poziom albumin, h) stężenie TSH oraz fT4, i) lipidogram (triglicerydy, cholesterol całkowity, frakcja HDL i LDL), j) wykonanie badań kontrolnych obrazowych - w zależności od potrzeb klinicznych.</p> <p>2) Raz na dwa miesiące należy wypełnić skalę mSWAT.</p>	267,50
*Oszacowanie dla wartości 1 punktu wynoszącej 52 zł;		

10.5 Średnia masa oraz powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL

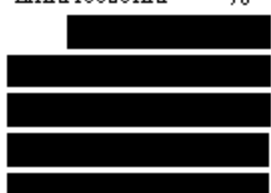

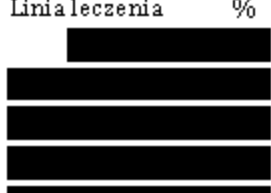
Nie odnaleziono danych odnośnie masy i powierzchni ciała populacji polskich pacjentów z MCL. Danych charakteryzujących populację poszukiwano w badaniach włączonych do Analizy klinicznej dołączonej do wniosku a także w pozostałych odnalezionych badaniach w populacji MCL, które zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego i ostatecznie nie znalazły się w Analizie klinicznej. Założono, że w pierwszej kolejności będą brane pod uwagę dane z badań klinicznych włączonych do Analizy klinicznej, o ile nie będzie wątpliwości co do ich wiarygodności. Nie odnaleziono informacji o masie i powierzchni ciała pacjentów w żadnej z przejranych publikacji.

Wraz z modelem ekonomicznym dołączonym do wniosku wnioskodawca przekazał dane o masie ciała i powierzchni ciała pacjentów w dwóch badaniach ibrutinibu Dreyling 2016⁴⁴ (odpowiednio [REDACTED]) oraz Wang 2013⁶⁹ (odpowiednio [REDACTED]). Dane przekazane przez wnioskodawcę nie zostały zamieszczone w publikacjach z badań.

Podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania Dreyling 2016 do szacowania średnich dobowych dawek leków podawanych w ramach schematów chemioterapii, gdyż:



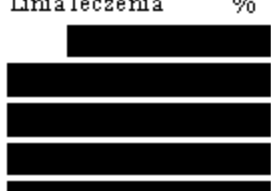
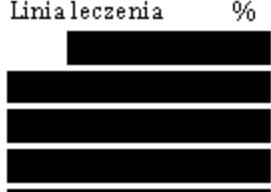
- dane z badania Dreyling 2016 zostały wykorzystane również w scenariuszu podstawowym Analizy ekonomicznej (spójność wartości wejściowych)
- badanie Dreyling 2016 jest badaniem z włączoną największą grupą badaną, co zwiększa pewność oszacowania wartości parametrów;
- dane z badania Dreyling 2016 są bardziej konserwatywne – generują niższy koszt komparatora.

10.6 Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w scenariuszu istniejącym

Parametr	Opis	Wartość
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie chorobowości		
Współczynnik chorobowości MCL w Polsce	oszacowanie na podstawie współczynnika 10-letniej chorobowości w UK (rejestr HMRN)	3,1/100 tys. mieszkańców
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami	wyniki z badania EPIC MCL	Linia leczenia % 
Odsetki pacjentów stosujących bendamustynę w danej linii leczenia	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % 
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny w danej linii leczenia	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % 

Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet.
















Parametr	Opis	Wartość
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO w danej linii leczenia	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych daną linią, kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie zapadalności		
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	zapadalność na MCL w 2006 r (dane Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego)	245
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2016	dane z KRN dotyczące wzrostu zapadalności na NHL w latach 2006-2013	20,1%
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	Linia leczenia % ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

Parametr	Opis	Wartość
Odsetki pacjentów stosujących bendamustynę w danej linii leczenia	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % 
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny w danej linii leczenia	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % 
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO w danej linii leczenia	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % 
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, leczonych daną linią leczenia, stosujących wcześniej bendamustynę lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz ze stanem sprawności wg WHO 0-2, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	Linia leczenia % 

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczą (MCL). Analiza wpływu na budżet.

Parametr	Opis	Wartość
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymują ibrutinib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████
Aktualnie stosowane terapie w ramach najlepszej dostępnej terapii (wybór lekarza)		
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów (wybór lekarza)	dane z badania EPIC MCL ██████████ założono, że wszyscy pacjenci stosują wybrane terapie w stosunku obserwowanym w badaniu EPIC MCL	Schemat leczenia % stosujących bendamustyna ██████ RCHOP ██████ RCOP ██████ RDHAP ██████ RIVAC ██████ DHAP ██████
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych n najlepszą dostępną terapią (wyborem lekarza)		
Koszty terapii lekowych	dawkowanie schematów leczenia zaczerpnięto z piśmiennictwa (rozdział 2.5.2.1), koszt podania schematów oszacowano z uwzględnieniem danych z raportu AOTM nr: AOTM-OT-0394 (rozdział 2.5.2.2)	Schemat leczenia Roczny koszt leków (zł) Roczny koszty podania (zł) bendamustyna 14 428 3 744 RCHOP 76 042 2 912 RCOP 73 506 2 912 RDHAP 44 646 4 992 RIVAC 77 314 12 220 DHAP 8 640 4 992 Średnia w ażona 49 383 4 853
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	zaczerpnięte z modelu ekonomicznego	Średni koszt w przeliczeniu na cykl: 1 072,94 zł

10.7 Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w wariantach scenariusza nowego

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie chorobowości			
Współczynnik chorobowości MCL w Polsce	3,1/100 tys. mieszkańców	3,1/100 tys. mieszkańców	3,5/100 tys. mieszkańców
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami	Linia leczenia		%
	I		
	II		
	III		
	IV		
	V		
Odsetki pacjentów stosujących bendamustynę w danej linii leczenia	Linia leczenia		%
	I		
	II		
	III		
	IV		
	V		
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny w danej linii leczenia	Linia leczenia		%
	I		
	II		
	III		
	IV		
	V		

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet.

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO w danej linii leczenia	Linia leczenia % I ■ II ■ III ■ IV ■ V ■		
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych daną linią, kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutinib	Linia leczenia % I ■ II ■ III ■ IV ■ V ■	Linia leczenia % I ■ II ■ III ■ IV ■ V ■	Linia leczenia % I ■ II ■ III ■ IV ■ V ■
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutinib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie zapadalności			
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	245	245	350
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2016	20,1%	0,0%	n.d.
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku	Linia leczenia % I ■ II ■ III ■ IV ■ V ■ VI ■		

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Odsetki pacjentów stosujących bendamustynę w danej linii leczenia		Linia leczenia % I ■■■ II ■■■ III ■■■ IV ■■■ V ■■■	
Odsetek pacjentów z przeciwskazaniem do stosowania bendamustyny w danej linii leczenia		Linia leczenia % I ■■■ II ■■■ III ■■■ IV ■■■ V ■■■	
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności 0-2 wg WHO w danej linii leczenia		Linia leczenia % I ■■■ II ■■■ III ■■■ IV ■■■ V ■■■	
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, leczonych daną linią leczenia, stosujących wcześniej bendamustynę lub z przeciwskazaniem do jej stosowania, oraz ze stanem sprawności wg WHO 0-2, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii		Linia leczenia % I ■■■ II ■■■ III ■■■ IV ■■■ V ■■■ VI ■■■	

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza wpływu na budżet.

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymają ibrutinib	Linia leczenia	Linia leczenia	Linia leczenia
	%	%	%
	I	I	I
	II	II	II
	III	III	III
	IV	IV	IV
	V	V	V
Aktualnie stosowane terapie w ramach najlepszej dostępnej terapii			
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów (wybór lekarza)	Schemat leczenia	% stosujących	
	bendamustyna		
	RCHOP		
	RCOP		
	RDHAP		
	RIVAC		
	DHAP		
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych najlepszą dostępną terapią			
Koszty terapii lekowych	Schemat leczenia	Roczny koszt leków (zł)	Roczny koszty podania (zł)
	bendamustyna	14 428	3 744
	RCHOP	76 042	2 912
	RCOP	73 506	2 912
	RDHAP	44 646	4 992
	RIVAC	77 314	12 220
	DHAP	8 640	4 992
	Średnia wazona	49 383	4 853
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	Średni koszt w przeliczeniu na cykl: 1 072,94 zł		

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny																														
Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)																																	
Szybkość wchodzenia pacjentów aktualnie leczonych do programu lekowego	12,5% aktualnie leczonych pacjentów na kwartał przez 2 pierwsze lata trwania PL																																
Szybkość wchodzenia nowo diagnozowanych pacjentów w jednym roku, spełniających kryteria kwalifikacji, do programu lekowego	<p style="text-align: center;">Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL (%)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>Linia leczenia</th> <th>1. rok PL</th> <th>2. rok</th> <th>3. rok</th> <th>4. rok</th> <th>5. rok</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> <tr> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> <td>██████████</td> </tr> </tbody> </table>			Linia leczenia	1. rok PL	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Linia leczenia	1. rok PL	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok																												
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████																												
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████																												
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████																												
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████																												
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych ibrutinibem (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)																																	
Koszt leku Imbruvica (140 mg, 120 kaps.)	Cena hurtowa opakowania bez RSS: ██████████ Cena hurtowa opakowania z RSS: ██████████																																
Liczba porad ambulatoryjnych w roku w ramach PL	12																																
Koszt porady ambulatoryjnej w PL	104 zł																																
Koszt diagnostyki w PL	Średni koszt roczny: 3 210 zł																																
Inne koszty medyczne poza PL (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL)	Średni koszt w przeliczeniu na cykl: 448,90 zł																																

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

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.04.2016 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; ▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 0
	Rozdział 2.3.4
	Rozdział 2.3.5
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 0
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...); 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...); 	Bez RSS: rozdział 3.2 Z RSS: rozdział 4.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Bez RSS: rozdział 3.2 Z RSS: rozdział 4.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Bez RSS: rozdział 3.3 i 3.4 Z RSS: rozdział 4.3 i 4.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 2.6 i aneks 10.6 oraz aneks 10.7
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.5.3

Wymaganie	Rozdział/Tabela
<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono.
<p>§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.</p>	5 lat
<p>§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	Oszacowanie wydatków płatnika publicznego dokonano uwzględniając roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.
<p>§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Rozdział: 4.2, 4.3, 4.4
<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	Rozdział: 3.2, 3.3, 3.4
<p>§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.</p>	Rozdział 2.5.2
<p>§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.</p>	Nie dotyczy.
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Rozdział Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. 	Rozdział Piśmiennictwo

SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.	12
Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaki nieziarnicze.	16
Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaków nieziarniczych.	17
Tab. 4 Zestawienie danych o odsetku chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych NHL.	17
Tab. 5 Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).	18
Tab. 6 Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).	19
Tab. 7. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	22
Tab. 8 Kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.	23
Tab. 9. Oszacowanie chorobowości MCL w Polsce.	23
Tab. 10. Udział poszczególnych linii leczenia ██████████ (wyniki badania EPIC MCL ³).	24
Tab. 11. Skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów. ⁴²	25
Tab. 12. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami, kwalifikujących się do PL, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem (skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów).	26
Tab. 13. Etapy szacowania na bazie chorobowości liczby pacjentów, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL.	27
Tab. 14. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem.	28
Tab. 15. Szacowanie rocznej zapadalności na MCL w Polsce.	29
Tab. 16. Udział pacjentów, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby pacjentów (wyniki badania EPIC MCL ³).	30
Tab. 17. Udział pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii (wyniki badania EPIC MCL ³).	31
Tab. 18. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem.	32
Tab. 19. Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.	34
Tab. 20. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	35
Tab. 21. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.	36
Tab. 22. Oszacowanie populacji pacjentów, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	37
Tab. 23 Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.	37
Tab. 24. Terapie lekowe stosowane w MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana ██████████ (wyniki badania EPIC MCL ³).	39

Tab. 25. Wartości parametrów różnicujących scenariusze analizy wpływu na budżet.....	46
Tab. 26. Koszt produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy.....	47
Tab. 27. Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny punktowej diagnostyki w innych PL dla nowotworów układu krwiotwórczego.....	48
Tab. 28. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.....	48
Tab. 29. Dawkowanie poszczególnych leków w ramach schematów chemioterapii.....	49
Tab. 30. Liczba podanych cykli schematu R-IVAC stosowanego jako II lub kolejna linia leczenia na podstawie danych z badania EPIC MCL [REDACTED].....	50
Tab. 31. Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.....	53
Tab. 32. Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.....	54
Tab. 33. Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 31 i Tab. 32).....	54
Tab. 34. Świadczenia stosowane w rutynowej opiece nad pacjentami chorymi na MCL.....	55
Tab. 35. Inne koszty medyczne (koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL).....	56
Tab. 36. Główne parametry wejściowe analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego – podstawowego.....	58
Tab. 37. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.....	63
Tab. 38. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący.....	64
Tab. 39. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.....	66
Tab. 40. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy.....	67
Tab. 41. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego.....	68
Tab. 42. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.....	70
Tab. 43. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – minimalny.....	71
Tab. 44. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego.....	72
Tab. 45. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.....	74
Tab. 46. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny.....	75
Tab. 47. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego.....	76
Tab. 48. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.....	77
Tab. 49. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....	78
Tab. 50. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego, z uwzględnieniem RSS.....	79
Tab. 51. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.....	80

Tab. 52. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – minimalny.....	81
Tab. 53. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego, z uwzględnieniem RSS.....	82
Tab. 54. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.....	83
Tab. 55. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny.....	84
Tab. 56. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego, z uwzględnieniem RSS.....	85
Tab. 57. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący analizy wrażliwości.....	86
Tab. 58. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący analizy wrażliwości.....	87
Tab. 59. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości.....	89
Tab. 60. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości.....	90
Tab. 61. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego analizy wrażliwości.....	91
Tab. 62. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości.....	92
Tab. 63. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.....	93
Tab. 64. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS.....	94
Tab. 65. Liczba pacjentów kwalifikowanych oraz średnia liczba leczonych w kolejnych latach trwania programu lekowego (porównanie oszacowanych wartości w analizowanych scenariuszach).....	100
Tab. 66. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, po objęciu refundacją ibrutinibu (wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego, wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).....	101
Tab. 67. Porównanie wielkości populacji leczonej w ramach PL oszacowanej w ramach głównej analizy (mediana z odpowiedzi ekspertów) oraz analizy wrażliwości (średnia z odpowiedzi ekspertów).....	104
Tab. 68. Porównanie kosztów refundacji ibrutinibu oraz całkowitych kosztów inkrementalnych oszacowanych w ramach głównej analizy (mediana z odpowiedzi ekspertów) oraz analizy wrażliwości (średnia z odpowiedzi ekspertów).....	104
Tab. 69. Liczba i odsetek pacjentów wg roku rozpoznania MCL oraz wg roku rozpoczęcia terapii I linii.....	111

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Wchodzenie pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku do programu lekowego po poszczególnych liniach leczenia.....	33
Ryc. 2. Najczęściej stosowane terapie lekowe u pacjentów chorych na MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [REDACTED] (wyniki badania EPIC MCL ³).....	40
Ryc. 3. Częstość stosowania poszczególnych schematów lekowych stanowiących najlepszą dostępną terapię (wybór lekarza).....	41
Ryc. 4. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia n-tej linii leczenia (m-ce; wyniki badania EPIC MCL ³).....	42
Ryc. 5. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia II linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL ³).....	43
Ryc. 6. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia III linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL ³).....	43
Ryc. 7. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia IV linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL ³).....	44
Ryc. 8. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia V linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL ³).....	44
Ryc. 9. Ekstrapolowana krzywa parametryczna PFS dla ibrutynibu (na podstawie danych z modelu dołączonego do Analizy ekonomicznej ⁴⁵).	45
Ryc. 10. Porównanie PFS i czasu do zaprzestania leczenia w ramieniu ibrutynibu badania Dreyling 2016 ⁴⁴	46
Ryc. 11. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL.....	65
Ryc. 12. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL.....	69
Ryc. 13. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL.....	73
Ryc. 14. Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego w pierwszych 5 latach trwania programu, z wyszczególnieniem roku zdiagnozowania MCL – analiza wrażliwości.....	88
Ryc. 15. Zestawienie kosztów refundacji ibrutynibu oraz całkowitych, inkrementalnych kosztów terapii pacjentów chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, po objęciu refundacją ibrutynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny, wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).....	102
Ryc. 16. Zestawienie kosztów refundacji ibrutynibu oszacowanych w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet (wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).....	103
[REDACTED].....	111

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Warszawa, 15 marca 2016.
- ² Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® (ibrutynib) http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf [dostęp: 07.04.2016]
- ³ ██████████ M. Leczenie chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce (Badanie EPIC MCL). Raport podsumowujący ankietę w klinikach. Wersja 2.0. Warszawa, 2016.
- ⁴ ██████████ M. Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2016.
- ⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
- ⁶ Szczeklik A (red.): Choroby wewnętrzne. Kraków 2013, Wyd. Medycyna Praktyczna: 1699-70, 1702-3, 2190.
- ⁷ Raport AOTM. Lenalidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2014.
- ⁸ Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp: 28.04.2016].
- ⁹ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> [dostęp: 23.04.2016].
- ¹⁰ Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 17 Regs Limited-Use + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2008 Sub (2000-2006) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total US, 1969-2006 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2009, based on the November 2008 submission. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> [dostęp: 23.04.2016].
- ¹¹ Dane na stronie onkologia.org.pl dotyczące chłoniaków nieziarniczych <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> [dostęp: 23.04.2016].
- ¹² Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol.* 2011 Nov;21(5):293-8. Epub 2011 Sep 18.
- ¹³ Dane na stronie [orpha.net](http://www.orpha.net) dotyczące MCL http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=52416 [dostęp: 23.04.2016].
- ¹⁴ Ibrutynib, EPAR 2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf [dostęp 24.04.2016 r.].
- ¹⁵ Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.

- ¹⁶ Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka. [w:] Walewski J (red.), Nowotwory układu chłonnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf [dostęp: 15.01.2016].
- ¹⁷ Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 4, 330–341.
- ¹⁸ Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka. [w:] Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 889-896. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 24.04.2016].
- ¹⁹ Shah N, et al. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Exp Rev Hematol.* 7(5):521-531; 2014.
- ²⁰ The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* Jun 1 1997;89(11):3909-3918.
- ²¹ Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):265-76. Epub 2005 Sep 8.
- ²² Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer.* 2008 Aug 15;113(4):791-8.
- ²³ NICE. Single technology appraisal: temsirolimus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 2009.
- ²⁴ Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1684-1692.
- ²⁵ Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* Nov 11 2010;116(19):3724-3734.
- ²⁶ Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane na stronie internetowej <https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27> [dostęp: 05.05.2016 r].
- ²⁷ Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199–206. http://www.poljpathol.cm-uj.krakow.pl/07_3/06-gal.pdf [dostęp 29.04.2016]
- ²⁸ Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, et al. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097276/#?po=437500> [dostęp: 29.05.2016]
- ²⁹ Notatki ze Spotkania Ekspertów dot. chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Łódź, 5 listopada 2014.
- ³⁰ Raport o chorobowości chorób rzadkich, Orphanet 2016 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp: 29.04.2016]
- ³¹ Rekomendacja EMA w sprawie zachowania statusu leku sierocego dla produktu Imbruvica w MCL. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/11/WC500177882.pdf [dostęp: 24.04.2016]
- ³² Informacje na stronie EMA dotyczące przyznania statusu leku sierocego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=page_s/medicine_s/human/orphans/2013/04/human_orphan_001189.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b [dostęp: 29.04.2016].

- ³³ Imbruvica®. Charakterystyka produktu leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf [dostęp 05.05.2016]
- ³⁴ oszacowanie uwzględniając wielkości populacji Polski za Rocznikiem Demograficznych 2015 (GUS)
- ³⁵ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf [dostęp 18.05.2016 r.]
- ³⁶ Jan Walewski. Aktualne standardy postępowania w przewlekłych chorobach nowotworowych układu limfoidalnego. 2012 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/prof-jan-walewski-aktualne-standardy-postepowan.pdf> [dostęp 18.05.2016 r.]
- ³⁷ prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Nowotwory układu chłonnego. Warszawa 2011. http://eu.cmkkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf [dostęp 18.05.2016 r.]
- ³⁸ AOTMiT. Analiza weryfikacyjna do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C91.1). NR: OT.4351.2.2016. Data ukończenia: 1 kwietnia 2016
- ³⁹ Dane na stronie orpha.net dotyczące MW. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&MISSING%20CONTENT=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&title=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&search=Disease_Search_Simple [dostęp 06.05.2016]
- ⁴⁰ Zaleceniach diagnostyczno-terapeutycznych w nowotworach złośliwych 2013 r. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiadzka_2_makroglobulinemia.pdf [dostęp 06.05.2016]
- ⁴¹ Projekt programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10: C 85.7, C 83.17)” przekazany przez przedstawiciela zlecniodawcy
- ⁴² GUS. Rocznik Demograficzny 2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [dostęp 05.05.2016]
- ⁴³ Wyniki ankiety przeprowadzonej drogą poczty elektronicznej, w której wzięło udział 5 polskich ekspertów w dziedzinie hematologii ([REDACTED])
- ⁴⁴ Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.
- ⁴⁵ Dane zamieszczone przez autorów modelu ekonomicznego. Parametry krzywych przeżycia oszacowane na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania Dreyling 2016 zbieżne z wynikami skumulowanymi z publikacji Dreyling 2016.
- ⁴⁶ [REDACTED] Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczą. Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2016
-

- ⁴⁷ Informacja przekazana przez wnioskodawcę drogą poczty elektronicznej w dn. 22.03.2016.
- ⁴⁸ Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 42/2016/DGL Prezesa NFZ z 1 czerwca 2016 r.
- ⁴⁹ Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 42/2016/DGL Prezesa NFZ z 1 czerwca 2016 r.
- ⁵⁰ Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, Freilone R, Storti S, Orciuolo E, Zinzani PL, Zaja F, Bongarzone V, Balzarotti M, Rota-Scalabrini D, Patti C, Gobbi M, Carpaneto A, Liberati AM, Bosi A, Iannitto E. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol.* 2012 Jul;91(7):1013-22.
- ⁵¹ Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herbst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 20;26(27):4473-9.
- ⁵² Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3383-9.
- ⁵³ Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2025-32.
- ⁵⁴ Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Verezhchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J; Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):57-66.
- ⁵⁵ Khuin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):520-31.
- ⁵⁶ Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Osmanov E, Alexeeva J, Pereira J, Drach J, Mayer J, Hong X, Okamoto R, Pei L, Rooney B, van de Velde H, Cavalli F; LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):944-53.
- ⁵⁷ Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1984-92.
- ⁵⁸ Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2013 Jan 3;121(1):48-53.

⁵⁹ Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(1):55-62.

⁶⁰ Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1417-23.

⁶¹ Abstrakt konferencyjny. 1758 High Response Rate After 4 Courses of R-DHAP In Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients In the Ongoing Phase III Randomized GOELAMS and GELA LyMa Trial. <https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper29038.html> [dostęp: 19.05.2016].

⁶² Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, LaPlant BR, Michalak JC, Salim M, Dalton RJ, Moore DF Jr, Reeder CB; North Central Cancer Treatment Group. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma.* 2008 Jun;49(6):1074-80.

⁶³ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak Burkitta.

⁶⁴ Cancer Therapy Advisor. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Treatment Regimens: Burkitt Lymphoma. <http://www.cancertherapyadvisor.com/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma-nhl-treatment-regimens-burkitt-lymphoma/article/251511/> [dostęp: 19.05.2016].

⁶⁵ NHS England. Cheshire & Merseyside Strategic Clinical Networks. http://www.nwscsenate.nhs.uk/files/4114/2305/4062/CMSCN_RIVAC.pdf [dostęp: 19.05.2016].

⁶⁶ AOTM. MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0394 [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_\[alemtuzumab\]_PBL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_[alemtuzumab]_PBL.pdf) [dostęp: 02.04.2016].

⁶⁷ Załącznik do Zarządzenia 20/2015/DGL Prezesa NFZ z 28 kwietnia 2015.

⁶⁸ AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp: 15.06.2016 r.].

⁶⁹ Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jędrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):507-16.