

## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

### **WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ**

Wersja 1.2



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 26.05.2017

Projekt uzupełniono: 09.11.2017

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na czerwiec 2017 roku. **We wstępie dokumentu przedstawiono oszacowania uwzględniające finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu (w ramach programu lekowego). Dokument zaktualizowano o wyniki analizy w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ibrutynibu ze stwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 oraz oszacowanie populacji docelowej przy uwzględnieniu obowiązującego programu lekowego B.92.**

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] metodyka analizy, opracowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] metodyka analizy

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### AbbVie Polska Sp. z o.o.

Ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]



## SPIS TREŚCI

<b>AKTUALIZACJA ANALIZY WPLYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....</b>	<b>7</b>
<b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>	<b>17</b>
1.1. Cel analizy .....	17
1.2. Problem zdrowotny .....	17
1.3. Stan aktualny .....	18
1.4. Interwencja oceniana .....	20
1.5. Założenia analizy .....	21
<b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>24</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....	24
2.2. Forma analizy .....	25
2.3. Perspektywa analizy .....	25
2.4. Horyzont czasowy analizy .....	25
2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	25
2.6. Populacja docelowa .....	26
2.7. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	33
2.8. Rozpowszechnienie terapii .....	39
2.9. Dawkowanie substancji w populacji docelowej .....	43
2.10. Zdarzenia niepożądane .....	44
2.11. Koszty .....	45
2.12. Analiza wrażliwości .....	49
<b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>	<b>51</b>
3.1. Wariant podstawowy – brak finansowania BCRi ze środków publicznych .....	51
3.2. Wariant alternatywny – finansowanie BCRi ze środków publicznych .....	57
<b>4. ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA .....</b>	<b>65</b>
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	65
4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....	65
<b>5. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>67</b>
<b>6. WNIOSKI .....</b>	<b>71</b>
<b>7. OGRANICZENIA .....</b>	<b>72</b>
<b>8. DYSKUSJA .....</b>	<b>73</b>

<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>75</b>
<b>10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW .....</b>	<b>78</b>
<b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....</b>	<b>81</b>
<b>ANEKS A.....</b>	<b>83</b>
A.1. Analiza wrażliwości .....	83
A.2. Źródła danych .....	90
A.3. Analiza danych.....	93

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCRi</b>	Inhibitory receptora limfocytów B ( <i>B Cell Receptor inhibitors</i> )
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet ( <i>Budget Impact Analysis</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsze leczenie podtrzymujące ( <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLLEAR</b>	Czeski rejestr pacjentów z PBL
<b>del17p</b>	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ( <i>Fluorescence in situ hybridization</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>ICTH</b>	Immunochemioterapia ( <i>Immunochemotherapy</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>mTP53</b>	Mutacja genu TP53
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PALG</b>	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych ( <i>Polish Adult Leukemia Group</i> )
<b>PBL</b>	Przewlekła Białaczka Limfocytowa
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

	
<b>TLS</b>	Zespół rozpadu guza ( <i>Tumour Lysis Syndrome</i> )
<b>VEN</b>	Wenetoklaks ( <i>Venetoclax</i> )

## AKTUALIZACJA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA

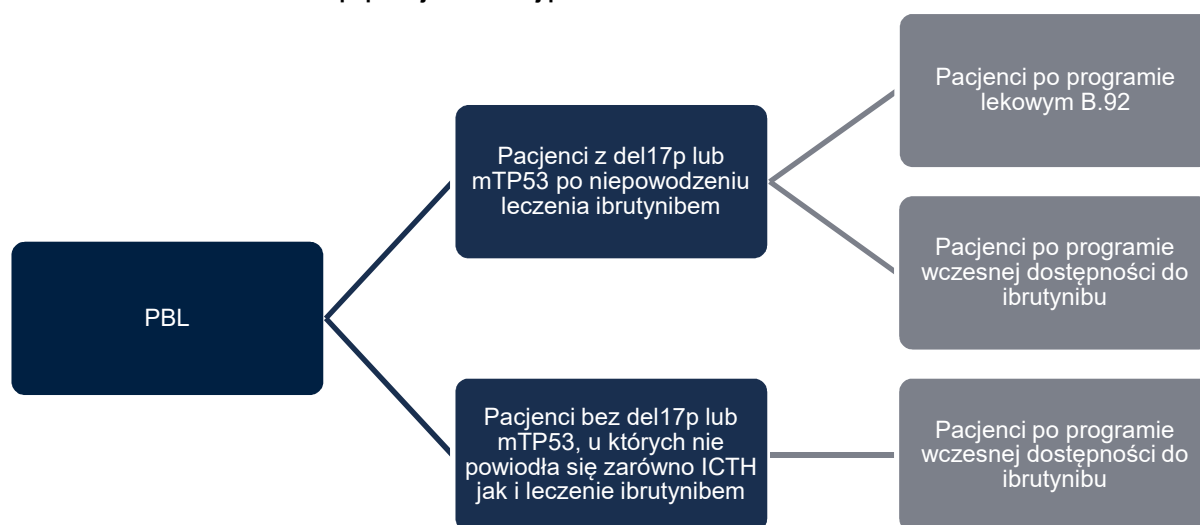
Niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu stanu na czerwiec 2017 roku. **Dokument podlegał aktualizacji dnia 9 listopada 2017 roku, która objęła następujące obszary: oszacowanie populacji docelowej oraz przeprowadzenie obliczeń zgodnie z nowymi założeniami analizy ekonomicznej w zakresie efektywności wenetoklaksu (szczegóły zawarto w analizie ekonomicznej). Wyniki wspomnianej aktualizacji zaprezentowano w niniejszym rozdziale.** Dokument nie podlegał aktualizacji w żadnym innym obszarze.

Od 1 września 2017 r. jeden z inhibitorów BCRi – ibrutynib (Imbruvica®) jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z załącznikiem B.92 „Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”. W związku z powyższym w niniejszym podrozdziale zaprezentowano zaktualizowane informacje nt. liczebności populacji docelowej oraz zaprezentowano wyniki przy uwzględnieniu wykorzystanych w analizie ekonomicznej nowych założeń w zakresie efektywności wenetoklaksu.

### Założenia dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej

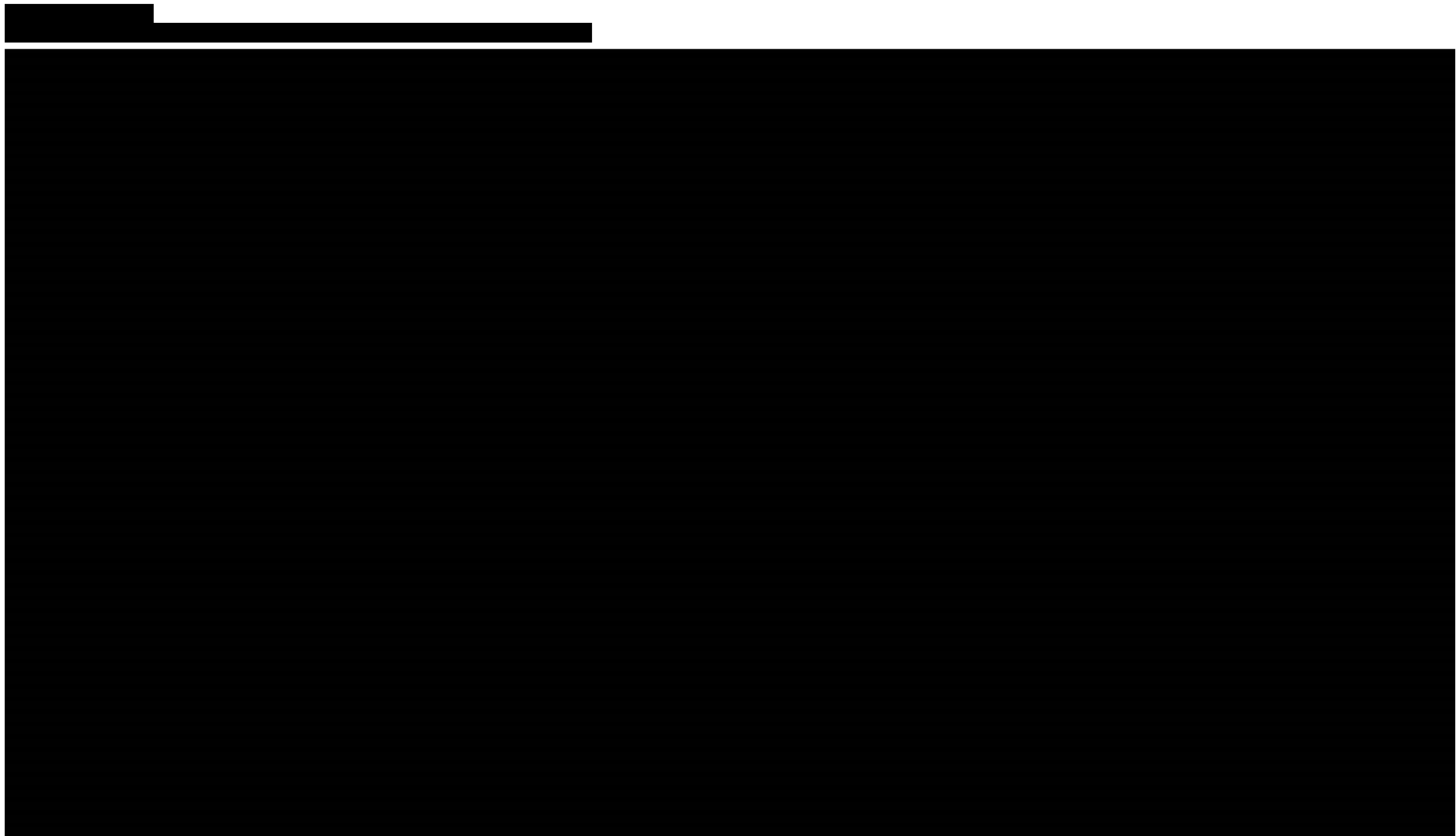
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością del17p lub mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia **ibrutynibem** oraz pacjenci bez obecności del17p lub mutacji TP53 po niepowodzeniu immunochemioterapii i leczenia **ibrutynibem**.
- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dokonano w podziale na subpopulacje zgodnie z poniższym schematem (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej po zmianie założeń









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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











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

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



# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®) w leczeniu dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL). Populację docelową stanowią dorośli pacjenci:

- z obecnością delekcji w obszarze 17p i/lub mutacji TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się;
- bez delekcji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia (ICTH, *immunochemotherapy*), jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

## 1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego, należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (*non-Hodgkin lymphomas*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich nacieki do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [1].

Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstsza postać białaczki u osób dorosłych, stanowiąca ok. 25% wszystkich białaczek (wg niektórych źródeł odsetek ten może wynosić nawet 34%) oraz ok. 70% białaczek limfocytowych [2–4]. Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 na 100 tys. na rok, zaś na stronie internetowej Centralnego Rejestru Niespokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej oszacowano, iż na PBL zapada ok. 1300 osób rocznie [5, 6]. Szacuje się, iż białaczka limfatyczna stanowi 1,3% zgonów nowotworowych. Według danych KRN liczba zgonów z powodu białaczki limfocytowej wynosiła 1180, z czego 684 wystąpiły u mężczyzn a 496 u kobiet. Oszacowane na tej podstawie standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły 2,2 na 100 tys. u mężczyzn i 1,0 na 100 tys. u kobiet [7].

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wynika, że liczba osób z PBL widniejącą jako rozpoznanie główne lub współistniejące, w ciągu 6 lat wzrosła niespełna dwukrotnie z około 8,5 tys. w 2010 roku do 15,7 tys. w 2015 roku. Jednocześnie każdego roku (w latach 2012–2015) około 3 300 osób otrzymywało co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego [8].

Do rozpoznania PBL niezbędne jest wykonanie morfologii i rozmazu krwi obwodowej oraz immunofenotypizacji limfocytów B. Wykonywanie dodatkowych badań takich jak biopsja szpiku, węzłów chłonnych, badań cytochemicznych lub cytogenetycznych oraz badań obrazowych nie jest konieczne do rozpoznania PBL, niemniej procedury te są użyteczne przy ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz doborze odpowiedniej terapii [9–12].

Obecnie w przebiegu PBL wyróżnia się kilka różnych nieprawidłowości genetycznych. Obecność nieprawidłowości cytogenetycznych stwierdza się u ok. 80% chorych na PBL i zwykle dotyczą one utraty materiału genetycznego lub jego duplikacji, zdecydowanie rzadziej translokacji. Najważniejszymi markerami mającymi znaczenie kliniczne przy wyborze optymalnego sposobu leczenia jest delecja 17p (del17p) i/lub mutacja TP53 (mTP53) [13–15].

Dane odnośnie do częstości występowania del17p i/lub mTP53 w populacji z przewlekłą białaczką limfocytową są ograniczone, co najprawdopodobniej wynika z faktu, iż tego typu informacje nie są gromadzone w rejestrach dedykowanych tej jednostce chorobowej. Szacuje się, iż del17p występuje u 3,4%–8,5% nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBL i u 17,9%–37% osób z nawrotowym lub opornym na leczenie typem choroby [16].

Pacjenci z obecnością del17p i/lub mTP53 uznawani są za grupę o najgorszym rokowaniu ze względu na niską odpowiedź na standardowe schematy terapeutyczne wykorzystywane w leczeniu PBL. Podobnie złym rokowaniem cechują się pacjenci, u których doszło do niepowodzenia wielu linii leczenia (np. immunochemioterapii), jak również pacjenci, u których leczenie za pomocą BCRi okazało się nieskuteczne. Nadzieję na skuteczniejsze leczenie pacjentów z PBL związane są z wprowadzaniem na rynek nowej cząsteczki, jaką jest wenetoklaks, która w monoterapii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BCRi; stanowi także opcję terapeutyczną dla pacjentów bez del17p lub mTP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi [16].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [REDACTED]

### 1.3. Stan aktualny

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawowym celem leczenia pacjentów z PBL jest uzyskanie całkowitej remisji choroby oraz wydłużenie przeżycia całkowitego. Wyboru odpowiedniej terapii dokonuje się w oparciu o indywidualną charakterystykę pacjenta, uwzględniając przy tym szereg różnorodnych cech, w tym: wiek pacjenta, stan wydolności fizycznej, liczbę i stopień nasilenia chorób współistniejących, obecność nieprawidłowości genetycznych, takich jak del17p lub mTP53, rodzaj oraz odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Według wytycznych praktyki klinicznej allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, Allogenic *hematopoietic stem cell transplantation*) stanowi obecnie jedyną szansę na całkowite wyleczenie, tym niemniej metoda ta jest

stosunkowo rzadko wykorzystywana z uwagi na wiek pacjentów, konieczność posiadania dawcy oraz ewentualne powikłania post-proceduralne (wąska grupa pacjentów). Ponadto zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej allo-HSCT wykonuje się u pacjentów w stanie remisji [16].

W Polsce żaden z preparatów BCRi nie jest finansowany ze środków publicznych, tym niemniej część pacjentów otrzymała możliwość stosowania ibrutynibu w ramach programu wczesnej dostępności do ibrutynibu finansowanego przez firmę Janssen Cillag. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji BCRi zaleca się zastosowanie innego leku z tej grupy lub wenetoklaksu, jednakże w Polsce żaden z tych preparatów nie jest obecnie finansowany, a ewentualne zastosowanie możliwe jest wyłącznie w ramach badań klinicznych. Dostępne w Polsce opcje terapeutyczne ograniczone są zatem do chemioterapii i chemioimmunoterapii. Preparaty te nie mogą być jednak stosowane rutynowo po leczeniu BCRi, gdyż zgodnie z zapisami w ChPL zarówno ibrutynib, jak i idelalisib mogą być zastosowane wyłącznie u pacjentów, u których nie można podać chemioimmunoterapii. Tym samym u pacjentów leczonych uprzednio BCRi w warunkach polskich jedyną dostępną (refundowaną) opcją jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC). Potwierdzają to dane dotyczące praktyki klinicznej w Polsce, zgodnie z którymi u większości pacjentów przerywających terapię BCRi (zarówno z jak i bez del17p) nie zastosowano żadnego leczenia przeciwnowotworowego. Wedle praktyki klinicznej w Polsce pojedynczym pacjentom podawano chemioterapię, przy czym u każdego zastosowano inny schemat terapii, zatem nie można wskazać żadnego standardu postępowania poza BSC rozumianą jako brak leczenia cytotoksycznego [16].

Status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w terapii PBL w Polsce przedstawiono poniżej (Tabela 1).

**Tabela 13.**  
**Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu PBL w Polsce**

Preparat	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w PBL	Poziom odpłatności
<b>Inhibitor BCL-2</b>				
<b>Wenetoklaks</b>	Venclyxto®	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PBL u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się;</li> <li>2. PBL bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B</li> </ol>	NIE	100%
<b>Inhibitory BCR</b>				
<b>Ibrutynib</b>	Imbruvica®	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. PBL u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub u pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością del17p lub mTP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii</li> </ol>	NIE	100%

Preparat	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w PBL	Poziom odpłatności
Idelalizyb	Zydelig®	2. PBL u dorosłych pacjentów, w terapii skojarzonej z rytuksymabem, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku del17p lub mTP53 u pacjentów, u których nie można stosować chemioimmunoterapii	NIE	100%

### Liczebność populacji docelowej w roku 2017

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2017 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2018–2020.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.6. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń łączna liczba pacjentów w 2017 roku wynosi ■■■ osób.

**Tabela 14.**  
Liczebność populacji docelowej w 2017 roku

Populacja	Wartość
Populacja pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się	■■■
Populacja pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się immunochemioterapia i leczenie BCRi	■■■
<b>Łącznie</b>	■■■

### Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne płatnik nie ponosi kosztów związanych z refundacją produktu Venclyxto® (rozdział 2.7).

Wydatki płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej w tym momencie obejmują koszty poniesione na leczenie po progresji choroby i opiekę terminalną (rozdział 2.11.5).

**Tabela 15.**  
Aktualne roczne wydatki płatnika poniesione na leczenie populacji docelowej (stan na rok 2017)

Kategoria	Koszt aktualny NFZ
Populacja z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi	■■■■■
Populacja bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu ICTH oraz BCRi	■■■■■
<b>Progresja choroby i opieka terminalna</b>	■■■■■

## 1.4. Interwencja oceniana

**Grupa farmakoterapeutyczna:** inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [18].

**Wskazania do stosowania:** Produkt Venclyxto® w monoterapii jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się. Produkt Venclyxto® w monoterapii jest wskazany do leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [18].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki lub jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny [18].

**Dawkowanie:** wenetoklaks stosuje się doustnie w dawce początkowej wynoszącej 20 mg przez pierwsze 7 dni stosowania. Przez okres 5 tygodni dawka zostaje stopniowo zwiększana, aż do osiągnięcia dawki dobowej wynoszącej 400 mg substancji czynnej. Stopniowe zwiększanie czynnej dawki ma na celu zmniejszanie masy nowotworu przy zminimalizowanym ryzyku wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*). Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub do czasu utraty tolerancji na lek przez pacjenta. W przypadku wystąpienia u pacjenta zmian świadczących o wystąpieniu TLS i braku ich ustąpienia w ciągu 48 godzin lub wystąpienia innych działań toksycznych, podawaną dawkę preparatu należy zmniejszyć [18].

**Status rejestracyjny:** Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 5 grudnia 2016 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [18].

**Status refundacyjny w Polsce:** Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [19].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [16].

## 1.5. Założenia analizy

- Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie czasowym wynoszącym 3 lata począwszy od 1 stycznia 2018 roku.
- Analiza obejmuje oszacowanie wydatków związanych z refundacją wenetoklaksu (VEN) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego „*Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)*” oraz wydatków na najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC) rozumiane jako brak leczenia cytotoksycznego u pacjentów po niepowodzeniu BCRi.

- Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:
  - W wariantcie podstawowym uwzględniono aktualny sposób refundacji BCRi ze środków publicznych w Polsce (a zatem brak finansowania BCRi).
  - W wariantcie alternatywnym założono finansowanie BCRi (u pacjentów z/bez del17p i/lub mTP53) ze środków publicznych w Polsce.
- Liczbę dorosłych pacjentów leczonych aktualnie BCRi w Polsce (wykorzystaną w wariantcie podstawowym analizy) uzyskano na podstawie danych z publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 [27] oraz od Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) [20].
- Liczbę uprzednio leczonych pacjentów z populacji docelowej w latach 2018–2020 oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (głównym lub współistniejącym), którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii [8].
- Odsetek dorosłych pacjentów wyznaczono na podstawie danych KRN dotyczących zapadalności na białaczkę limfocytową (ICD-10: C91) na poziomie ██████████
- W analizie podstawowej do oszacowania parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej wykorzystano dane z czeskiego rejestru CLLEAR [21], natomiast dane uzyskane na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego obejmującego badania obserwacyjne/epidemiologiczne dotyczące pacjentów z populacji docelowej wykorzystano w ramach analizy wrażliwości.
- Oszacowany odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi wynosi ██████████
- Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne celem potwierdzenia obecności bądź braku del17p i/lub mTP53, przyjęto na poziomie ██████████.
- Oszacowany odsetek chorych z del17p i/lub mTP53 wśród uprzednio leczonych pacjentów z PBL wynosi ██████████
- Odsetek pacjentów z nawrotową/oponą na leczenie PBL oszacowano na ██████████
- Odsetek pacjentów, u których można zastosować BCRi oszacowano na ██████████
- Odsetek pacjentów na 2-giej linii leczenia PBL wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej drugą linię przyjęto na poziomie ██████████, zaś odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia PBL wśród pacjentów będących na co najmniej trzeciej linii ustalono na ██████████
- Ze względu na charakter danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym nie jest możliwe określenie, ilu pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a ilu będzie kontynuować terapię w kolejnych latach. W związku z tym założono, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej stanowi liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku (niezależnie od linii leczenia stosowanej u pacjenta).
- Założono, że w scenariuszu istniejącym sprzedaż preparatu Venclyxto® w terapii PBL będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.

- Założono, że w scenariuszu nowym wenetoklaks przejmie wszystkie udziały w rynku od początku refundacji, jako jedyna opcja terapeutyczna w analizowanej grupie pacjentów.
- Obliczenia dotyczące czasu trwania terapii i przeżycia pacjentów stosujących VEN zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [redacted]
- Założono, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia wenetoklaksem są równomiernie włączani do modelu w ciągu roku co 28-dniowy cykl, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano sytuację, gdy pacjenci rozpoczynają leczenie na początku każdego roku horyzontu czasowego analizy (2018–2020).

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 16.**  
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
	Liczba pacjentów leczonych ibrutynibem	Iskierka-Jażdżewska 2017, Dane PALG	[20]
	Liczba uprzednio leczonych pacjentów z PBL	Dane NFZ	[8]
	Odsetek dorosłych	Dane KRN	[7]
	Odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	Dane z czeskiego rejestru CLLEAR, Jain 2015, Maddocks 2016, Coutre 2016, Iskierka-Jażdżewska 2018	[21, 25–28]
	Odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL	Dane z czeskiego rejestru CLLEAR, Rossi 2009	[21, 29]
<b>Dane populacyjne</b>	Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne	Dane z czeskiego rejestru CLLEAR, Cortelezzi 2012, Iskierka-Jażdżewska 2017, Jain 2015, Lozanski 2004, Sciume 2015, Zenz 2009	[26, 27, 30–33]
	Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53	Dane z czeskiego rejestru CLLEAR, Coutre 2016, Lozanski 2004, Sciume 2015, Zenz 2009	[21, 25, 31–33]
	Odsetek pacjentów odpowiednich do leczenia BCRi	Shanafelt 2016, Thurmes 2008	[22, 23]
	Odsetek pacjentów na 2-giej linii leczenia PBL wśród pacjentów będących na co najmniej drugiej linii	Dane z czeskiego rejestru CLLEAR, Jain 2015, Rossi 2009, Sciume 2015	[21, 26, 29, 32]
	Odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia PBL wśród pacjentów będących na co najmniej trzeciej linii	Dane z czeskiego rejestru CLLEAR, Jain 2015, Rossi 2009	[21, 26, 29]
<b>Rozpowszechnienie terapii</b>	VEN	Założenie	Rozdz. 2.9
	BSC	Założenie	Rozdz. 2.8
<b>Zużycie zasobów</b>	Dawkowanie VEN	Zapis PL, ChPL	[18, 34]
	Czas trwania leczenia VEN	Analiza ekonomiczna [redacted]	Rozdz. 2.9
<b>Koszty</b>	Leki	Dane dostarczone przez Zamawiającego	[35, 36]
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna [redacted]	[24]



## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Venclyxto® w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie wenetoklaksu oraz najlepszego leczenia podtrzymującego w populacji docelowej przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem zostaną objęci leczeniem preparatem Venclyxto®.
3. Określono schemat dawkowania i oszacowano koszt wenetoklaksu w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Uwzględniono również koszt podania leku, kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia pacjentów z PBL, koszty progresji choroby i opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.
4. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: podstawowym w przypadku braku finansowania inhibitorów BCR ze środków publicznych oraz alternatywnym zakładającym refundację BCRi w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną PBL.
5. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach, począwszy od 1 stycznia 2018 roku.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej od 2018 roku do 2020 roku w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych (scenariusz istniejący).
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej od 2018 roku do 2020 roku dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu wenetoklaksu ze środków publicznych (scenariusz nowy).
8. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (A, B, ...). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).



## 2.2. Forma analizy

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

## 2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Należy zaznaczyć, że rozważane parametry kosztowe nie różnią się w zależności od przyjętej perspektywy, w związku z czym w raporcie przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że Venclyxto® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [37] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [38], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. Przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego podyktowane było znacznym zwiększeniem liczebności populacji docelowej w pierwszym roku stosowania analizowanej terapii. Dopiero od drugiego roku liczba pacjentów włączanych do leczenia stabilizuje się.

## 2.5. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Komisja Europejska przyznała pozwolenie w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu preparatu Venclyxto® w całej Unii Europejskiej w dniu 5 grudnia 2016 roku i na stan obecny produkt ten nie jest refundowany w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce [18, 35]. Z uwagi na to, że długość okresu istnienia tego preparatu na rynku leków jest stosunkowo krótki, można przypuszczać, iż liczebność populacji docelowej obecnie leczonej preparatem Venclyxto® jest równa ■

## 2.6. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Venclyxto® stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową spełniający kryteria włączenia do programu lekowego. Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego obejmują łączne spełnienie następujących kryteriów:

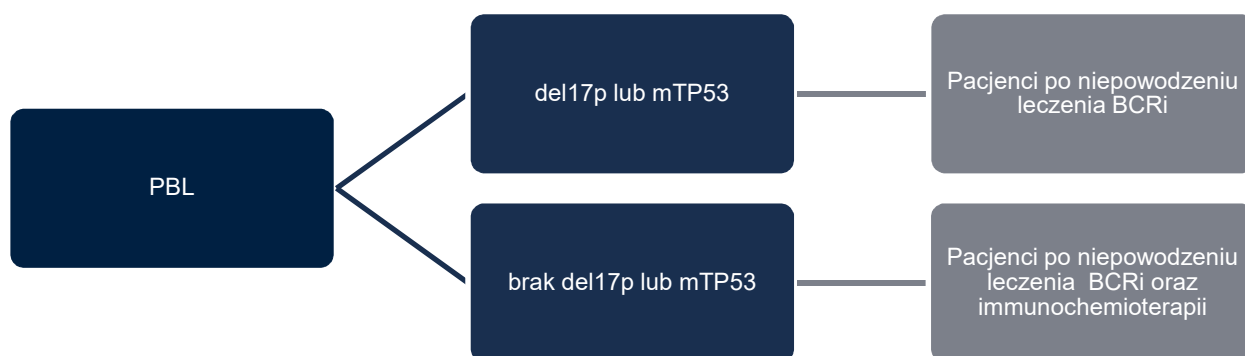
- wiek 18 lat i powyżej;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (a report from the IWPBL updating the National Cancer Institute-Working Group)*;
- pacjenci z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B;
- brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

lub

- wiek 18 lat i powyżej;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (a report from the IWPBL updating the National Cancer Institute-Working Group)*;
- pacjenci bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B;
- brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Opis oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w kolejnych rozdziałach w podziale na subpopulacje zgodnie z poniższym schematem (Rysunek 1).

**Rysunek 3.**  
Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej



## 2.6.1. Populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się

### Wariant podstawowy – brak refundacji BCRi w leczeniu nawrotowej/opornej PBL

Aktualnie BCRi nie są refundowane w analizowanej populacji. Od marca 2014 dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz z chłoniakiem limfocytarnym (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) funkcjonuje program wczesnej dostępności do leku ibrutynib sponsorowany przez firmę Janssen-Cilag. Udział pacjentów w programie jest koordynowany przez Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukaemia Group*). Pacjenci włączeni do programu są pełnoletni. Ponadto są to pacjenci, u których ibrutynib nie stanowił leczenia pierwszego rzutu. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 [27] w okresie od marca 2014 do marca 2015 w ramach programu leczenie ibrutynibem rozpoczęło [REDACTED] z nawrotową/oporną PBL. Z kolei wg informacji uzyskanej od PALG na koniec 2016 roku [REDACTED] chorych miało odstawiony ibrutynib z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub innych przyczyn, z czego [REDACTED] [20]. W marcu 2015 roku program został zakończony i obecnie pozostają w nim tylko chorzy, którzy kontynuują terapię i mają oni zapewnione dożywotnie leczenie ibrutynibem. Na podstawie danych PALG obliczono, że liczba pacjentów mających zapewniony dostęp do ibrutynibu w ciągu roku maleje średnio o [REDACTED]. Prognozowaną liczbę pacjentów pozostających w programie w kolejnych latach przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 17.  
Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności

Rok	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Wartości prognozowane

Odsetek pacjentów nieodpowiadający na leczenie BCRi wyznaczono podstawie analizy danych pacjentów z PBL włączonych do czeskiego rejestru CLLEAR [21], które otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Do rejestru włączono [REDACTED], zarówno leczonych, jak i tych, którzy nie otrzymali leczenia. Badani pacjenci w ramach terapii otrzymali BCRi, ICTH (immunochemioterapię), chemioterapię, przeszczep lub kortykosteroidy. [REDACTED] otrzymało od 1 do 6 linii leczenia, przy czym [REDACTED]. Spośród pacjentów przyjmujących BCRi [REDACTED] przerwało leczenie na skutek wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby, niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub zgonu. Stąd odsetek pacjentów po niepowodzeniu BCRi oszacowano na [REDACTED]. W wyniku przeszukania bazy PubMed i zasobów Internetu odnaleziono publikacje Coutre 2016 [25], Iskierka-Jażdżewska 2017 [27], Jain 2015 [26] oraz Maddocks 2015 [28], w których prezentowano dane odnośnie do liczby pacjentów leczonych BCRi. Zestawienie publikacji zamieszczono w rozdziale A.3. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant (wariant A1), w którym przyjęto wartość tylko na podstawie danych z publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 na poziomie [REDACTED] ze względu na fakt, iż w publikacji zaprezentowano dane dotyczące polskich pacjentów leczonych ibrutynibem w programie

wczesnej dostępności. W ramach analizy wrażliwości (wariant A2) uwzględniono również dane ze wszystkich odnalezionych publikacji i przyjęto średni ważony odsetek wynoszący [REDACTED]

Wykrywanie aberracji cytogenetycznych możliwe jest dzięki zastosowaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). Wg informacji uzyskanych od ekspertów badanie stwierdzające obecność del17p nie jest wykonywane w każdym przypadku. Z kolei w przypadku mTP53, pomimo jej istotnego znaczenia w przebiegu PBL, nie są dostępne żadne wystandaryzowane metody jej oceny, dlatego w praktyce klinicznej nie wykonuje się tego oznaczenia rutynowo [6]. Dane z czeskiego rejestru wskazują, że badanie FISH zostało wykonane u [REDACTED], którzy otrzymali przynajmniej 2 linie leczenia, co przekłada się na odsetek w wysokości [REDACTED]. Na podstawie przeglądu literatury oszacowano, iż odsetek pacjentów, u których oceniano obecność del17p i/lub mTP53 waha się między [REDACTED]. Najniższa wartość odsetka została przedstawiona w publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 (wspomniane wcześniej dane PALG) [27]. W analizie wrażliwości przetestowano wariant minimalny (B1), w którym przyjęto wartość na podstawie danych PALG oraz maksymalny (B2), w którym uwzględniono średni ważony liczebnością pacjentów w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu odsetek w wysokości [REDACTED]. Zestawienie publikacji wykorzystanych do wyznaczenia odsetka zamieszczono w aneksie (rozd. A.3).

Według zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL opracowanych przez PTOK [6], wśród chorych z oporną postacią choroby odsetek pacjentów z del17p wynosi około 30% oraz około 10% w przypadku mTP53 [6]. Według danych z rejestru CLLEAR odsetek pacjentów z del17p wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 2. linię leczenia wynosi [REDACTED] zaś z mTP53 [REDACTED]. Mutacja TP53 może wystąpić u osób, z lub bez del17p. Sposób prezentacji danych z rejestru CLLEAR nie pozwala na określenie odsetka pacjentów z del17p i/lub mTP53. W związku z tym dokonano przeglądu literatury, którego szczegóły zamieszczono w rozdziale A.3 (aneks). W trzech badaniach: Lozanski 2004 [31] Zenz 2009 [33] oraz Sciume 2015 [32] u pacjentów potwierdzono zarówno obecność del17p, jak i mTP53. Na podstawie danych z wymienionych publikacji oszacowano stosunek liczby pacjentów z del17p i mTP53 do liczby pacjentów z del17p na poziomie [REDACTED]. Wyznaczony mnożnik zastosowano do odsetka pacjentów z del17p z czeskiego rejestru, otrzymując odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych, wynoszący [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano wartość odsetka uzyskanego na podstawie danych publikacji odnalezionych w ramach przeglądu [25, 31–33]. Zestawienie publikacji zamieszczono w aneksie (rozd. A.3). Średni odsetek ważony liczebnością populacji w poszczególnych publikacjach oszacowano na poziomie [REDACTED] (wariant C1).

W oparciu o powyższe dane wyznaczono liczebność populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się (Tabela 6).

**Tabela 18.**  
**Liczebność populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant podstawowy**

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba dorosłych pacjentów w programie wczesnej dostępności		■	■	■

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	██████	██	██	██
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	██████	██	██	██
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	██████	██	██	██

### Wariant alternatywny – refundacja BCRi w leczeniu nawrotowej/opornej PBL

Aktualnie inhibitory BCR nie są finansowane ze środków publicznych w leczeniu PBL. Jednakże należy przypuszczać, że w niedługim czasie znajdą się na liście refundacyjnej. Na stronie internetowej AOTMiT widnieją zlecenia złożone przez producenta preparatu Imbruvica® (ibrutynib) z 2016 i 2017 roku. Zamknięte zlecenie odnosiło się do finansowania ibrutynibu w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL. Natomiast dwa otwarte zlecenia dotyczą finansowania tej substancji w populacji pacjentów z PBL – brak bardziej szczegółowych informacji o populacji docelowej. W przypadku preparatu Zydelig® (idelalizyb) otwarte zlecenie z 2017 roku dotyczy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Wskazanie rejestracyjne ibrutynibu oraz idelalizybu dotyczy leczenia pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy z obecnością del17p lub mTP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii [39, 40]. Na podstawie opublikowanych przez AOTMiT informacji oraz wskazań rejestracyjnych ibrutynibu i idelalizybu, przyjęto założenie, że w razie wydania pozytywnej decyzji o refundacji ibrutynibu, będzie on stosowany w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną PBL.

Założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji, otrzymają leczenie BCRi. Dla uproszczenia nie uwzględniono okresu dochodzenia do stanu równowagi w rynku – konserwatywnie w obliczeniach uwzględniono stan docelowy (wszyscy pacjenci, którzy mogą zastosować BCRi, stosują je od razu), maksymalizując tym samym potencjalną liczebność populacji docelowej analizy.

Oszacowanie liczby pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się przy założeniu, że są one refundowane, rozpoczęto od określenia liczby leczonych pacjentów z PBL. Posłużono się w tym celu danymi NFZ opublikowanymi w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Imbruvica® [8], odnośnie do liczby pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię chemioterapii w latach 2012–2015. Postępując zgodnie z uwagą zamieszczoną w AWA Imbruvica® [8] w kolejnych latach założono stały wzrost liczby pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego na poziomie średniego przyrostu wynoszącego ██████. Prognozowaną liczbę osób zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 7).

**Tabela 19.**  
Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii

Rok podjęcia leczenia	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba osób	████	████	████	████	████	████	████	████	████
% przyrost liczby osób	█	████	████	████	████	████	████	████	████

\* Wartości prognozowane przy założeniu stałego wzrostu na poziomie 0,95%

Nawet przy założeniu, że inhibitory BCR będą w najbliższym czasie refundowane w leczeniu nawrotowej/opornej PBL, pacjenci objęci programem wczesnej dostępności mają zapewnione dożywotnie leczenie ibrutynibem. W związku z tym płatnik publiczny nie będzie ponosił dodatkowych kosztów związanych z leczeniem beneficjentów programu ibrutynibem. Jednakże pozostałe świadczenia związane z leczeniem pacjentów objętych programem są finansowane przez NFZ. Zatem dane NFZ o pacjentach leczonych w związku z PBL obejmują również pacjentów będących w programie. W związku z powyższym populacja pacjentów uzyskana na podstawie danych NFZ stanowi w całości populację potencjalnych odbiorców BCRI.

Do proponowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy ukończyli 18. rok życia. Powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 we wszystkich grupach wiekowych. W związku z tym koniecznym było określenie odsetka dorosłych pacjentów. Ze względu na brak danych o zapadalności na PBL pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, do oszacowania odsetka dorosłych wśród nowo rozpoznanych pacjentów z PBL wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na białaczki limfatyczne (C91) [7]. Prezentowane dane obejmują lata 1999–2014, więc dokonano prognozy na lata 2015–2020, dopasowując funkcję trendu liniowego (Tabela 8). Do dalszych obliczeń przyjęto średnią wartość odsetka wynoszącą ██████████ wyznaczoną na podstawie danych z lat 2018–2020.

**Tabela 20.**  
**Odsetek dorosłych pacjentów w populacji z PBL**

Rok rozpoznania białaczki limfocytowej	2013	2014*	2015*	2016*	2017*	2018*	2019*	2020*	Średnia z lat 2018–2020
Łączna liczba pacjentów	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Liczba pacjentów 18+	████	████	████	████	████	████	████	████	████
Odsetek pacjentów 18+	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

\* Wartości prognozowane

Następnie na podstawie danych z rejestru CLLEAR oszacowano odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL [21]. Spośród 420 pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie, ██████ otrzymało 2 lub więcej linii chemioterapii. Stąd odsetek pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie PBL oszacowano na ██████████. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie Rossi 2009 [29]. Do badania włączono 308 kolejnych pacjentów z PBL z dwóch ośrodków hematologicznych we Włoszech w latach 1996–2006, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia. Szczegółowy opis publikacji zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3). Spośród wszystkich włączonych pacjentów 141 otrzymało leczenie. 89 pacjentów ze 141, tj.: ██████ otrzymało drugą lub kolejne linie leczenia. Oszacowaną wartość odsetka wykorzystano w ramach analizy wrażliwości (wariant D1).

Niektóre choroby oraz substancje wykorzystywane w ich leczeniu czynią populację nieodpowiednią do stosowania u niej BCRI. Wśród najczęściej wymienianych znajdują się zapalenie jelita grubego,

migotanie przedsionków i zwiększenie aktywności aminotransferaz [41]. Na podstawie odnalezionych publikacji przyjęto, że u [REDACTED] pacjentów będzie można zastosować inhibitory BCR [22, 23]. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3).

W dalszej kolejności do uzyskanej liczebności populacji zastosowano odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi, odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne FISH oraz odsetek pacjentów z del17p/lub mTP53 wśród pacjentów z nawrotową/oporną PBL. Wartości odsetków zarówno w analizie podstawowej jak i analizie wrażliwości przyjęto na takim samym poziomie jak w wariantcie zakładającym brak refundacji BCRi w leczeniu nawrotowej/opornej PBL.

Oszacowanie chorobowości populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się, przy założeniu, że inhibitory BCRi są finansowane ze środków publicznych, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Tabela 21.**  
**Chorobowość populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant alternatywny**

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii	█	█	█	█
Liczba dorosłych pacjentów	█	█	█	█
Liczba pacjentów z nawrotową/oporną PBL	█	█	█	█
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną PBL odpowiednich do leczenia BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	█	█	█	█
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	█	█	█	█

## 2.6.2. Populacja pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii

### Wariant podstawowy – brak refundacji BCRi w leczeniu nawrotowej/opornej PBL

Do wyznaczenia liczby pacjentów po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii również posłużono się danymi pacjentów będących w programie wczesnej dostępności [20]. Pacjenci objęci programem przed przejściem na ibrutynib otrzymali przynajmniej jedną linię wcześniejszego leczenia. W związku z tym, jeśli pacjent miał niepowodzenie BCRi, to miał również niepowodzenie immunochemioterapii. Zatem należy przypuszczać, że wykorzystanie danych o pacjentach przeleczonych BCRi, przy założeniu że nie są one dodatkowo refundowane do oszacowania liczebności populacji pacjentów po niepowodzeniu BCRi i ICTH, jest wystarczające.



W kolejnym kroku oszacowano liczbę pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi, a następnie liczbę pacjentów, u których wykonano badanie FISH celem wykluczenia obecności del17p. Posłużono się tymi samymi odsetkami pacjentów, które wykorzystano oszacowania liczebności populacji po niepowodzeniu BCRi (por. rozdz. 2.6.1). Następnie na podstawie danych z rejestru CLLEAR wyznaczono odsetek pacjentów wcześniej leczonych, u których nie wystąpiły analizowane aberracje cytogenetyczne [21]. Odsetek ten wyniósł ████████ - por. rozdz. 2.6.1.

Oszacowanie populacji pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się zarówno leczenie BCRi, jak i immunochemioterapia, przy założeniu, że inhibitory BCRi nie są finansowane ze środków publicznych, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 10).

**Tabela 22.**  
**Liczebność populacji docelowej pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii**

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności	█	██	██	██
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	██████	██	██	██
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	██████	██	██	██
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się immunochemioterapia i leczenie BCRi	██████	██	██	██

### Wariant alternatywny – refundacja BCRi w leczeniu nawrotowej/opornej PBL

Pacjenci objęci programem wczesnej dostępności przed przejściem na ibrutinib otrzymali przynajmniej jedną linię wcześniejszego leczenia, więc należy przypuszczać, że jest to populacja pacjentów, którzy są również po niepowodzeniu immunochemioterapii. Z kolei dane NFZ o pacjentach leczonych w związku z PBL obejmują również pacjentów będących w programie (por. rozdz. 2.6.1). W związku z powyższym populacja pacjentów uzyskana na podstawie danych NFZ stanowi w całości populację potencjalnych odbiorców BCRi. Zatem w wariantcie alternatywnym zakładającym finansowanie inhibitorów BCR ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną PBL, w celu oszacowania liczebności populacji postąpiono analogicznie, jak w przypadku pacjentów z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi.

Punkt wyjścia stanowiła liczba leczonych pacjentów (na podstawie danych NFZ), następnie określono liczbę dorosłych pacjentów. Spośród tych pacjentów wyodrębniono pacjentów z nawrotową/oporną PBL. W dalszej kolejności określono liczbę pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań do zastosowania BCRi. Otrzymana liczba pacjentów zgodnie z założeniami analizy stanowi jednocześnie liczbę pacjentów przeleczonych BCRi oraz immunochemioterapią. Do oszacowanej liczebności populacji zastosowano odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi oraz odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH celem potwierdzenia, że u pacjentów nie wystąpiła del17p i/lub mTP53. Następnie zastosowano odsetek pacjentów wcześniej leczonych, u których nie wystąpiły analizowane aberracje cytogenetyczne, skąd uzyskano liczbę pacjentów po niepowodzeniu BCRi oraz



immunochemioterapii bez obecności del17p i/lub mTP53. Wszystkie odsetki wpływające na wielkość populacji docelowej przyjęto jak w wariantcie alternatywnym dla populacji pacjentów po niepowodzeniu BCRi.

Oszacowanie chorobowości populacji przy założeniu, że BCRi są finansowane ze środków publicznych, zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 11).

**Tabela 23.**  
Chorobowość populacji pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii – wariant alternatywny

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii	█	█	█	█
Liczba dorosłych pacjentów	█	█	█	█
Liczba pacjentów z nawrotową/oporną PBL	█	█	█	█
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną PBL odpowiednich do leczenia BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	█	█	█	█
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53	█	█	█	█

### 2.6.3. Podsumowanie

W tabeli poniżej zamieszczono chorobowość populacji docelowej w podziale na subpopulacje przy założeniu, że inhibitory BCR nie są finansowane ze środków publicznych oraz przy założeniu refundacji BCRi (Tabela 12).

**Tabela 24.**  
Chorobowość populacji docelowej

Parametr	Wariant podstawowy			Wariant alternatywny		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się	█	█	█	█	█	█
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii	█	█	█	█	█	█
<b>Liczba pacjentów</b>	█	█	█	█	█	█

## 2.7. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, wenetoklaks w monoterapii jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów:

- z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się,
- bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana (zgodna z zapisem ChPL). Należy mieć na uwadze, że populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie nie jest objęta proponowanym programem lekowym.

### 2.7.1. Populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie

Do oszacowania liczby pacjentów z analizowanymi aberracjami cytogenetycznymi, u których stosowanie BCRi w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej jest nieodpowiednie, posłużono się danymi NFZ zamieszczonymi w analizie weryfikacyjnej (AWA) dla preparatu Imbruvica® [8]. Przedstawione dane dotyczyły liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (głównym lub współistniejącym), którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii w latach 2012–2015. Prognozowaną liczbę osób w latach 2016-2020 zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 25.**  
Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii

Rok podjęcia leczenia	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba osób	■	■	■	■	■	■	■	■	■
% przyrost liczby osób	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\* Wartości prognozowane przy założeniu stałego wzrostu na poziomie 0,95%

Do proponowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy ukończyli 18. rok życia. Powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 we wszystkich grupach wiekowych. W związku z tym na podstawie danych o zapadalności na białaczkę limfatyczną (ICD-10: C91) oszacowano średni odsetek pacjentów dorosłych wynoszący ■ (por. rozdz. 2.6.1).

Niektóre choroby oraz substancje wykorzystywane w ich leczeniu czynią populację nieodpowiednią do stosowania u niej BCRi. Wśród najczęściej wymienianych znajdują się zapalenie jelita grubego, migotanie przedsionków i zwiększenie aktywności aminotransferaz [41]. Na podstawie odnalezionych publikacji przyjęto, że u ■ pacjentów nie będzie można zastosować inhibitorów BCR [22, 23]. Szczegóły zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3).

Populacja pacjentów nieodpowiednich do zastosowania u nich BCRi obejmuje zarówno pacjentów leczonych po raz pierwszy, jak i pacjentów, którzy otrzymali drugą i kolejne linie leczenia.

## Pacjenci leczeni po raz pierwszy

Odsetek pacjentów, którzy otrzymali pierwszą linię leczenia przeciwnowotworowego wyznaczono na podstawie danych z czeskiego rejestru CLLEAR [21]. Spośród [REDACTED] włączonych pacjentów pierwszą linię otrzymało [REDACTED]. Stąd odsetek pacjentów z PBL leczonych po raz pierwszy oszacowano na [REDACTED].

Odsetek wcześniej nieleczonych pacjentów, u których wykonano badanie FISH celem wykrycia obecności delecji 17p wyznaczono na podstawie danych z rejestru CLLEAR [21]. Dane na temat przeprowadzenia badania FISH u nieleczonych pacjentów z PBL zebrano od [REDACTED] osób, przy czym badanie zostało przeprowadzone u [REDACTED] z nich. Odsetek oszacowano na [REDACTED].

Zgodnie z zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PBL opracowanymi przez PTOK [6], szacuje się, że odsetek chorych z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów leczonych *de novo* wynosi około 5–10%. Zgodnie z czeskimi danymi del17p występowała u [REDACTED] wcześniej nieleczonych pacjentów, zaś mutację TP53 stwierdzono u [REDACTED] wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL. Ze względu na fakt, iż mutację TP53 mogą mieć osoby, które są bądź nie są dotknięte del17p, do danych czeskich zastosowano mnożnik odzwierciedlający stosunek między liczbą pacjentów z del17p i/lub mTP53 a liczbą pacjentów z del17p. W celu wyznaczenia mnożnika dokonano przeglądu literatury. Do obliczeń wykorzystano dane z publikacji Gonzalez 2011 [42]. W badaniu Gonzalez 2011 ocenie poddano 529 pacjentów. Delecję 17p potwierdzono u 33, zaś mutację TP53 u 40 z nich. Wśród pacjentów z mTP53 25 miało również del17p. Liczba pacjentów, u których rozpoznano del17p i/lub mTP53 wyniosła zatem 48 osób. Udział pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów z del17p wyniósł [REDACTED]. Oszacowany mnożnik zastosowano do odsetka pacjentów z del17p z rejestru CLLEAR, uzyskując odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród nieleczonych pacjentów z PBL w wysokości [REDACTED].

Na podstawie powyższych danych liczbę osób ze zdiagnozowaną PBL kwalifikujących się po raz pierwszy do leczenia, u których stosowanie BCRi jest nieodpowiednie, w podziale na podgrupę chorych z del17p lub mTP53 w danych roku zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 14).

**Tabela 26.**  
**Oszacowanie liczby wcześniej nieleczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, nieodpowiednich do zastosowania BCRi**

Liczba osób w danym roku	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 1 linię leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów nieodpowiednich do zastosowania u nich BCRi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W czasie prac nad analizą odnaleziono dodatkowe źródło danych o nowo rozpoznanych pacjentach z PBL – publikację Didkowska 2016, w której dokonano analizy zachorowań na PBL i zgonów osób chorujących na ten nowotwór w Polsce w latach 1999–2013. Na podstawie publikacji Didkowska 2016 obliczono, że liczba wcześniej nieleczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, nieodpowiednich do zastosowania BCRi w latach 2018–2020 wynosi [REDACTED]. Kolejne kroki dotyczące oszacowań tej subpopulacji zamieszczono w aneksie (rozd. A.3). Wykorzystanie danych o zapadalności dało niższe wyniki niż obliczenia przeprowadzone na danych o pacjentach leczonych. Ze względu na fakt, iż do oszacowania populacji docelowej oraz populacji pacjentów, którzy są nieodpowiedni do zastosowania BCRi (populacja zgodna z ChPL Venclyxto®), posłużono się danymi NFZ, w celu zachowania spójności w analizie wykorzystano dane NFZ o pacjentach leczonych.

### Pacjenci na drugiej i kolejnych liniach leczenia

Pozostałą część pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją genu TP53 nieodpowiednich do zastosowania u nich BCRi stanowią pacjenci uprzednio leczeni po przynajmniej jednym nawrocie choroby lub którzy są oporni na zastosowane leczenie.

Odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL wyznaczono na podstawie danych z rejestru CLLEAR [21]. Spośród [REDACTED] włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie, [REDACTED] otrzymało 2 lub więcej linii chemioterapii. Stąd odsetek pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie PBL oszacowano na [REDACTED] (por. rozdz. 2.6.1).

Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH celem wykrycia obecności delecji 17p wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii również wyznaczono na podstawie danych z rejestru CLLEAR [21]. Badanie FISH przeprowadzono u [REDACTED] pacjentów spośród [REDACTED], którzy otrzymali 2 lub więcej linii leczenia przeciwnowotworowego. Odsetek oszacowano na [REDACTED] (por. rozdz. 2.6.1).

Rozpowszechnienie delecji 17p i/lub mutacji TP53 wśród pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wyznaczono analogicznie jak w przypadku pacjentów po niepowodzeniu BCRi (patrz rozdz. 2.6.1). Na podstawie odsetka pacjentów z del17p wśród pacjentów na co najmniej 2. linii leczenia z rejestru CLLEAR oraz mnożnika uzyskanego na podstawie danych z publikacji Lozanski 2004, Sciume 2015, Zenz 2009 i Coutre 2016, odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród uprzednio leczonych pacjentów wyniósł [REDACTED] (por. rozdz. 2.6.1).

W oparciu o powyższe dane wyznaczono liczebność populacji pacjentów uprzednio leczonych, u których występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53 i są nieodpowiedni do zastosowania u nich BCRi (Tabela 15).

**Tabela 27.**  
Liczba uprzednio leczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii	█	█	█	█

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba dorosłych pacjentów	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotową/oporną PBL	■	■	■	■
Liczba uprzednio leczonych pacjentów, u których wykonano badanie FISH	■	■	■	■
Liczba uprzednio leczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53	■	■	■	■
Liczba pacjentów nieodpowiednich do zastosowania u nich BCRi	■	■	■	■

## 2.7.2. Populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się

Oszacowanie liczby pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się przeprowadzono analogicznie jak w przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej (patrz rozdz. 2.6.1). Zestawienie liczby pacjentów w przypadku braku finansowania inhibitorów BCR ze środków publicznych (wariant podstawowy) oraz przy założeniu, że BCRi są refundowane w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną PBL (wariant alternatywny) zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 16, Tabela 17).

**Tabela 28.**  
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant podstawowy

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba dorosłych pacjentów w programie wczesnej dostępności	■	■	■	■
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	■	■	■	■
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	■	■	■	■
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	■	■	■	■

**Tabela 29.**  
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant alternatywny

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii	■	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów	■	■	■	■
Liczba pacjentów z nawrotową/oporną PBL	■	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną PBL odpowiednich do leczenia BCRi	■	■	■	■
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	■	■	■	■
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	■	■	■	■
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	■	■	■	■

### 2.7.3. Populacja pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii

Oszacowanie liczby pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 po niepowodzeniu BCRi oraz ICTH przeprowadzono analogicznie jak w przypadku oszacowania liczebności populacji docelowej (patrz rozdz. 2.6.2). Zestawienie liczby pacjentów w przypadku braku finansowania inhibitorów BCR ze środków publicznych (wariant podstawowy) oraz przy założeniu, że BCRi są refundowane w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną PBL (wariant alternatywny) zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 18, Tabela 19).

**Tabela 30.**  
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii – wariant podstawowy

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności	█	█	█	█
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	█	█	█	█
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się immunochemioterapia i leczenie BCRi	█	█	█	█

**Tabela 31.**  
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii – wariant alternatywny

Rok	Odsetek	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii	█	█	█	█
Liczba dorosłych pacjentów	█	█	█	█
Liczba pacjentów z nawrotową/oporną PBL	█	█	█	█
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotową/oporną PBL odpowiednich do leczenia BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	█	█	█	█
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	█	█	█	█
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53	█	█	█	█

### 2.7.4. Podsumowanie

W przypadku braku finansowania BCRi ze środków publicznych (wariant podstawowy) liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia tj. preparat Venclyxto®, może mieć zastosowanie, to około █

W przypadku finansowania BCRi ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nawrotową/oporną PBL (wariant alternatywny) liczebność populacji obejmującej pacjentów, u których wnioskowana technologia, tj. preparat Venclyxto®, może mieć zastosowanie, to około █ (Tabela 20).

**Tabela 32.**  
**Liczebność populacji, u której można zastosować preparat Venclyxto®**

Parametr	Wariant podstawowy			Wariant alternatywny		
	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Populacja pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRI jest nieodpowiednie	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRI nie powiodło się	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRI oraz immunochemioterapii	■	■	■	■	■	■
<b>Populacja zgodna z ChPL Venclyxto®</b>	■	■	■	■	■	■

## 2.8. Rozpowszechnienie terapii

W scenariuszu istniejącym, zgodnie z wyborem komparatorów w analizie problemu decyzyjnego [REDAKTOWANE] przyjęto, iż w populacji pacjentów zarówno z del17p i/lub mTP53, jak i bez tych aberracji, po niepowodzeniu BCRI stosowane jest najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), rozumiane jako brak leczenia cytotoksycznego. W analizie założono, że po niepowodzeniu wenetoklaksu również stosowane jest BSC.

W ramach analizy założono, że pacjenci w ramach BSC w ostatnich trzech miesiącach życia (przyjęto 3 cykle liczące 28 dni) otrzymają leczenie paliatywne (opieka terminalna). Przez okres od wystąpienia progresji choroby do objęcia pacjenta opieką terminalną założono, że stan pacjenta jest monitorowany co 28 dni, zgodnie z założeniami przeprowadzonej równoległej analizy ekonomicznej.

### Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym analizy założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej leczonych w 2018, 2019 i 2020 roku będzie stosować najlepsze leczenie podtrzymujące. Poniżej przedstawiono podsumowanie danych dotyczących liczby pacjentów stosujących BSC w scenariuszu istniejącym.

W analizie ekonomicznej [REDAKTOWANE] skuteczność BSC uwzględniono wyłącznie w zakresie OS, którą oszacowano na podstawie danych PALG uwzględnionych w analizie klinicznej. W analizie podstawowej zastosowano rozkład log-logistyczny. W analizie wrażliwości przetestowano alternatywne założenia o rozkładzie krzywej OS, polegające na przetestowaniu rozkładu log-normalnego (wariant M1).

**Tabela 33.**  
**Liczba pacjentów stosujących BSC w scenariuszu istniejącym**

Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie VEN w danym roku	2018	2019	2020
<b>Wariant podstawowy</b>	■	■	■
Populacja z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRI	■	■	■

Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie VEN w danym roku	2018	2019	2020
Populacja bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu ICTH oraz BCRI	■	■	■
<b>Wariant alternatywny</b>	■	■	■
Populacja z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRI	■	■	■
Populacja bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu ICTH oraz BCRI	■	■	■

## Scenariusz nowy

W analizie klinicznej [REDAKTOWANE] wykazano, że w populacji pacjentów, u których doszło do niepowodzenia terapii BCRI (bez względu na obecność zaburzeń cytogenetycznych) leczenie VEN w porównaniu z BSC rozumianym jako brak leczenia cytotoksycznego przyczyniało się do wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wiązało się ze zwiększeniem odsetka odpowiedzi na leczenie.

VEN to nowa opcja terapeutyczna, która pod koniec 2016 roku została zarejestrowana do leczenia pacjentów z PBL, dla której główne badania kliniczne nadal pozostają w toku. Niemniej na podstawie najnowszych analiz pośrednich można stwierdzić, iż VEN jest skuteczną i bezpieczną terapią dla pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, a więc pacjentów, u których terapia BCRI zakończyła się niepowodzeniem.

W związku z powyższym w scenariuszu zakładającym finansowanie wenetoklaksu ze środków publicznych założono, że wenetoklaks, jako lek skuteczniejszy od BSC, będzie leczeniem z wyboru, tzn. jego rozpowszechnienie będzie docelowo wynosiło 100%. W rezultacie w analizie przyjęto, że po roku od rozpoczęcia finansowania preparatu Venclyxto® kryteria kwalifikacji do rozpoczęcia leczenia wenetoklaksem będą spełniać tylko nowi pacjenci.

Zatem w pierwszym roku refundacji wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL otrzymają leczenie VEN. Spośród pacjentów z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu terapii BCRI do leczenia VEN po raz pierwszy zakwalifikują się pacjenci rozpoczynający drugą linię leczenia. Z kolei spośród pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu terapii BCRI i immunochemioterapii, po raz pierwszy VEN otrzymają pacjenci rozpoczynający trzecią linię leczenia.

Odsetek pacjentów na 2-giej linii leczenia PBL wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej drugą linię oraz odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia PBL wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej trzecią linię oszacowano na podstawie danych z rejestru CLLLEAR [21]. Spośród [REDAKTOWANE] pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia, drugą linię otrzymało [REDAKTOWANE] pacjentów, co daje [REDAKTOWANE] pacjentów. W przypadku pacjentów na co najmniej trzeciej linii [REDAKTOWANE] było na trzeciej linii leczenia. Stąd odsetek pacjentów na 3-ciej linii wśród pacjentów na co najmniej 3-ciej linii wynosi [REDAKTOWANE]. W analizie wrażliwości uwzględniono dane z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu badań, którego szczegóły zamieszczono a aneksie A.3. Na podstawie danych z Jain 2015, Rossi 2009 oraz Sciume 2015 średni odsetek pacjentów na drugiej linii wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwie linie



leczenia oszacowano [26, 29, 32] – wariant E1. Z kolei odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia PBL wśród pacjentów będących na co najmniej trzeciej linii oszacowano na podstawie publikacji Jain 2015 i Rossi 2009 na [26, 29] (wariant F1).

Schemat rozkładu pacjentów, zgodnie z powyższym opisem, kwalifikujących do leczenia wenetoklaksem w poszczególnych populacjach w latach 2018–2020 w ramach wariantu podstawowego oraz alternatywnego zamieszczono na rysunku poniżej (Rysunek 2).



Łączną liczbę osób rozpoczynających leczenie wenetoklaksem w danym roku horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

**Tabela 34.**  
**Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie VEN w danym roku**

Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie VEN w danym roku	2018	2019	2020
<b>Wariant podstawowy</b>	■	■	■
Populacja z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi	■	■	■
Populacja bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu ICTH oraz BCRi	■	■	■
<b>Wariant alternatywny</b>	■	■	■
Populacja z del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi	■	■	■
Populacja bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu ICTH oraz BCRi	■	■	■

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie PBL rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych cyklach, tzn., że w danym roku co 28 dni leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów tak, aby w ostatnim cyklu osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację, gdy wszyscy pacjenci będą włączani do terapii na początku roku (wariant G1).

W analizie przyjęto, zgodnie z proponowanym programem lekowym, że leczenie wenetoklaksem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby. W celu oszacowania wydatków związanych z leczeniem wenetoklaksem w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy zastosowano krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) zgodne z analizą ekonomiczną [redacted]. Koszty terapii naliczane są pacjentom bez progresji choroby, natomiast po wystąpieniu progresji naliczane są koszty związane z monitorowaniem stanu pacjenta oraz koszty opieki terminalnej (analogicznie jak w przypadku BSC).

W analizie ekonomicznej [redacted] krzywe PFS oraz OS pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone na podstawie danych surowych pacjentów z badania M14-032 [44] (punkt odcięcia danych - czerwiec 2016, wyniki niepublikowane dostarczone przez Zamawiającego), przy założeniu rozkładu wykładniczego.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz polegający na przyjęciu krzywej PFS dla wenetoklaksu na podstawie badania Mato 2017. Wykorzystano dopasowanie z rozkładu log-normalnego. Krzywą OS przyjęto jak w analizie podstawowej (wariant L1).

## 2.9. Dawkowanie substancji w populacji docelowej

Dawkowanie wenetoklaksu ustalono na podstawie ChPL Venclyxto® oraz zapisów proponowanego PL [18, 34]. Wenetoklaks stosuje się doustnie w dawce początkowej wynoszącej 20 mg przez pierwsze

7 dni stosowania. Przez okres 5 tygodni dawka zostaje stopniowo zwiększana, aż do osiągnięcia dawki dobowej wynoszącej 400 mg substancji czynnej. Leczenie dawką dobową 400 mg kontynuowane jest do momentu stwierdzenia progresji lub do czasu utraty tolerancji na lek przez pacjenta. W analizie przyjęto, że leczenie będzie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby (por. rozdz. 2.8). Szczegóły dotyczące dawkowania zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 23).

**Tabela 35.**  
**Dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w analizie**

Schemat	Substancja czynna	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
VEN	Wenetoklaks	20 mg/dobę przez 7 dni 1. tygodnia 50 mg/dobę przez 7 dni 2. tygodnia 100 mg/dobę przez 7 dni 3. tygodnia 200 mg/dobę przez 7 dni 4. tygodnia 400 mg/dobę przez 7 dni 5. i kolejnych tygodni	Do wystąpienia progresji

## 2.10. Zdarzenia niepożądane

Na podstawie analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej [redacted] [redacted] uwzględniono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów. W przypadku wenetoklaksu przyjęto wartości na podstawie badania M14-032. W publikacji Jones [46] przedstawiono zdarzenia, które wystąpiły u przynajmniej 15% pacjentów. W celu uwzględnienia szerszego spektrum występowania zdarzeń niepożądanych (występowanie u co najmniej 5% pacjentów) wykorzystano niepublikowane wartości z modelu *Venetoclax monotherapy for the treatment of beta cell receptor inhibitor failure chronic lymphocytic leukemia patients* [47]. Należy zaznaczyć, że oba źródła są zgodne co do odsetków zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 15% pacjentów. W związku z brakiem aktywnego leczenia w ramieniu BSC przyjęto, że nie występują zdarzenia niepożądane. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 24).

**Tabela 36.**  
**Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniem
Anemia	[redacted]
Gorączka neutropeniczna	[redacted]
Hiperglikemia	[redacted]
Hipofosfatemia	[redacted]
Neutropenia	[redacted]
Trombocytopenia	[redacted]
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	[redacted]

## 2.11. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty wenetoklaksu,
- koszty podania leku,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty po progresji choroby i koszty opieki terminalnej.

### 2.11.1. Koszty wenetoklaksu

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

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
2. podobnej skuteczności”. [38]

Wenetoklaks jest substancją innowacyjną, dotąd nierefundowaną, która jest skuteczną i bezpieczną terapią dla pacjentów o szczególnie niekorzystnym rokowaniu, a więc pacjentów obciążonych del17p lub mTP53 oraz bez del17p lub mutacji TP53, u których terapia BCRi zakończyła się niepowodzeniem. W porównaniu z BSC leczenie VEN przyczyniało się do wydłużenia przeżycia całkowitego. stosowanie terapii VEN, wiązało się także ze zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie [43].

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

W analizie przyjęto, że Venclyxto® będzie finansowany w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)”. Cenę zbytu netto preparatu Venclyxto® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego — cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy uwzględnieniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5% (Tabela 25).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 2.11.2. Koszty podania leku

Koszty podania VEN zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla preparatu Venclyxto® [REDACTED]. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej w zakresie kosztów są również założeniami tej analizy. Koszty wyznaczono w przy założeniu 28-dniowego cyklu.

W analizie podstawowej założono, że pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, natomiast kolejne podania leku nie generują kosztów (pacjent przyjmuje lek w warunkach domowych). W analizie wrażliwości przyjęto natomiast, że każde pierwsze podanie VEN po zwiększeniu dawki (w okresie miareczkowania dawki – łącznie 5 podań) rozliczane jest w ramach świadczenia: „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (wariant I1).

Zestawienie kosztów podania poszczególnych opcji terapeutycznych od 1. do 6. cyklu leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

**Tabela 38.**  
Koszty podania VEN w kolejnych cyklach leczenia

Cykl	Wariant podstawowy	Wariant I1
cykl 1	468,00 zł	1 872,00 zł
cykl 2	0,00 zł	468,00 zł
cykl 3 i kolejne	0,00 zł	0,00 zł
<b>Suma</b>	<b>468,00 zł</b>	<b>2 340,00 zł</b>

### 2.11.3. Koszty kwalifikacji do leczenia

Koszty kwalifikacji do PL zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [REDACTED] - przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych kosztów są również założeniami tej analizy. Przyjęto, że koszt kwalifikacji do PL jest naliczany wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie VEN w pierwszym cyklu modelu. W analizie podstawowej wycenę punktu za świadczenia przyjęto jako średnią wartość punktu z umów zawartych przez płatnika publicznego na 2016 rok ważoną wielkością poszczególnych kontraktów (analiza podstawowa). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz (wariant H1), w którym przyjęto wycenę punktu za świadczenia wykonywane w ramach ambulatoryjnej opieki

specjalistycznej na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na okres 01–06.2017 r. [48].

W analizie podstawowej dokonano wyceny poszczególnych badań wykonywanych podczas kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (listę wymaganych badań zamieszczono w analizie ekonomicznej). W analizie wrażliwości rozważano scenariusz (wariant J1), w ramach którego uwzględniono średni koszt badania rezonansem magnetycznym w celu dodatkowej oceny masy guza.

Zestawienie kosztów kwalifikacji w różnych wariantach analizy zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 27).

**Tabela 39.**  
**Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem**

Wariant analizy	Koszt NFZ na 28-dniowy cykl
Wariant podstawowy	1 377,69 zł
Wariant H1	1 381,11 zł
Wariant J1	2 198,09 zł

#### 2.11.4. Koszty monitorowania terapii

Koszty monitorowania terapii VEN zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [redacted] - przyjęte w niej założenia przy oszacowaniu tych wydatków są również założeniami tej analizy.

W obliczeniach przyjęto, że koszt monitorowania naliczany jest w każdym cyklu analizy, więc na potrzeby analizy koszty monitorowania oszacowano w przeliczeniu na 28-dniowy cykl.

W analizie podstawowej dokonano wyceny poszczególnych badań wykonywanych podczas monitorowania programu (szczegóły zamieszczono w analizie ekonomicznej). Z uwagi na fakt, iż monitorowanie terapii wenetoklaksem jest zróżnicowane w okresie miareczkowania dawki oraz po tym okresie, oszacowano roczny (uwzględniając 13 cykli terapii) koszt diagnostyki w proponowanym PL [34]. Założono przy tym, iż pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w warunkach szpitalnych, stąd koszt badań diagnostycznych wykonywanych po pierwszym podaniu w pierwszym cyklu terapii wliczony został w wycenę hospitalizacji związanej z podaniem wenetoklaksu.

W ramach analizy wrażliwości (wariant H1) koszt monitorowania terapii oszacowano VEN przy uwzględnieniu wyceny punktu NFZ sporządzonej na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na okres 01-06.2017 r. [48].

Zgodnie z zapisami proponowanego PL u niektórych pacjentów może istnieć konieczność hospitalizacji podczas kolejnego zwiększania dawki wenetoklaksu. W związku z tym, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono koszt hospitalizacji pacjenta w każdym dniu zwiększania

dawki – koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach monitorowania leczenia został zawarty w koszcie hospitalizacji (wariant K1).

Dodatkowo uwzględniono również wariant (wariant K2) w ramach którego koszt monitorowania terapii wenetoklaksem przyjęto na podstawie wyceny świadczenia: „*Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)*”.

Koszty monitorowania terapią VEN przedstawiono w poniżej tabeli (Tabela 28).

**Tabela 40.**  
**Koszt monitorowania leczenia wenetoklaksem**

Wariant analizy	Roczny koszt NFZ	Koszt NFZ na 28-dniowy cykl
Wariant podstawowy	768,16 zł	59,09 zł
Wariant H1	788,41 zł	60,65 zł
Wariant K1	488,83 zł	37,60 zł
Wariant K2	1433,12 zł	110,24 zł

### 2.11.5. Koszty progresji oraz opieki terminalnej

Koszty związane leczeniem pacjentów nieotrzymujących leczenia cytotoksycznego (BSC) oraz pacjentów, u których po leczeniu VEN wystąpiła progresja choroby zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [48]. Założenia analizy ekonomicznej są zgodne z założeniami tej analizy.

Założono, że ostatnie 3 cykle życia pacjent spędza w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub w hospicjum domowym. Od wystąpienia progresji choroby do objęcia pacjenta leczeniem paliatywnym pacjent odbywa wizytę monitorującą raz na 28 dni.

W ramach analizy wrażliwości (wariant H1) koszt progresji choroby oraz opieki terminalnej oszacowano przy uwzględnieniu wyceny punktu NFZ sporządzonej na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na okres 01-06.2017 r. [48].

Koszty monitorowania po progresji choroby oraz opieki terminalnej w przeliczeniu na 28-dniowy cykl zamieszczono poniżej (Tabela 29).

**Tabela 41.**  
**Koszt progresji choroby oraz opieki terminalnej**

Kategoria kosztowa	Koszt NFZ na 28-dniowy cykl	
	Wariant podstawowy	Wariant H1
Monitorowanie po progresji	69,83 zł	71,67 zł
Opieka terminalna	2 039,01 zł	5 737,02 zł



## 2.11.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3–5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [24]. Przyjęte w niej założenia dotyczące szacowania kosztów są również założeniami tej analizy - w analizie ekonomicznej przyjęto, że koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są w pierwszym cyklu modelu. Zestawienie kosztów przyjętych w analizie zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 30).

**Tabela 42.**  
**Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych**

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ
Anemia	2 253,77 zł
Gorączka neutropeniczna	2 503,47 zł
Hiperglikemia	2 763,40 zł
Hipofosfatemia	2 832,80 zł
Neutropenia	2 378,85 zł
Trombocytopenia	2 178,21 zł
Zapalenie płuc ( <i>pneumonia</i> )	1 721,58 zł

Po uwzględnieniu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramach poszczególnych schematów (por. rozdz. 2.10), średni koszt na pacjenta leczenia tych zdarzeń wyniósł [REDACTED]

## 2.12. Analiza wrażliwości

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

- parametry populacyjne:
  - wariant A: odsetek pacjentów nieodpowiadający na leczenie BCRi,
  - wariant B: odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne,
  - wariant C: odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród uprzednio leczonych pacjentów z PBL,
  - wariant D: odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL,
  - wariant E: odsetek pacjentów na 2-giej linii leczenia wśród pacjentów na co najmniej 2-giej linii,
  - wariant F: odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia wśród pacjentów na co najmniej 3-ciej linii,
- pozostałe parametry:
  - wariant G: tempo włączania pacjentów do programu lekowego,
- parametry kosztowe:
  - wariant H: wycena świadczeń na podstawie zakontraktowanych umów NFZ,

- wariant I: koszt podania VEN,
- wariant J: koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- wariant K: koszt monitorowania programu lekowego,
- parametry na podstawie skrajnych wyników analizy ekonomicznej [REDACTED] wpływających na koszty:
  - wariant L: efektywność interwencji:
    - w przypadku wariantu efektywności generującego najniższe koszty inkrementalne uwzględniono krzywą PFS na podstawie badania Mato 2017 z dopasowanym rozkładem log-normalnym. Krzywą OS przyjęto jak w analizie podstawowej - na podstawie badania M14-032 z dopasowanym rozkładem wykładniczym.
  - wariant M: efektywność komparatora:
    - w przypadku wariantu efektywności generującego najwyższe koszty inkrementalne uwzględniono dopasowanie rozkładu log-normalnego do krzywej OS.

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]



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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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



## **4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA**

### **4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych**

Produkt Venclyxto® (wenetoklaks) podawany jest pacjentom w formie doustnej. Zgodnie z zapisem proponowanego PL oraz ChPL leczenie preparatem Venclyxto® powinno rozpocząć się w warunkach szpitalnych, natomiast kolejne podania leku w większości przypadków nie generują kosztów (pacjent przyjmuje lek w warunkach domowych).

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie PBL będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Venclyxto®.

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

### **4.2. Aspekty etyczne i społeczne**

Pacjenci z populacji docelowej stanowią podgrupę osób o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych. Należy podkreślić, że na stan dzisiejszy inhibitory BCR nie są finansowane ze środków publicznych. W opinii ekspertów klinicznych terapie obecnie finansowane ze środków publicznych dla pacjentów z delecją 17p w Polsce nie stanowią leczenia optymalnego, a wręcz przyczyniają się do gorszego rokowania tych chorych. Pomimo wyraźnego postępu związanego z dopuszczeniem do obrotu inhibitorów BCR, nadal pozostaje grupa o niekorzystnym rokowaniu, obejmująca chorych, u których leczenie BCRi nie powiodło się.

Pacjenci z analizowanej populacji docelowej potrzebują dostępu do nowych metod leczenia, skuteczniejszych niż standardowe terapie wykorzystywane obecnie w leczeniu PBL. Venclyxto® stanowi jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z PBL we wskazanych powyżej populacjach.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu wenetoklaksu zmieniłoby znacząco rokowanie pacjentów z populacji docelowej, dla których na dzień dzisiejszy alternatywą jest leczenie paliatywne. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie wenetoklaksu we wnioskowanej populacji.

**Tabela 63.**  
**Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu wenetoklaksu ze środków publicznych**

<b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>	
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli na równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Refundacja wenetoklaksu będzie stanowić krok w celu zaspokojenia potrzeb pacjentów, dla których możliwości kontroli przy zastosowaniu aktualnie dostępnych interwencji zostały wyczerpane.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem, wymagać będzie jednak zdefiniowania i zatwierdzenia określonego programu lekowego.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii.
<b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżone od obecnie stosowanych metod terapii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.

## 5. PODSUMOWANIE

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. WNIOSKI

Wenetoklaks to nowa opcja terapeutyczna, która w grudniu 2016 roku została zarejestrowana przez EMA w leczeniu pacjentów z PBL. Wenetoklaks stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów cechujących się najgorszym rokowaniem wśród wszystkich chorych z PBL. Jest wskazany dla pacjentów obciążonych obecnością del17p lub mutacji TP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się. Zalecany jest również dla pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których zarówno immunochemioterapia, jak leczenie BCRi okazały się nieskuteczne. Dla powyżej wymienionych pacjentów wenetoklaks jest jedyną opcją terapeutyczną.

Z uwagi na brak dostępu do inhibitorów BCR oraz inhibitorów BCL-2 (terapię celowane) aktualnie w Polsce u pacjentów z obciążeniami cytogenetycznym stosuje się różnorodne schematy chemioterapii lub immunochemioterapii, przy czym zdaniem ekspertów klinicznych stanowią one terapię nieoptymalną. Finansowanie preparatu Venclyxto® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53. Lek Venclyxto® pozwoli na zwiększenie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie oraz przyczyni się do wydłużenia ich całkowitego przeżycia.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Venclyxto® stosowanego w ramach programu lekowego w populacji docelowej analizy spowoduje [REDACTED]. Należy jednak mieć na uwadze, że [REDACTED], ale też znacznego wydłużenia przeżycia pacjentów dla których lek Venclyxto® będzie terapią ratującą życie.

## 7. OGRANICZENIA

- Ograniczenia analizy klinicznej [REDACTED] dotyczące odnalezionych badań klinicznych są również ograniczeniami tej analizy.
- Ograniczenia analizy ekonomicznej [REDACTED] w związku z wyznaczeniem efektywności wenetoklaksu i komparatorów oraz określeniem częstości występowania zdarzeń niepożądanych są również ograniczeniami tej analizy.
- Ze względu na brak danych o zapadalności na PBL pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, do oszacowania odsetka dorosłych pacjentów z PBL wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na białaczki limfatyczne (C91).
- Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów potwierdzonymi przed odnalezienie dane epidemiologiczne, badanie stwierdzające obecność delecji 17p nie jest wykonywane standardowo. Z kolei w przypadku mutacji TP53, pomimo jej istotnego znaczenia w przebiegu PBL, nie są dostępne żadne wystandaryzowane metody oceny tej mutacji. W praktyce klinicznej nie wykonuje się tego oznaczenia rutynowo [6]. W związku z tym w analizie założono, że u pacjentów stosowana będzie metoda FISH celem potwierdzenia obecności delecji 17p lub mutacji TP53.
- Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne wykorzystano do oszacowania liczebności populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (BCRi i/lub immunochemioterapii) w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności del17p.
- Ze względu na sposób raportowania danych przez NFZ nie jest możliwe określenie, jaka część pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a jaka kontynuuje terapię rozpoczętą w roku poprzednim. W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku kalendarzowym.
- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku kalendarzowym założono, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.
- W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Venclyxto® założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu zostaną do niego włączeni. Ze względu na fakt, iż wenetoklaks jest droższy od komparatora, założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego.



## 8. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się, oraz pacjentów bez delecji w obszarze 17p i bez mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.

Liczbę pacjentów po niepowodzeniu BCRi bez względu na występowanie del17p i/lub mutacji TP53 oszacowano na podstawie liczby dorosłych pacjentów objętych programem wczesnej dostępności, uzyskanej od Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) [20] oraz danych z publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 [27]. Z kolei liczbę uprzednio leczonych pacjentów z PBL oszacowano w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (głównym lub współistniejącym), którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii [8].

Liczebność populacji docelowej oszacowano kompilując dane NFZ, dane PALG, dane z czeskiego rejestru CLLLEAR oraz dane z odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego dowodów naukowych. W analizie w większości przypadków do odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji wybierano wartości uzyskane na podstawie danych czeskich pacjentów z PBL, jako wiarygodnego źródła danych opisującego sposób postępowania z pacjentami z PBL w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wartości średnie oszacowane na podstawie danych z przeglądu systematycznego testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Aktualnie inhibitory BCR nie są finansowane ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Jednakże należy przypuszczać, że w niedługim czasie będą finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę aktualnie dostępne analizy weryfikacyjne opracowane przez AOTMiT dla BCRi oraz zlecenia MZ, do których nie opublikowano analiz weryfikacyjnych, w scenariuszu alternatywnym analizy założono, że BCRi będą finansowane w populacji dorosłych pacjentów z PBL po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. Założenie to powoduje wzrost liczby pacjentów, którzy będą mogli zostać zakwalifikowani do leczenia wenetoklaksem, zatem jest założeniem konserwatywnym.

Wenetoklaks to nowa opcja terapeutyczna, która w grudniu 2016 roku została zarejestrowana przez EMA w leczeniu pacjentów z PBL. W analizie klinicznej ██████████ wykazano, że wenetoklaks stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów cechujących się najgorszym rokowaniem wśród wszystkich chorych z PBL. Jest wskazany dla pacjentów obciążonych obecnością del17p lub mutacji TP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się. Zalecany jest również dla pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których zarówno immunochemioterapia, jak leczenie BCRi okazały się nieskuteczne. Dla powyżej wymienionych pacjentów wenetoklaks jest

jedyną opcją terapeutyczną. W analizie założono, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Venclyxto® wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu zostaną do niego włączeni. Ze względu na fakt, iż wenetoklaks jest droższy od komparatora, założenie to jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia budżetu płatnika publicznego.

Wyniki analizy wskazują na [REDAKTOWANE] po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Należy jednak mieć na uwadze, że [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] znacznego wydłużenia przeżycia pacjentów dla których lek Venclyxto® będzie terapią ratującą życie. Dodatkowo spora część spośród przyjętych w analizie założeń to założenia konserwatywne, przy których wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją preparatu Venclyxto® we wnioskowanym wskazaniu są wyższe, niż w przypadku zmiany założeń.

Z uwagi na brak dostępu do inhibitorów BCR oraz inhibitorów BCL-2 (terapię celowane) aktualnie w Polsce u pacjentów z obciążeniami cytogenetycznymi stosuje się różnorodne schematy chemioterapii lub chemioimmunoterapii, które stanowią terapię nieoptymalną. Preparat Venclyxto® stanowi przełom w terapii onkologicznej. Finansowanie preparatu Venclyxto® daje szansę na poprawę rokowania pacjentom w populacji docelowej, którzy obecnie nie mają możliwości podjęcia skutecznego leczenia a jedyną alternatywę stanowi leczenie paliatywne. Preparat ten pozwoli na zwiększenie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie oraz przyczyni się do wydłużenia ich przeżycia całkowitego.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. (2014) Chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma Society* Dostęp: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/cll.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf) (1.3.2017).
  2. Gajewski P. *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych*. 2016.
  3. Watson L, Wyld P, Catovsky D. (2008) Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol.* 81(4):253–258.
  4. Białaczki | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> (15.11.2016).
  5. Centralny Rejestr Niepokrewnionych Potencjalnych Dawców Szpiku i Krwi Pępowinowej. Dostęp: [http://www.szpik.info/index.php?option=com\\_content&task=view&id=72](http://www.szpik.info/index.php?option=com_content&task=view&id=72) (1.3.2017).
  6. Warzocha K. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_przewlekla\\_bial\\_limfocytowa.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf) (15.11.2016).
  7. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15.11.2016).
  8. (2016) Analiza weryfikacyjna. Wniosek 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 C.91.1)”. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/056/AWA/056\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_Imbuvica\\_CLL\\_2016.04.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf) (29.12.2016).
  9. Hallek M. (2015) Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am. J. Hematol.* 90(5):446–460.
  10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. (2008) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111(12):5446–5456.
  11. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, Seon BK, Catovsky D. (1997) Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am. J. Clin. Pathol.* 108(4):378–382.
  12. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. (2016) Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 104:169–182.
  13. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. (2000) Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 343(26):1910–1916.
  14. Owen C, Assouline S, Kuruvilla J, MacDonald D, Christofides A, Di Clemente S, Sehn L. (2015) New Treatment Perspectives in CLL: Using Disease and Patient Characteristics to Optimize Outcomes. *New Evid. Oncol.* 78–85.
  15. Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. (2014) Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. *Hygeia Public Health* 49(3):435–441.
- 
17. ChPL Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx\\_136381\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf).
  18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (wenetoklaks). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx\\_136381\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf) (22.12.2016).
  19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
  20. Dane dla polskich pacjentów po niepowodzeniu BCRi. Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych.
  21. Summary of CLL treatment in years 2014–2016 (based on data from the CLLEAR database).
  22. Shanafelt TD, Chaffee KG, Call TG, Parikh SA, Schwager SM, Ding W, Leis JF, Chanan-Khan A, Slager SL, Kay NE. (2015) Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 126(23):2950–2950.
  23. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, Bowen D, Kay N, Shanafelt T. (2008) Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 49(1):49–56.

25. Coutre S, Wierda W, Choi M, Davids MS, Cheson BD, Furman RR, Lamanna N, Barr PM, Awan FT, Eradat H, Halwani A, Heffner L. (2016) Venetoclax is Active in CLL Patients Who Have Relapsed After or Are Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. Dania Dostęp: <http://learningcenter.ehawe.org/eha/2016/21st/133487/steven.coutre.venetoclax.is.active.in.cll.patients.who.have.relapsed.after.or.html?f=p16m3l9759> (20.12.2016).
26. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, George B, James D, Kantarjian H, Burger J, O'Brien S. (2015) Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* 125(13):2062–2067.
27. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, Mądro E, Hołojda J, Piotrowska M, Zaucha JM, Piszczek W, Szeremet A, Wojciechowska M, Steckiewicz P, Knopińska-Posłuszny W, Osowiecki M, Drozd-Sokołowska J, Kumiega B, i in. (2017) Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk. Lymphoma* 1–4.
28. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, Heerema NA, Zhao W, Abruzzo L, Lozanski A, Davis M, Gordon A, Smith LL, Mantel R, Jones JA, Flynn JM, Jaglowski SM, Andritsos LA, i in. (2015) Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol.* 1(1):80–87.
29. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Spina V, Gattei V, Capello D, Forconi F, Lauria F, Gaidano G. (2009) The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 15(3):995–1004.
30. Cortelezzi A, Gritti G, Laurenti L, Cuneo A, Ciolli S, Di Renzo N, Musto P, Mauro FR, Cascavilla N, Falchi L, Zallio F, Callea V, Maura F, Martinelli S, Piciocchi A, i in. (2012) An Italian retrospective study on the routine clinical use of low-dose alemtuzumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia patients. *Br. J. Haematol.* 156(4):481–489.
31. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, Moran M, Lucas M, Lin T, Hackbarth ML, Proffitt JH, Lucas D, Grever MR, Byrd JC. (2004) Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 103(9):3278–3281.
32. Sciumè M, Vincenti D, Reda G, Orofino N, Cassin R, Giannarelli D, Gaidano G, Rossi D, Cortelezzi A. (2015) Low-dose alemtuzumab in refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia: Genetic profile and long-term outcome from a single center experience. *Am. J. Hematol.* 90(11):970–974.
33. Zenz T, Kröber A, Scherer K, Häbe S, Bühler A, Benner A, Denzel T, Winkler D, Edelmann J, Schwänen C, Döhner H, Stilgenbauer S. (2008) Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood* 112(8):3322–3329.
34. Projekt programu lekowego. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1).
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (30.12.2016).
36. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (21.2.2017).
37. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (19.9.2016).
38. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>.
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx\\_129815\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_pl.pdf).
40. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zydelig (idelalisib). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx\\_129815\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/anx_129815_pl.pdf).
41. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoiński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematol. Pol.* 47(3):169–183.
42. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, Dearden CE, Richards SM, Catovsky D, Morgan GJ. (2011) Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29(16):2223–2229.

44. A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282> (8.3.2017).
46. Jones JA. (2016) Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *J. Clin. Oncol.* 34:abstr 7519.
47. (2016) Venetoclax monotherapy for the treatment of beta cell receptor inhibitor failure chronic lymphocytic leukemia patients Technical report to accompany cost-effectiveness model. Pharmerit International.
48. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (17.3.2017).
49. Chiaretti S, Marinelli M, Del Giudice I, Bonina S, Piciocchi A, Messina M, Vignetti M, Rossi D, Di Maio V, Mauro FR, Guarini A, Gaidano G, Foà R. (2014) NOTCH1, SF3B1, BIRC3 and TP53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia undergoing first-line treatment: correlation with biological parameters and response to treatment. *Leuk. Lymphoma* 55(12):2785–2792.
50. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, Langerbeins P, von Tresckow J, Engelke A, Maurer C, Kovacs G, Herling M, Tausch E, Kreuzer K-A, Eichhorst B, i in. (2016) Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127(2):208–215.
51. Fornecker L-M, Aurran-Schleinitz T, Michallet A-S, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy M-S, Zini J-M, Tomowiak C, Lepretre S, Cymbalista F, Brion A, Feugier P, Delmer A, Leblond V, Ysebaert L. (2015) Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am. J. Hematol.* 90(6):511–514.
52. Dziętczenia J, Wróbel T, Mazur G, Wołowicz D, Butrym A, Stefanko E, Kuliczkowski K. (2011) Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. *Acta Haematol. Pol.* 42(2):251–255.
53. Oberic L, Vaillant W, Hebraud B, Recher C, Suc E, Houyau P, Laurent G, Ysebaert L. (2015) Clinical activity of a new regimen combining gemcitabine and alemtuzumab in high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients. *Eur. J. Haematol.* 94(1):37–42.
54. Skórka K, Bhattacharya N, Własiuk P, Kowal M, Mertens D, Dmoszyńska A, Giannopoulos K. (2014) Thalidomide Regulation of NF-κB Proteins Limits Tregs Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv. Clin. Exp. Med.* 23(1):25–32.
55. Smolej L, Doubek M, Panovská A, Simkovič M, Brychtová Y, Belada D, Motyčková M, Mayer J. (2012) Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Res.* 36(10):1278–1282.
56. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Bühler A, Schlenk RF, Groner S, Busch R, Hensel M, Dührsen U, Finke J, Dreger P, Jäger U, Lengfelder E, Hohloch K, Söling U, i in. (2009) Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27(24):3994–4001.
57. Šimkovič M, Motyčková M, Belada D, Vodárek P, Kapoor R, Jaffar H, Vrbacký F, Žák P, Smolej L. (2016) Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Med. Sci. AMS* 12(2):421–427.
58. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, Puvvada SD, Wendtner C-M, Roberts AW, Jurczak W, Mulligan SP, Böttcher S, Mobasher M, Zhu M, Desai M, i in. (2016) Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 17(6):768–778.
59. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Marańda E. (2016) Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013. *Hematologia* 7(2):108–116.
60. Opinia ekspertów.
61. Kwestionariusz PBL.

## 10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1.	Chorobowość populacji docelowej .....	8
Tabela 2.	Chorobowość populacji docelowej – scenariusz istniejący .....	10
Tabela 3.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie VEN w danym roku – scenariusz nowy .....	10
Tabela 4.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie BSC w danym roku – scenariusz nowy .....	10
Tabela 5.	Wydatki z perspektywy płatnika publicznego – scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS .....	11
Tabela 6.	Wydatki z perspektywy płatnika publicznego – scenariusz istniejący bez uwzględnienia RSS .....	12
Tabela 7.	Wydatki z perspektywy płatnika publicznego – scenariusz nowy z uwzględnieniem RSS .....	12
Tabela 8.	Wydatki z perspektywy płatnika publicznego – scenariusz nowy, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS .....	13
Tabela 9.	Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS .....	14
Tabela 10.	Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	15
Tabela 11.	Podsumowanie wyników analizy - populacja .....	16
Tabela 12.	Podsumowanie wyników analizy - wydatki .....	16
Tabela 13.	Status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu PBL w Polsce .....	19
Tabela 14.	Liczebność populacji docelowej w 2017 roku .....	20
Tabela 15.	Aktualne roczne wydatki płatnika poniesione na leczenie populacji docelowej (stan na rok 2017) .....	20
Tabela 16.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie .....	23
Tabela 17.	Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności .....	27
Tabela 18.	Liczebność populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant podstawowy .....	28
Tabela 19.	Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii .....	29
Tabela 20.	Odsetek dorosłych pacjentów w populacji z PBL .....	30
Tabela 21.	Chorobowość populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant alternatywny .....	31
Tabela 22.	Liczebność populacji docelowej pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii .....	32
Tabela 23.	Chorobowość populacji pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii – wariant alternatywny .....	33
Tabela 24.	Chorobowość populacji docelowej .....	33
Tabela 25.	Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii .....	34
Tabela 26.	Oszacowanie liczby wcześniej nieleczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, nieodpowiednich do zastosowania BCRi .....	35
Tabela 27.	Liczba uprzednio leczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie .....	36
Tabela 28.	Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant podstawowy .....	37
Tabela 29.	Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – wariant alternatywny .....	37
Tabela 30.	Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii – wariant podstawowy .....	38
Tabela 31.	Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53 po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii – wariant alternatywny .....	38
Tabela 32.	Liczebność populacji, u której można zastosować preparat Venclyxto® .....	39
Tabela 33.	Liczba pacjentów stosujących BSC w scenariuszu istniejącym .....	39
Tabela 34.	Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie VEN w danym roku .....	43
Tabela 35.	Dawkowanie substancji czynnych uwzględnionych w analizie .....	44
Tabela 36.	Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych .....	44



[REDACTED]	46
Tabela 38. Koszty podania VEN w kolejnych cyklach leczenia	46
Tabela 39. Koszt kwalifikacji do leczenia wenetoklaksem	47
Tabela 40. Koszt monitorowania leczenia wenetoklaksem	48
Tabela 41. Koszt progresji choroby oraz opieki terminalnej	48
Tabela 42. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	49
[REDACTED]	51
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	55
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	57
[REDACTED]	57
[REDACTED]	58
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	58
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	58
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	59
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	62
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	63
[REDACTED]	63
[REDACTED]	64
Tabela 63. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu wenetoklaksu ze środków publicznych	66
Tabela 52. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	81
Tabela 53. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	83
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	88

[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
Tabela 62. Strategia wyszukiwania badań dotyczących odsetka pacjentów z del17p lub mTP53 w bazie PubMed	91
Tabela 63. Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa	92
Tabela 64. Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja zgodna z zapisem ChPL Venclyxto®	93
Tabela 65. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie BCRi	94
Tabela 66. Rozkład pacjentów według stosowanej linii leczenia – Rossi 2009	94
Tabela 67. Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi	95
Tabela 68. Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne	95
Tabela 69. Liczba pacjentów z analizowanymi aberracjami – Gonzalez 2011	96
Tabela 70. Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród leczonych pacjentów z PBL	96
Tabela 71. Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród leczonych pacjentów z PBL przyjęty w analizie	97
Tabela 72. Odsetek pacjentów z PBL na 2-giej i 3-ciej linii	97
Tabela 73. Liczba nowych zachorowań na PBL w latach 2013–2020 w Polsce	98
Tabela 74. Liczba pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia	99
Tabela 75. Oszacowanie liczby wcześniej nieleczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, nieodpowiednich do zastosowania BCRi z wykorzystaniem danych o zapadalności z publikacji Didkowska 2016	99

## Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej po zmianie założeń	7
Rysunek 2. Rozkład pacjentów kwalifikujących do leczenia VEN w I-III roku refundacji	9
Rysunek 3. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej	26
[REDACTED]	42







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

Tabela 64.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 1.3	str. 18
<b>§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:</b>		
3. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.7	str. 33
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.6	str. 26
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 25
4. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.8	str. 39
5. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3	str. 18
6. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.2, 3.2.2	str. 52, 58
7. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.1.3, 3.2.3	str. 53, 60
8. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.1.4, 3.2.4	str. 55, 62
9. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1	str. 83
10. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.5	str. 21
11. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5	str. 21
12. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz. 2.2	str. 25
<b>§ 6.2</b>		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 25
<b>§ 6.3</b>		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
<p>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>	Rozdz. 2.12	str. 49
<b>§ 6.4</b>		
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	 	 
<b>§ 6.5</b>		
<p>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>	Rozdz. 2.11.1	str. 45
<b>§ 6.6</b>		
<p>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	Nie dotyczy
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>		
<p>1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</p>	Rozdz. 9	str. 75
<p>2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</p>	Rozdz. 9	str. 75

## ANEKS A.

### A.1. Analiza wrażliwości

#### A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem (Tabela 53).

Tabela 65.  
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Odsetek pacjentów nieodpowiadający na leczenie BCRI	A0	██████	Rozdz. 2.6.1
	A1	██████	
	A2	██████	
Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne	B0	██████	Rozdz. 2.6.1
	B1	██████	
	B2	██████	
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród uprzednio leczonych pacjentów z PBL	C0	██████	Rozdz. 2.6.1
	C1	██████	
Odsetek pacjentów z PBL z nawrotową/oporną PBL	D0	██████	Rozdz. 2.6.1
	D1	██████	
Odsetek pacjentów na 2-giej linii leczenia wśród pacjentów na co najmniej 2-giej linii	E0	██████	Rozdz. 2.8
	E1	██████	
Odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia wśród pacjentów na co najmniej 3-ciej linii	F0	██████	Rozdz. 2.8
	F1	██████	
Tempo włączania pacjentów do programu lekowego	G0	Równomiernie w każdym roku, co cykl	Rozdz. 2.8
	G1	Na początku każdego roku	
Wycena świadczeń na podstawie zakontraktowanych umów NFZ*	H0	Umowy za rok 2016	Rozdz. 2.11.3
	H1	Umowy za okres 01-06.2017r	
Koszt podania VEN	I0	Łącznie 468,00 zł	Rozdz. 2.11.2
	I1	Łącznie 2 340,00 zł	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	J0	Łącznie 1 377,63 zł	Rozdz. 2.11.3
	J1	Łącznie 2 198,09 zł	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Koszt monitorowania programu lekowego	K0	59,09 zł/cykl	Rozdz. 2.11.4
	K1	37,60 zł/cykl	
	K2	110,24 zł/cykl	
Efektywność interwencji na podstawie wyników analizy ekonomicznej	L0	PFS i OS na podstawie badania M14-032, rozkład wykładniczy	Rozdz. 2.8 Rozdz. 2.12
	L1	PFS na podstawie Mato 2017, rozkład log-normalny, OS na podstawie badania M14-032, rozkład wykładniczy	
Efektywność komparatora na podstawie wyników analizy ekonomicznej	M0	OS na podstawie danych PALG, rozkład log-logistyczny	Rozdz. 2.8 Rozdz. 2.12
	M1	OS na podstawie danych PALG, rozkład log-normalny	

\*Parametr wpływa na podstawowe warianty kosztów kwalifikacji do PL, monitorowania terapii, progresji choroby i opieki terminalnej.

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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







[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## A.2. Źródła danych

### A.2.1. Populacja docelowa

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej korzystano z następujących źródeł danych:

- dane PALG,
- dane NFZ,
- Krajowy Rejestr Nowotworów,
- czeski rejestr CLLEAR,

- badania epidemiologiczne.

### Dane PALG

Na podstawie danych PALG wyznaczono liczbę pacjentów leczonych BCRI w programie wczesnej dostępności w latach 2017-2020 [20].

### Dane NFZ

Na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Polsce, którzy w latach 2012–2015 otrzymali przynajmniej 1 linię chemioterapii oszacowano liczbę leczonych pacjentów z PBL w latach 2016–2020 [8].

### Krajowy Rejestr Nowotworów

Na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczących zapadalności na białaczkę limfatyczną (kod wg klasyfikacji ICD 10: C91) w Polsce określono odsetek dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową [7].

### Czeski rejestr CLLEAR

W oparciu o dane z czeskiego rejestru CLLEAR wyznaczono odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRI, z nawrotową/oporną PBL, odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne, rozpowszechnienie delecji 17p u pacjentów na co najmniej drugiej linii leczenia, odsetek pacjentów z PBL na 2-giej linii leczenia wśród pacjentów na przynajmniej 2-giej linii oraz odsetek pacjentów z PBL na 3-ciej linii leczenia wśród pacjentów na przynajmniej 3-ciej linii [21].

### Badania epidemiologiczne

Przeszukano bazy informacji medycznych oraz zasoby Internetu w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej. Poszukiwano danych o odsetku pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 u uprzednio leczonych pacjentów z PBL, odsetku pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne w kierunku delecji oraz odsetku pacjentów z nawrotową/oporną PBL. Strategię wyszukiwania przeprowadzonego w bazie PubMed (w tym Medline) zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 62).

**Tabela 74.**  
Strategia wyszukiwania badań dotyczących odsetka pacjentów z del17p lub mTP53 w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie/Słowo klucz	N
#1	"chronic lymphocytic leukemia" OR CLL	18 277
#2	"del17p" OR "deletion 17p" OR TP53 OR "mutation TP53"	13 485
#3	incidence OR prevalence	2 636 430

Lp.	Zapytanie/Słowo klucz	N
#4	#1 AND #2 AND #3	144
<b>Data wyszukiwania: 23 maja 2017 r.</b>		

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 144 publikacji, z których 12 włączono do analizy. Zestawienie poszukiwanych parametrów oraz źródła danych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 63).

**Tabela 75.**  
**Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja docelowa**

Parametr	Źródło
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ibrutynibem w ramach programu wczesnej dostępności	Iskierka-Jażdżewska 2017 [27]
Odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL	Rossi 2009 [29]
Odsetek pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRi	Shanafelt 2016 [22], Thurmes 2008 [23]
Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne	Cortelezzi 2012 [30], Iskierka-Jażdżewska 2017 [27], Jain 2015 [26], Lozanski 2004 [31], Sciume 2015 [32], Zenz 2009 [33]
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród uprzednio leczonych pacjentów z PBL	Lozanski 2004 [31], Sciume 2015 [32], Zenz 2009 [33], Coutre 2016 [25]
Odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	Coutre 2016 [25], Iskierka-Jażdżewska 2017 [27], Jain 2015 [26], Maddocks 2015 [28]
Odsetek pacjentów z PBL na 2-giej linii leczenia wśród pacjentów na co najmniej 2-giej linii	Jain 2015 [26], Rossi 2009 [29], Sciume 2015 [32]
Odsetek pacjentów na 3-ciej linii leczenia wśród pacjentów na co najmniej 3-ciej linii	Jain 2015 [26], Rossi 2009 [29]

## A.2.2. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których można zastosować wenetoklaks

### Czeski rejestr CLLEAR

Na podstawie danych z czeskiego rejestru CLLEAR wyznaczono odsetek pacjentów z del17p oraz odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH wśród wcześniej nieleczonych pacjentów.

### Badania epidemiologiczne

Przeszukano bazy informacji medycznych oraz zasoby Internetu w celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji zgodnej z zapisem ChPL Venclyxto®. Poszukiwano danych o odsetku pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 u nowo rozpoznanych pacjentów z PBL. Zastosowano w tym celu tą samą strategię wyszukiwania, co w przypadku populacji docelowej (por. rozdz. A.2.1, Tabela 62). Dokonano również niesystematycznego przeglądu zasobów Internetu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji, przy czym do analizy włączono 3 publikacje.

Zestawienie poszukiwanych parametrów oraz źródła danych zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 64).

**Tabela 76.**  
**Odnalezione badania epidemiologiczne – populacja zgodna z zapisem ChPL Venclyxto®**

Parametr	Źródło
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród nowo rozpoznanych pacjentów z PBL	Gonzalez 2011 [42]
Odsetek pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRi	Shanafelt 2016 [22], Thurmes 2008 [23]

### A.3. Analiza danych

#### Odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi

Odsetek pacjentów po niepowodzeniu BCRi oszacowano na podstawie danych z czterech publikacji: Iskierka-Jażdżewska 2017 [27], Coutre 2016 [25], Jain 2015 [26] oraz Maddocks 2015 [28].

W badaniu Iskierka-Jażdżewska 2017 zaprezentowano dane polskich pacjentów z nawrotową/oporną PBL leczonych ibrutynibem w ramach programu wczesnej dostępności [27]. 240 pacjentów włączono do badania między marcem 2014 roku a marcem 2015 roku. Analizę przeprowadzono na 160 pacjentach z PBL oraz 5 z SLL z 16 ośrodków hematologicznych koordynowanych przez PALG. Dane na temat odpowiedzi na leczenie były dostępne dla 162 pacjentów, z których 123 uzyskało odpowiedź na leczenie. W związku z tym ██████████ nie uzyskało odpowiedzi na ibrutynib, co daje odsetek w wysokości ██████████

W badaniu Coutre 2016 przeanalizowano dane pacjentów z oporną/ nawrotową PBL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie ibrutynibem lub idelalizybem [25]. Punkt odcięcia danych to 10 lutego 2016r. Do badania włączono 64 pacjentów: 43 w ramieniu ibrutynibu oraz 21 w ramieniu idelalizybu. Pacjenci przerwali leczenie BCRi na skutek progresji choroby, transformacji Richtera lub wystąpienia działań niepożądanych - łącznie ██████████. U jednego z pacjentów wykonano przeszczep komórek macierzystych oraz jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu. W efekcie ██████████) przerwał leczenie BCRi.

Badaniem Jain 2015 objęto 127 pacjentów z PBL z 4 badań klinicznych (na terenie USA) dotyczących leczenia ibrutynibem. Pacjenci przed włączeniem ibrutynibu otrzymali 0–7 linii leczenia. Spośród włączonych do analizy pacjentów ██████████ przerwało leczenie ibrutynibem na skutek progresji choroby, zdarzeń niepożądanych, transformacji Richtera, przeszczepienia komórek macierzystych lub zgonu.

Do badania Maddocks 2015 włączono 308 pacjentów z nawrotową/oporną PBL lub wcześniej nieleczonych z 4 badań klinicznych prowadzonych w USA dotyczących leczenia ibrutynibem. Pacjenci otrzymali 0–16 linii wcześniejszego leczenia. ██████████ przerwało leczenie ibrutynibem.

Do głównych przyczyn odstawienia ibrutynibu należały zdarzenia niepożądane (45/308) oraz progresja choroby (31/308).

Średni odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ibrutynibem, ważony liczebnością przedstawionych badań oszacowano na [REDACTED] (Tabela 65).

**Tabela 77.**  
**Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie BCRi**

Publikacja	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek
Coutre 2016 [25]	62	[REDACTED]
Iskierka-Jażdżewska 2017 [27]	162	[REDACTED]
Jain 2015 [26]	127	[REDACTED]
Maddocks 2015 [28]	308	[REDACTED]
<b>Średnia</b>		[REDACTED]

### Odsetek pacjentów z nawrotową/oporną PBL

W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie Rossi 2009 [29], w którym włączono 308 kolejnych pacjentów z PBL z dwóch ośrodków hematologicznych we Włoszech w latach 1996–2006, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia. Spośród wszystkich włączonych pacjentów 141 otrzymało leczenie. W trakcie trwania badania zbierano m.in. dane na temat daty włączenia I linii leczenia oraz typu i liczby linii stosowanych terapii. Rozkład pacjentów ze względu na liczbę stosowanych linii leczenia przedstawiono poniżej (Tabela 66). Na podstawie zaprezentowanych danych ustalono, że [REDACTED] pacjentów otrzymało drugą lub kolejne linie leczenia.

**Tabela 78.**  
**Rozkład pacjentów według stosowanej linii leczenia – Rossi 2009**

Parametr	Linia leczenia				Razem
	I	II	III	>III	
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów na II i kolejnych liniach leczenia		[REDACTED]			[REDACTED]

### Odsetek pacjentów odpowiednich do leczenia BCRi

Niektóre choroby oraz substancje wykorzystywane w ich leczeniu czynią populację nieodpowiednią do stosowania u niej BCRi. Wśród najczęściej wymienianych znajdują się zapalenie jelita grubego, migotanie przedsionków i zwiększenie aktywności aminotransferaz [41]. W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Thurmes 2008 [23], w której przeanalizowano dane 373 nowo rozpoznanych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL z *Mayo Clinic* w USA zebrane w latach 1995–2006. Pacjenci podlegali obserwacji przez 12 miesięcy od diagnozy PBL. Ocenie podlegało rozpowszechnienie chorób współistniejących w momencie diagnozy PBL. Na podstawie publikacji wyznaczono odsetek pacjentów,

u których wystąpiło zapalenie jelita grubego wynoszący ████████. W publikacji Shanafelt 2016 [22] zebrano dane od 2 444 nowo rozpoznanych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL z *Mayo Clinic* w USA w latach 1995–2015. Pacjenci podlegali obserwacji przez 12 miesięcy od diagnozy. Celem badania było określenie odsetka pacjentów, u których wystąpiło migotanie przedsionków zarówno w momencie diagnozy PBL, jak i podczas trwania obserwacji. Migotanie przedsionków wystąpiło u ████████ pacjentów. Na podstawie odnalezionych publikacji przyjęto, że łącznie u ████████ pacjentów nie będzie można zastosować inhibitorów BCR, a tym samym ████████ pacjentów będzie odpowiednich do leczenia BCRi [22, 23].

**Tabela 79.**  
**Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi**

Publikacja	Kategoria	Wartość
Shanafelt 2016	Odsetek pacjentów z PBL, u których wystąpiło migotanie przedsionków	██████
Thurmes 2008	Odsetek pacjentów z PBL, u których wystąpiło zapalenie jelit	██████
<b>Odsetek pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRi</b>		██████
<b>Odsetek pacjentów, u których można zastosowania BCRi</b>		██████

### Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne

Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH w celu wykrycia del17p oszacowano na podstawie danych z publikacji odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu. Wyznaczone odsetki obejmowały zakres ████████ (Tabela 68). Najniższa wartość odsetka została przedstawiona w wielośrodkowym badaniu Iskierka-Jażdżewska 2017, w którym populację stanowili pacjenci z PBL leczeni ibrutynibem w ramach programu wczesnej dostępności [27]. Ze względu na fakt, iż w publikacji zaprezentowano dane dotyczące polskich pacjentów z nawrotową/oporną PBL wartość odsetka testowano w ramach minimalnego scenariusza analizy wrażliwości. Średni odsetek ważony liczebnością zaprezentowanych poniżej publikacji w wysokości ████████ testowano w ramach scenariusza maksymalnego.

**Tabela 80.**  
**Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie cytogenetyczne**

Publikacja	Liczba pacjentów, dla których zebrano dane dotyczące wykonania FISH	Odsetek
Lozanski 2004	36	100,00%
Zenz 2009	99	100,00%
Cortelezzi 2012	97	100,00%
Jain 2015	33	100,00%
Sciume 2015	52	100,00%
Iskierka-Jażdżewska 2017	165	57,58%
<b>Średnia ważona</b>		██████

## Rozpowszechnienie delecji 17p i/lub mutacji TP53 u pacjentów z PBL

Rozpowszechnienie del17p u nowo rozpoznanych pacjentów z PBL raportowano w 4 odnalezionych publikacjach: Chiaretti 2014 [49], Fischer 2016 [50], Fronecker 2015 [51] oraz Gonzalez 2011 [42]. We wszystkich wymienionych publikacjach populację docelową stanowili pacjenci z PBL wcześniej nieleczeni, będący przed podaniem immunochemioterapii. Leczenie opierało się głównie na schemacie FCR, ale obejmowało także chlorambucyl czy alemtuzumab [42, 49].

Jedynie w badaniu Gonzalez 2011 [42] u pacjentów potwierdzono zarówno obecność delecji 17p, jak i mutacji TP53. Delecja 17p występowała u 33 pacjentów, a mutacja TP53 u 40 pacjentów, z których 25 miało także delecję 17p. 48 chorych miało del17p i/lub mTP53 w chwili rozpoznania PBL. Na podstawie danych z badania Gonzalez 2011 wyznaczono mnożnik odzwierciedlający stosunek między liczbą pacjentów z del17p i/lub mTP53 a liczbą pacjentów z del17p. Udział pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów z del17p wyniósł [REDACTED] (Tabela 69).

**Tabela 81.**  
Liczba pacjentów z analizowanymi aberracjami – Gonzalez 2011

Kategoria	Liczba pacjentów	Odsetek
Badani	529	[REDACTED]
del17p	33	[REDACTED]
mTP53	40	[REDACTED]
del17p wśród pacjentów z mTP53	25	[REDACTED]
del17p i/lub mTP53	48	[REDACTED]
<b>mnożnik</b>		[REDACTED]

N – liczba pacjentów objęta badaniem

Rozpowszechnienie del17p i/lub mTP53 wśród uprzednio leczonych pacjentów z PBL odnaleziono w 12 publikacjach, których zestawienie zamieszczono poniżej (Tabela 70).

**Tabela 82.**  
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród leczonych pacjentów z PBL

Publikacja	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek
Lozanski 2004 [31]	36	[REDACTED]
Coutre 2016 [25]	64	[REDACTED]
Cortelezzi 2012 [30]	97	[REDACTED]
Dzietczenia 2011 [52]	16	[REDACTED]
Jain 2015 [26]	33	[REDACTED]
Oberic 2015 [53]	27	[REDACTED]
Sciume 2015 [32]	52	[REDACTED]
Skórka 2014 [54]	15	[REDACTED]



Publikacja	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek
Smolej 2012 [55]	54	██████
Stilgenbauer 2009 [56]	103	██████
Šimkovič 2014 [57]	47	██████
Zenz 2009 [33]	99	██████

Podobnie jak w przypadku pacjentów nieleczonych, do analizy wybrano jedynie badania, w których określono występowanie u pacjentów z PBL zarówno delecji 17p, jak i mutacji TP53. Spośród przedstawionych badań jedynie Lozanski 2004, Zenz 2009, Sciume 2015 i Coutre 2016 spełniali przyjęte założenia odnośnie do raportowanych punktów końcowych (Tabela 71). Na podstawie danych z wymienionych publikacji wyznaczono średni ważony liczebnością tych publikacji odsetek na poziomie ██████

**Tabela 83.**  
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród leczonych pacjentów z PBL przyjęty w analizie

Badanie	Lozanski 2004	Zenz 2009	Sciume 2015	Coutre 2016
Liczba pacjentów w badaniu	36	99	52	64
████████████████████	████	████	████	████
Liczba pacjentów z mTP53	11	37	9	16
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	15	44	18	16
Odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53	██████	██████	██████	██████
<b>Średni ważony odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53</b>			██████	

### Odsetek pacjentów na 2-giej i 3-ciej linii

Odsetek pacjentów a drugiej linii leczenia wśród pacjentów na przynajmniej drugiej linii oszacowano na podstawie danych z badań Jain 2015 [26], Rossi 2009 [29], Sciume 2015 [32] oraz Stilgenbauer 2016 [58]. Średni ważony liczebnością poszczególnych publikacji odsetek wyniósł ██████. Spośród wymienionych badań jedynie na podstawie Jain 2015 [26] oraz Rossi 2009 [29] istniała możliwość określenia odsetka pacjentów na trzeciej linii wśród pacjentów będących na przynajmniej trzeciej linii. Średni ważony odsetek oszacowano na ██████. Wartości minimalne i maksymalne testowano w ramach analizy wrażliwości w przypadku obydwu odsetków (Tabela 72).

**Tabela 84.**  
Odsetek pacjentów z PBL na 2-giej i 3-ciej linii

Publikacja	2-ga linia i kolejne			3-cia linia i kolejne		
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek
Jain 2015 [26]	23	8	██████	15	6	██████
Rossi 2009 [29]	89	37	██████	52	23	██████

Publikacja	2-ga linia i kolejne			3-cia linia i kolejne		
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek
Sciume 2015 [32]	35	17	██████	-	-	█
<b>Średnia</b>			██████			██████

n – liczba pacjentów na drugiej lub trzeciej linii; N – liczba pacjentów na co najmniej drugiej lub trzeciej linii

### Oszacowanie populacji pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych nieodpowiednich do zastosowania BCRi na podstawie publikacji Didkowska 2016

Oszacowaną na podstawie danych NFZ liczebność populacji pacjentów na pierwszej linii leczenia z del17p i/lub mTP53 nieodpowiednich do zastosowania u nich BCRi poddano walidacji. Punkt wyjścia stanowiła liczba nowych przypadków rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w danym roku. Liczbę nowo rozpoznanych pacjentów z PBL zaczerpnięto z publikacji Didkowska 2016 [59], w której dokonano analizy zachorowań na PBL i zgonów osób chorujących na ten nowotwór w Polsce w latach 1999–2013. Do danych dopasowano funkcję trendu liniowego, a następnie dokonano prognozy liczby nowych zachorowań na lata 2014–2019. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 73).

**Tabela 85.**  
Liczba nowych zachorowań na PBL w latach 2013–2020 w Polsce

Rok rozpoznania PBL	2013	2014*	2015*	2016*	2017*	2018*	2019*	2020*
Liczba osób	1 749	1 552	1 599	1 646	1 693	1 740	1 787	1 834

\* Wartości prognozowane

Decyzja o leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zależy od jej stadium, szybkości narastania objawów, występowaniu schorzeń współistniejących, wieku — tym samym chorzy mogą mieć niewymagającą leczenia PBL, u części z nich po jakimś czasie od diagnozy może ujawniać się progresywna postać choroby, natomiast pozostali już od chwili jej rozpoznania wymagają podjęcia terapii. Zgodnie z opinią ekspertów [60] ████████ z nowym rozpoznaniem PBL podejmie leczenie od razu po rozpoznaniu, a ████████ po pewnym czasie od diagnozy. Czas od rozpoznania białaczki do rozpoczęcia pierwszej linii leczenia wyznaczono na podstawie kwestionariusza PBL [61]. Średni czas oszacowano jako różnicę między datą zdiagnozowania u pacjenta del17p i/lub mTP53 a datą rozpoczęcia leczenia w związku z rozpoznaniem del17p i/lub mTP53. Uwzględniono odpowiedzi dotyczące tylko pacjentów wcześniej nieleczonych. Średni czas wyniósł ████████, co odpowiada ████████. Liczbę pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia w danym roku zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 74).

**Tabela 86.**  
**Liczba pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia**

Liczba osób w danym roku	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia w chwili rozpoznania	■	■	■	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia po ■■■■■ od rozpoznania	■	■	■	■	■	■	■	■

Pozostałe parametry, tj.: odsetek dorosłych pacjentów, odsetek pacjentów nieodpowiednich do zastosowania u nich BCRi, odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH oraz odsetek pacjentów z delecją 17p przyjęto na takim samym poziomie, jak przy oszacowaniu populacji na podstawie danych NFZ dotyczących leczonych pacjentów. Oszacowanie liczebności populacji z wykorzystaniem danych o zapadalności zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 75). Wykorzystanie danych o zapadalności dało niższe wyniki niż obliczenia przeprowadzone na danych o pacjentach leczonych. Ze względu na fakt, iż do oszacowania populacji docelowej oraz populacji pacjentów, którzy są nieodpowiedni do zastosowania BCRi (populacja zgodna z ChPL Venclyxto®), posłużono się danymi NFZ, w celu zachowania spójności w analizie wykorzystano dane NFZ o pacjentach leczonych.

**Tabela 87.**  
**Oszacowanie liczby wcześniej nieleczonych pacjentów z del17p i/lub mTP53, nieodpowiednich do zastosowania BCRi z wykorzystaniem danych o zapadalności z publikacji Didkowska 2016**

Liczba osób w danym roku	2018	2019	2020
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z PBL (C91.0)	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów	■	■	■
Liczba pacjentów z PBL kwalif kujących się do leczenia w chwili rozpoznania	■	■	■
Liczba pacjentów z PBL kwalif kujących się do leczenia po 13 miesiącach od rozpoznania	■	■	■
Liczba pacjentów z PBL nieodpowiednich do leczenia BCRi	■	■	■
Liczba pacjentów, u których potwierdzono obecność del17p i/lub mTP53	■	■	■
Liczba pacjentów z del17p i/lub mTP53	■	■	■