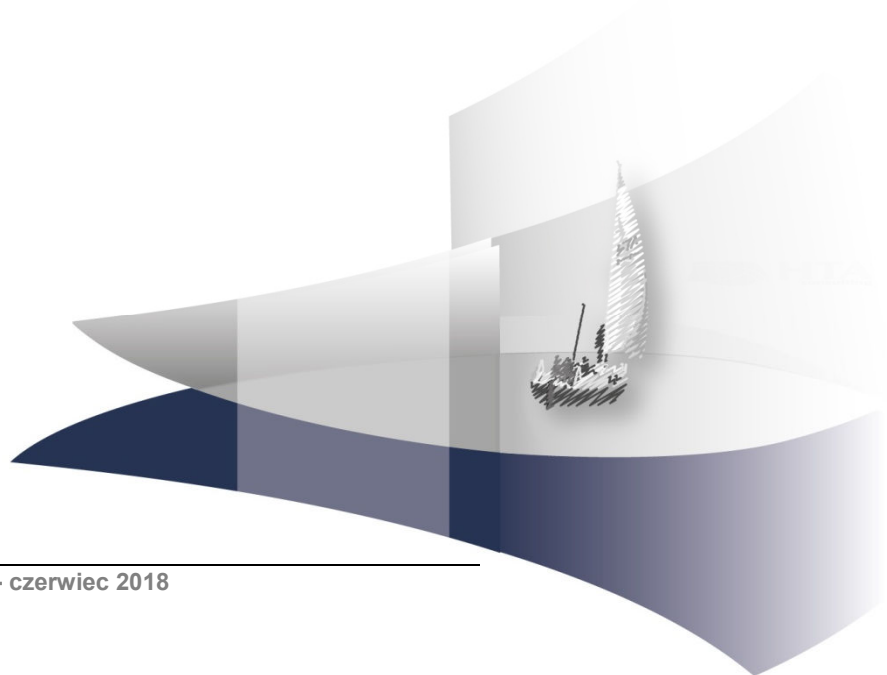


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

IBRUTYNIB (IMBRUVICA®) W TERAPII PACJENTÓW Z OPORNOŚCIĄ LUB SZYBKĄ WZNOWĄ PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ PO UPRZEDNIO ZASTOSOWANYM LECZENIU SYSTEMOWYM

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 29 czerwca 2018

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

■ Wyniki analizy wrażliwości ■.....	110
4.3. Wyniki analizy wrażliwości ■.....	113
4.4. Podsumowanie.....	116
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	118
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	118
5.1. Aspekty etyczne i społeczne	118
6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	121
7. OGRANICZENIA.....	125
8. DYSKUSJA	127
9. BIBLIOGRAFIA	130
10. SPIS ELEMENTÓW	134
10.1. Spis tabel	134
10.2. Spis wykresów	138
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	140
ANEKS A.....	142
A.1. Populacja docelowa	142
A.2. Uwagi AOTMiT w odniesieniu do analizy wpływu na budżet do zlecenia AOTMiT nr 56/2016	148

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEND	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	Chemoimmunoterapia (<i>Chemoimmunotherapy</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FCR-lite	Schemat terapeutyczny złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksumabu
GBL	Główna Biblioteka Lekarska
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu (<i>High Dose Methylprednisolone</i>)
IBR	Ibrutynib
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention To Treat</i>)
IWCLL	Międzynarodowe Warsztaty Przewlekłej Białaczki Limfocytowej (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (<i>Mantle Cell Lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression Free Survival</i>)
PL	Program Lekowy
PPS	Przeżycie po progresji (<i>Post-Progression Survival</i>)
R-CD	Deksametazon + Cyklofosfamid + Rytuksymab
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
■	■
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard Of Care</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma

STRESZCZENIE

Cel

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 ibrutinibu (IBR, Imbruvica®) stosowanego u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

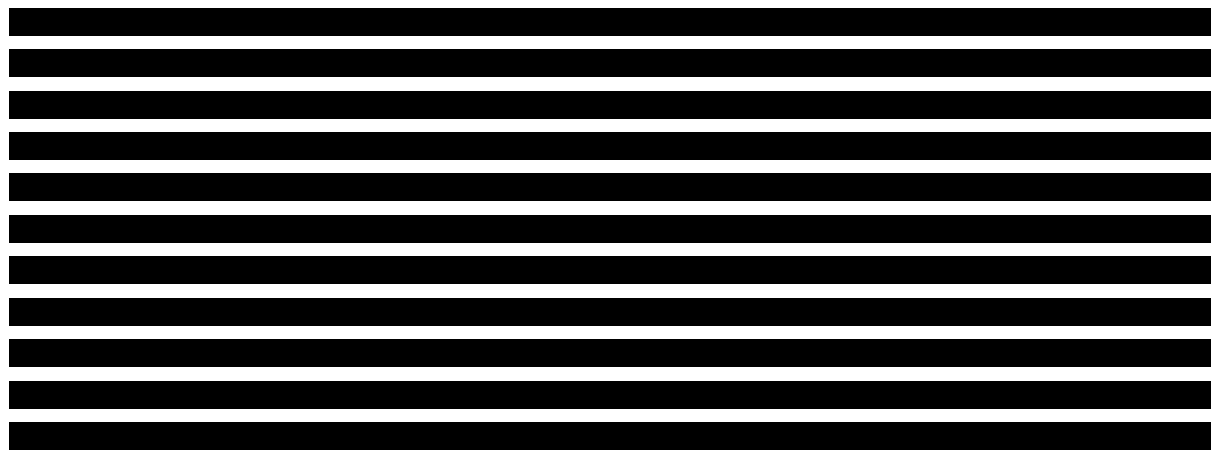
- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Metodyka

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że ibrutinib będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości CLL w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Do liczby tej zastosowano odsetek pacjentów dorosłych na podstawie danych KRN z odnalezionej publikacji.



Ze względu na raportowaną przez NFZ stabilną liczbę pacjentów leczonych z CLL w latach

2012-2015 przyjęto, że liczba pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP (*Named Patient Program*) umożliwiający stosowanie ibrutinibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*). Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015 roku. Zamawiający zadeklarował finansowanie terapii pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu NPP do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Skumulowaną liczebność populacji docelowej stanowi różnica pomiędzy liczebnością populacji pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 a liczebnością pacjentów leczonych w programie NPP spełniających powyższe kryteria.

Przyjęto, że w każdym cyklu roku rozpocznie terapię taka sama liczba pacjentów z populacji docelowej. Liczebność populacji pacjentów leczonych w kolejnych cyklach modelowano na podstawie danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu nowym analizy liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ibrutinibem w ramach proponowanego programu lekowego wyznaczono [REDACTED]

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w obu scenariuszach. [REDACTED]

■ Wyniki

Populacja

[REDACTED]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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 ibrutinibu (IBR, Imbruvica®) stosowanego u chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

1.2. Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją WHO białaczki limfocytowe zaliczane są do grupy chorób limfoproliferacyjnych (procesy nowotworowe wywodzą się z tkanki chłonnej) [1]. Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*; kod ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego dotycząca limfocytów B. Jej istotą jest gromadzenie się nieprawidłowych limfocytów B (komórek białaczki) we krwi, szpiku kostnym, węzłach chłonnych, wątrobie i innych kluczowych organach, w efekcie czego powstawanie prawidłowych komórek limfatycznych, czerwonych krwinek oraz płytek krwi jest zaburzone. Upośledzenie pracy ww. narządów w konsekwencji prowadzi do osłabienia układu immunologicznego oraz krwiotwórczego. CLL charakteryzuje się obecnością limfocytów B w liczbie $\geq 5 \times 10^9/l$ krwi obwodowej, klonalnością krążących limfocytów B potwierdzoną cytometrią przepływową oraz charakterystycznym obrazem komórek białaczki w rozmazie krwi [2–4].

W występowaniu CLL dużą rolę odgrywają predyspozycje genetyczne, pozostałe mechanizmy warunkujące wystąpienie choroby są wciąż nieznanne. Osoby spokrewnione z chorymi wykazują 7-krotnie wyższe ryzyko zachorowania na CLL oraz 2,5-krotny wzrost zachorowania na inne nowotwory układu chłonnego, w szczególności na białaczkę włochatokomórkową i chłoniaki limfoplazmocytozowe [5].

CLL jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym. W początkowym okresie choroba jest bezobjawowa, a rozpoznanie często stawiane jest przypadkowo, na podstawie rutynowo wykonanej morfologii krwi. Do objawów CLL zaliczyć można: utratę masy ciała >10 % w ciągu pół roku, osłabienie, poty nocne, podwyższoną temperaturę ciała utrzymującą się ponad 2 tygodnie niezwiązaną z zakażeniem, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (znacznie rzadziej śledziony i/lub wątroby), cytopenie – niedokrwistość / małopłytkowość. W wyniku rozwoju CLL może wystąpić również zajęcie tkanki chłonnej pierścienia Waldeyera (rzadziej innych narządów). Zaburzenia układu odpornościowego związane z czynnościową niewydolnością limfocytów pod względem produkcji przeciwciał są cechą charakterystyczną CLL. Mogą one prowadzić do pojawienia się u części pacjentów niedokrwistości hemolitycznej czy małopłytkowości immunologicznej.

W części przypadków choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5–10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia do 10–20 lat, występuje jedynie u ok. 1/3 chorych, a zgony zwykle są związane z progresją CLL lub z zakażeniem [6].

Na przestrzeni ostatnich lat zidentyfikowanych zostało wiele czynników powiązanych z gorszym rokowaniem pacjentów. Na tej podstawie wyróżniono m.in. CLL wysokiego ryzyka. CLL wysokiego ryzyka zostaje rozpoznana u pacjentów, u których występuje:

- delacja 17p i/lub mutacja TP53,
- szybki nawrót choroby (<24 miesięcy) po leczeniu immunochemioterapią,
- oporność na leczenie analogami puryn [7].

Grupa pacjentów z CLL wysokiego ryzyka odznacza się niezwykle trudną do osiągnięcia trwałą remisją choroby [7].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 roku zachorowania na białaczkę limfocytową (ICD-10: C91) stanowiły odpowiednio 1,6% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn oraz 1,2% u kobiet. Do grupy C91 zalicza się ostrą białaczkę limfoblastyczną, przewlekłą białaczkę limfocytową typu B-komórkowego (CLL), białaczkę prolimfocytarną typu B-komórkowego, białaczkę włochatokomórkową, białaczkę dorosłych typu T-komórkowego, białaczkę prolimfocytarną typu T-komórkowego, białaczkę z komórek Burkitta, inne oraz bliżej nieokreślone białaczki limfocytowe. Najczęstszą postacią białaczki limfocytowej jest CLL, która obejmuje około 70% wszystkich przypadków białaczek limfocytowych. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na białaczki limfocytowe wynosi 4,1 na 100 tysięcy osób rocznie, w tym 5,26 na 100 tys. u mężczyzn oraz 3,32 na 100 tys. u kobiet. W 2015 roku, zgodnie z danymi KRN, odnotowano w Polsce 1066 zachorowań na białaczkę limfocytową u mężczyzn i 817 u kobiet. W tym samym roku odnotowano 746 zgonów z powodu białaczki limfocytowej u mężczyzn oraz 558 zgonów na ten nowotwór złośliwy u kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na białaczki limfocytowe wynosi 4,1 na 100 tysięcy osób rocznie, w tym 5,26 na 100 tys. u mężczyzn oraz 3,32 na 100 tys. u kobiet [8].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [9].

1.3. Stan aktualny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku [10], obecnie w Polsce w leczeniu CLL refundowane są odpowiednie schematy w ramach chemioterapii, np. fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab (FCR), bendamustyna + rytuksymab (BEND + RTX), chlorambucyl + rytuksymab (CHL + RTX), deksametazon + cyklofosamid + rytuksymab (R-CD). Listę refundowanych substancji czynnych przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu CLL (ICD-10: C91)

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Kat. dost.	Finansowanie
Asparaginaza	Asparaginase 10000 medac, Asparaginase 5000 medac	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH	Lz	Bezpl.
Bleomycyna	Bleomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Lz	Bezpl.
Bendamustyna^a	Bendamustine Accord	Astron Healthcare Limited, Wessling Hungary Kft.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Actavis	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Glenmark	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Intas	Astron Healthcare Limited Wessling Hungary Kft.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine STADA	Synthon Hispania S.L., Synthon s.r.o., STADA Arzneimittel AG, Stadapharm GmbH	Rp.	Bezpl.
	Bendamustine Zentiva	Synthon Hispania S.L. Synthon s.r.o.	Rp.	Bezpl.
Chlorambucyl^b	Leukeran	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A. Excella GmbH & Co. KG	Rp.	Bezpl.
	Cisplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp./Rpz. ^c	Bezpl.
Cisplatyna	Cisplatin Teva	TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company, Teva Operations Poland Sp. z o.o., Pharmachemie B.V.	Lz.	Bezpl.
	Cisplatinum Accord	Astron Healthcare Limited	Rp.	Bezpl.
Cyklofosamid^d	Endoxan	Baxter Oncology GmbH	Rp./Lz. ^e	Bezpl.
Cytarabina	Alexan	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Lz.	Bezpl.
	Cytarabine Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.	Lz.	Bezpl.
	Cytosar	Actavis Italia s.r.l., Actavis Italy S.p.A	Lz.	Bezpl.
	DepoCyte	Almac Pharma Services Ltd.	Rpz.	Bezpl.
Dakarbazyna	Detimedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate	Rp	Bezpl.

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Kat. dost.	Finansowanie
		mbH		
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS,	Pfizer (Perth) Pty Limited, Pfizer Service Company	Lz.	Bezpl.
	Doxorubicin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpl.
	Doxorubicin medac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Rp.	Bezpl.
	Doxorubicinum Accord	Astron Healthcare Limited	Lz.	Bezpl.
Epirubicyna	Epimedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Rp.	Bezpl.
	Epirubicin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Lz.	Bezpl.
	Epirubicin Accord	Cemelog BRS Ltd., Astron Healthcare Limited	Lz.	Bezpl.
	Episindan	S. C Sindam-Pharma S.R.L, Actavis Italy S.p.A.	Rp.	Bezpl.
Etopozyd	Farmorubicin PFS	Actavis Italy S.p.A.	Lz.	Bezpl.
	Etoposid-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpl.
	Etoposid Actavis	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.	Lz.	Bezpl.
	Etopozyd Accord	Accord Healthcare Limited; Astron Healthcare Limited, Wessling Hungary Kft	Lz.	Bezpl.
Fludarabina	Fludara Oral	Bayer Pharma AG, Genzyme Ltd.	Rp.	Bezpl.
	Fludarabine Accord	Accord Healthcare Limited	Rp.	Bezpl.
	Fludarabine Actavis	Actavis Italy S.p.A.	Rp.	Bezpl.
	Fludarabine Teva	Pharmachemie B.V	Rp.	Bezpl.
Idarubicyna	Zavedos	Actavis Italy S.p.A.	Lz.	Bezpl.
Ifosfamid	Holoxan	Baxter Oncology GmbH	Lz.	Bezpl.
Interferon alfa-2B	IntronA	SP Labo N.V	Rpz.	Bezpl.
Karboplatyna	Carbomedac	medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH	Lz.	Bezpl.
	Carboplatin-Ebewe,	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpl.
	Carboplatin Accord,	Astron Healthcare Limited	Lz.	Bezpl.
	Carboplatin Pfizer	Pfizer Service Company BVBA	Lz.	Bezpl.
Kladrybina	Biodribin	Instytut Biotechnologii i Antybiotyków	Lz.	Bezpl.
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o	Rp.	Bezpl.
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Rp.	Bezpl.
			Lz.	Bezpl.
	Trexan	Orion Corporation	Rp.	Bezpl.
Pegaspargasum	Oncaspar	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited	Lz.	Bezpl.
			Rpz.	Bezpl.
Rytuksymab	MabThera	Roche Pharma AG	Rpz.	Bezpl.
Tioguanina	Lanvis	GlaxoSmithKline, Pharmaceuticals S.A. Excella GmbH	Rp.	Bezpl.
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Gedeon Richter Plc.	Lz.	Bezpl.

Lek	Produkt leczniczy	Producent	Kat. dost.	Finansowanie
Winkrystyna	Vincristine Teva,	Pharmachemie B.V., Teva Operations Poland Sp. z o.o	Rp.	Bezpł.
	Vincristin-Richter	Gedeon Richter Plc.	Rp.	Bezpł.

Lz – lecznictwo zamknięte; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; Obw. MZ - Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku; Obw. Prezesa URPL - Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

a) Zgodnie z załącznikiem C.67 do Obw.MZ, bendamustyna jest objęta refundacją w ramach leczenia I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę oraz w ramach leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny.

b) Chlorambucyl dostępny jest także w ramach katalogu A, we wskazaniu pozarejestracyjnym – amyloidoza (bezpłatnie)

c) Cisplatin Ebewe 1 mg/ml Rpz, cisplatin Ebewe 0,5 mg/ml Rp.

d) Cyklofosfamid (Endoxan) dostępny jest również w ramach katalogu A we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (bezpłatnie), a także we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (obejmujących CLL) oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych (ryczałt).

e) Tabletki drażowane (kat.dost. Rp).

f) Merkaptopuryna dostępna jest także w ramach katalogu A we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (bezpłatnie).

g) Metotreksat (preparaty Methotrxat Ebewe i Trexan) dostępne są także w ramach katalogu A we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (bezpłatnie).

Ponadto w Polsce finansowany jest program lekowy B.79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)” Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną CLL, u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. W ramach programu lekowego B.79 pacjenci są leczeni maksymalnie 6 cyklami obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem [10].

Od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53 [10].

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP (*Named Patient Program*) umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*). Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015. Zamawiający zadeklarował finansowanie terapii pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu NPP do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Zgodnie z informacją przekazaną od Zamawiającego, łącznie do programu włączono ■■■■■ pacjentów z CLL i MCL.

W poniższych rozdziałach przedstawiono oszacowanie liczebności trzech poniższych populacji zgodne ze stanem aktualnym:

- populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana,
- populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

1.3.1. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów spełniających wskazania do stosowania leku zawarte w charakterystyce produktu leczniczego

Populacja wszystkich pacjentów, u których wnioskowany produkt może być stosowany obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka MCL, przewlekłą białaczką limfocytową CLL oraz makroglobulinemią Waldenströma (WM) we wskazaniach szczegółowo określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [11] (Tabela 2).

Tabela 2.
Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z Charakterystyce Produktu Leczniczego

Populacja	Wskazanie
Chłoniak komórek płaszczka (MCL)	„Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL).”
Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)	„Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL)”
Makroglobulinemia Waldenströma (WM)	„Produkt IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.”
	„Produkt IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.”

1.3.1.1. Populacja z nawracającym lub opornym MCL

Według publikacji Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczącej zaleceń postępowania w MCL [12], chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą względnie rzadką. Standaryzowany współczynnik zachorowań dla MCL określono na 2-3/100 tys. osób, co jest równoznaczne z 5-10% liczby nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodkina NHL. Obserwuje się 3-4-krotnie większą częstość zachorowań na MCL wśród mężczyzn niż u kobiet. Mediana wieku pacjentów w momencie postawienia diagnozy wynosi 68 lat. Czas przeżycia chorych jest bardzo różny ze względu na zróżnicowanie obrazu klinicznego choroby u danego pacjenta oraz rodzaju zastosowanego leczenia. Medianę przeżycia określa się na 3-7 lat. W publikacji nie raportowano danych na temat chorobowości MCL w Polsce.

Rejestr HMRN (*Haematological Malignancy Research Network*) [13] określa chorobowość MCL na poziomie 3,2/100 000. Łącząc te dane z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na temat wielkości populacji Polski [14], wyznaczono liczebność populacji z MCL w Polsce na 1 230 osób (Tabela 3).

Tabela 3.
Dane epidemiologiczne dotyczące MCL na podstawie rejestru HMRN

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski	38 422 346	GUS [14]
Chorobowość MCL	3,2/100 000	HMRN [13]
Populacja pacjentów z MCL	1 230	

Zgodnie z danymi z rejestru HMRN [15], 44,8% pacjentów z MCL jest leczonych w ramach drugiej lub kolejnej linii terapii. Stosując powyższy odsetek do uprzednio wyznaczonej populacji chorych na MCL, liczebność populacji pacjentów z MCL, u których ibrutynib może być stosowany wyznaczono na 551 (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczba pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z MCL	1 230	HMRN [13], GUS [14]
Odsetek pacjentów leczonych w co najmniej II linii leczenia	44,8%	HMRN [15]
Liczba pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL	551	-

1.3.1.2. Populacja z CLL

Drugą grupę spełniającą wskazania produktu leczniczego Imbruvica® stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, zarówno jeśli nie otrzymywali wcześniej leczenia, jak i po wcześniejszej terapii.

W analizie weryfikacyjnej dot. ibrutynibu [16] prezentowano liczbę pacjentów z CLL w Polsce jako niepowtarzające się numery PESEL pacjentów z rozpoznaniem C91.1 jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym w latach 2012-2015 według danych NFZ. Przy założeniu regresji logarytmicznej, aktualna liczba pacjentów z CLL w Polsce wynosi 18 112 (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2015 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016 oraz prognoza na rok 2018

	Dane NFZ				Prognoza		
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	12 656	13 581	15 742	16 704	17 106	17 651	18 112

W analizie weryfikacyjnej dot. ibrutynibu [16] raportowano również liczbę pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego w latach 2012-2015 według danych NFZ (Tabela 6). Liczba pacjentów leczonych jest stabilna w tych latach, dlatego w niniejszej analizie jako aktualną liczbę pacjentów leczonych przyjęto średnią wartość z raportowanych wartości wynoszącą 3 308, co jest spójne z założeniami przyjętymi przy szacowaniu populacji docelowej (por. rozdz. 2.5).

Tabela 6.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016

	Dane NFZ				Średnia
	2012	2013	2014	2015	
Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1	3 251	3 258	3 382	3 342	3 308

Dysproporcja pomiędzy liczbą pacjentów z CLL oraz liczbą pacjentów leczonych z tym rozpoznaniem w Polsce wynika najpewniej z faktu, iż część pacjentów z diagnozą CLL nigdy nie będzie wymagać rozpoczęcia leczenia, a u części konieczność ta pojawi się dopiero w przyszłości.

Przyjęto zatem, że liczba pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia raportowana przez NFZ obejmuje wszystkich pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii CLL w Polsce, zarówno wcześniej nieleczonych (I linia terapii), jak i w ≥II linii terapii. Ostatecznie jako liczbę wszystkich pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL przyjęto liczbę wyznaczoną powyżej, tj. 3 308 (Tabela 7).

Tabela 7.

Liczebność pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL	3 308	Dane NFZ (analiza weryfikacyjna dot. ibrutynibu [16])

1.3.1.3. Populacja z makroglobulinemią Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma (WM) jest rzadkim nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, którego roczna zapadalność została oszacowana na 3 / 1 mln osób, zgodnie z danymi przedstawionymi w zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w WM na stronie PTOK [17]. Wskaźnik zapadalności na WM jest 2-krotnie wyższy u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 3,4 oraz 1,7 / 1 mln osób. Roczna zapadalność na WM u osób poniżej 45. roku życia jest oceniana na 0,1 / 1 mln, wzrasta wraz z wiekiem i u osób powyżej 75 lat wynosi 36,3 / 1 mln osób.

Według danych aktualnych na styczeń 2018 roku z rejestru Orphanet [18] wartość chorobowości dla Europy to 1/100 000 osób. Na podstawie współczynnika chorobowości z tego rejestru wyznaczono liczbę chorych z WM w Polsce (Tabela 8).

Tabela 8.
Dane epidemiologiczne dotyczące makroglobulinemii Waldenströma na podstawie rejestru Orphanet

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski	38 422 346	GUS 2017 [14]
Chorobowość WM	1/100 000	Orphanet 2018 [18]
Populacja pacjentów z WM	384	

Ibrutynib jest wskazany do stosowania u pacjentów z WM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

Ze względu na brak odpowiednich danych dla WM o odsetku pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej terapii, odsetek ten przyjęto taki jak w przypadku MCL (44,8%, por. rozdz. 1.3.1.1). Mediana czasu przeżycia chorych na WM to około 5-6 lat i jest zbliżona do mediany przeżycia pacjentów chorych na MCL, która wynosi 3-5 lat [16, 19]. Stąd założenie, odsetek pacjentów z WM po co najmniej I linii leczenia jest zbliżony do obserwowanego dla MCL jest uzasadnione (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja pacjentów z WM	384	Orphanet [18], GUS [14]
Odsetek pacjentów leczonych w co najmniej II linii leczenia	44,8%	Rejestr HMRN dla MCL [15]
Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	172	

Aby oszacować wielkość populacji pacjentów z WM leczonych po raz pierwszy założono, że będą ją stanowić wyłącznie pacjenci nowo zdiagnozowani. Zgodnie z danymi PTOK [17], roczna zapadalność na makroglobulinemią Waldenströma wynosi 3 / 1 mln osób. Natomiast rejestr Orphanet [20] wskazuje na roczną zapadalność na WM dla Europy wynoszącą 1 / 260 tys. osób. Na podstawie powyższych współczynników liczbę nowych przypadków WM w Polsce oszacowano między 115 a 148 osób rocznie.

Tabela 10.

Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski	38 422 346	GUS 2017 [14]
Zapadalność WM	3/1 000 000 – 1/260 000	PTOK [17] / Orphanet [20]
Populacja noworozpoznanych pacjentów z WM	115–148	
Odsetek pacjentów, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	■	■
Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	■	

Ostatecznie liczebność pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL określono na 179 osób (Tabela 11).

Tabela 11.

Liczebność pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	172	Orphanet [18], GUS [14], Rejestr HMRN [15]
Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii	■	■
Liczebność pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL	■	

1.3.1.4. Podsumowanie

Populacja wszystkich pacjentów, u których wnioskowany produkt może być stosowany została określona na ■ (Tabela 12).

Tabela 12.

Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Wskazania z ChPL	Liczebność w 2018 roku
Chłoniak z komórek płaszczka (postać nawrotowa lub oporna na leczenie)	551
Przewlekła białaczka limfocytowa	3 308
Makroglobulinemia Waldenströma	■
Liczebność populacji pacjentów, u których ibrutynib może być zastosowany	■

1.3.2. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie ibrutinib jest stosowany w ramach programu NPP prowadzonego przez Zamawiającego. Pacjentów włączano do programu od czerwca 2014 roku do marca 2015 roku. Łącznie programem objęto grupę [REDACTED]

Ponieważ program NPP obejmuje pacjentów z nawrotową/oporną CLL zarówno z delecją 17p, jak i bez aberracji genetycznych, wykorzystano krzywą czasu trwania terapii ibrutinibem dla populacji ogólnej (por. rozdz. 2.6) w celu oszacowania liczby pacjentów leczonych w kolejnych 4-tygodniowych cyklach leczenia od momentu wprowadzenia programu NPP. Oszacowanie liczby pacjentów znalazło potwierdzenie w danych z III kwartału 2016, według których liczba chorych leczonych w ww. programie to [REDACTED] osoby, w tym [REDACTED] chorych na CLL oraz [REDACTED] pacjentów z MCL. Z powodu braku danych na temat czasu trwania leczenia pacjentów z MCL do obliczeń wykorzystano dane dotyczące pacjentów z CLL. Zauważono różnicę pomiędzy oszacowaną liczbą pacjentów i danymi udostępnionymi przez Zamawiającego w III kwartale 2016, która może wynikać z faktu, iż MCL jest chorobą bardziej agresywną niż CLL i progresja u pacjentów z tą chorobą następuje wcześniej niż w przypadku pacjentów z CLL. Dlatego wyznaczono mnożnik, umożliwiający określenie liczby pacjentów z MCL w kolejnych cyklach leczenia zgodną z liczbą pacjentów z MCL w III kwartale 2016 roku podaną przez Zamawiającego. Na podstawie powyższych danych oszacowano, że obecnie w programie NPP jest leczonych około [REDACTED] pacjentów z MCL i około [REDACTED] pacjentów z CLL.

Od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53. Ze względu na krótki czas refundacji brak jest danych raportujących liczebność pacjentów w tym programie.

1.3.3. Liczebność populacji docelowej

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Liczebność wszystkich pacjentów spełniających jeden z powyższych warunków została określona zgodnie z metodyką przedstawioną w rozdz. 2.5. Na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dot. ibrutinibu [16], wyznaczono liczbę leczonych pacjentów z CLL w Polsce

na poziomie 3 308. Polsce. Ze względu na raportowaną przez NFZ stabilną liczbę pacjentów leczonych z CLL w latach 2012–2015 przyjęto, że liczba pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej będzie stała w następnych latach. Zgodnie z publikacją Didkowska 2016 [21] określono odsetek dorosłych pacjentów z CLL na poziomie 100%. [REDACTED]

W pierwszej kolejności wyznaczono liczebność pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną stosowanej w 2017 roku (Tabela 13).

Tabela 13.

Liczebność dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną w 2017 roku

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba leczonych pacjentów z CLL	3308	Dane NFZ [16]
Odsetek pacjentów dorosłych	100%	Didkowska 2016 [21]
Liczba dorosłych leczonych pacjentów z CLL	3308	
Odsetek pacjentów w I linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów w I linii leczenia	[REDACTED]	
Odsetek pacjentów stosujących w I linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn / bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów stosujących w I linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn / bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn / bendamustyną w I linii leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn / bendamustyną	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	[REDACTED]	

Zgodnie z podejściem przedstawionym w rozdziale 2.5.5.3 założono, że wyznaczona powyżej liczba pacjentów będzie kwalifikować się do II linii leczenia w roku 2018.

[REDACTED] o częstości występowania zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 wyznaczono aktualną liczebność pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 (Tabela 14).

Tabela 14.

Aktualna liczba dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	■
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji z nawrotem do 24 miesięcy	■■■■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■■■■
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■
Aktualna liczebność dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53	■

W celu wyznaczenia liczebności dorosłych pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) zastosowanej w 2017 roku, do liczby wszystkich pacjentów z CLL w Polsce ■■■■■■ (Tabela 15).

Tabela 15.

Pacjenci z opornością na chemioimmunoterapię w 2017 roku

Parametr	Wartość					Źródło
Liczba leczonych pacjentów z CLL	3308					Dane NFZ [16]
Odsetek pacjentów dorosłych	100%					Didkowska 2016 [21]
Liczba dorosłych leczonych pacjentów z CLL	3308					
Linia leczenia	I	II	III	≥IV	Razem	
Odsetek pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■
Liczba pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia	■	■	■	■	■	
Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w poszczególnych liniach leczenia	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■■■■■
Pacjenci z opornością po chemioimmunoterapii	■	■	■	■	■	

Przyjęto, że pacjenci z opornością na chemioimmunoterapię w 2017 roku, będą kwalifikować się do terapii kolejnej linii w roku 2018. Na podstawie ■■■■■■ o częstości występowania zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 wyznaczono aktualną liczebność pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 (Tabela 16).

Tabela 16.
Aktualna liczebność pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53

Parametr	Linia leczenia				
	II	III	IV	≥V	Razem
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w populacji pacjentów z opornością	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53			■		
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Aktualna liczebność pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■	■	■	■	■

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka. Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015. Zamawiający zadeklarował finansowanie terapii pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu NPP do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego dotyczących liczby pacjentów w programie NPP oraz metodyki wyznaczania pacjentów kontynuujących leczenie NPP przedstawionej w rozdziale 2.5.5.5 wyznaczono, iż w 2018 roku liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 wynosi ■ osoby. Na podstawie metodyki przedstawionej w rozdziale 2.5.6.5 wyznaczono, iż w 2018 roku liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP z opornością na chemioimmunoterapię w poprzedniej linii bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 wynosi ■. Po odjęciu tych wartości od bazowych liczebności pacjentów spełniających kryteria rozważanej populacji, otrzymano aktualną liczebność populacji docelowej równą ■ pacjentów (Tabela 17).

Tabela 17.
Aktualna liczebność populacji docelowej

	Liczba pacjentów
Bazowa liczebność populacji	
Liczebność dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■
Liczebność pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■

	Liczba pacjentów
Pacjenci w programie NPP	
Liczebność dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■
Liczebność pacjentów z opornością na chemoimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■
Populacja docelowa (bez NPP)	
Liczebność dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■
Liczebność pacjentów z opornością na chemoimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■
Aktualna liczebność populacji docelowej	■

Przy prezentacji wyników stosowano zaokrąglenia do pełnych wartości, skąd mogą wynikać różnice rzędu 1 pacjenta w powyższej tabeli.

1.3.4. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z CLL w ramach terapii standardowej zostały wyznaczone na podstawie aktualnej liczebności populacji docelowej (rozd. 1.3.3). Dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań są analogiczne, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet (rozd. 3.2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy wynoszą ■ mln zł rocznie (Tabela 18).

Tabela 18.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Aktualne wydatki płatnika
Leki	■
Podanie leków	■
Diagnostyka i monitorowanie terapii	■
Leczenie działań niepożądanych	■
Łącznie	■

1.4. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE27 [11].

Mechanizm działania

Ibrutinib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną częścią sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutinib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro* [11].

Wskazania do stosowania

Produkt Imbruvica® w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) [11].

Produkt Imbruvica® w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) [11].

Produkt Imbruvica® w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię [11].

Produkt Imbruvica® w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii [11].

Dawkowanie i sposób podawania

Chłoniak z komórek płaszczka: Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę [11].

Przewlekła białaczka limfocytowa i makroglobulinemia Waldenströma: Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę [11].

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta [11].

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Imbruvica® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 21 października 2014 roku [11].

Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Imbruvica® jest ujęty w wykazie leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” [10].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [9].

1.5. Projekt programu lekowego

Zgodnie z uzgodnioną treścią projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii [22] kwalifikowani do niego są pacjenci z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- a. obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53

lub

- b. nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do Programu Lekowego

lub

- c. oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Punkty b. i c. stanowią rozszerzenie kryteriów kwalifikacji w obecnie obowiązującym programie lekowym B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” [10].

Czas trwania terapii

Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego [22].

Kryteria wykluczające udział w programie

- jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K,
- niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pugh,
- niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA,
- aktywne ciężkie zakażenie,
- ciąża,
- nadwrażliwość na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- udział w programie wczesnego dostępu do leczenia ibrutinibem [22].

Kryteria zakończenia udziału w programie

- progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka,
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutinib lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [22].

1.6. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie ibrutinib jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego w ramach programu lekowego B.92 „ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”. Aktualnie refundowane jest jedno opakowanie: *Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps.* kod EAN: 5909991195137. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej 1166.0, *Ibrutinib* [10].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [23], dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ibrutinibu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

- posiadanie tej samej nazwy międzynarodowej albo innej nazwy międzynarodowej, przy spełnieniu warunku podobnego działania terapeutycznego i zbliżonego mechanizmu działania,
- podobna skuteczność.

Nazwa grupy limitowej 1166.0, *Ibrutinib*, do której należy ibrutinib nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że ibrutinib w szerszej populacji CLL również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1166.0, *Ibrutinib*.

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, z których każda refundowana jest w co najmniej dwóch programach lekowych, w tym również w chorobach nowotworowych [10]. Jednocześnie każda z przedstawionych substancji finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych (Tabela 19).

Tabela 19.
Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Bewacyzumab	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne -bewacyzumab	B.4.; B.50
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.82.
Cetuksymab	1057.0, Cetuximab	B.4.; B.52.
Dazatynib	1059.0, Dazatynib	B.14.; B.65.
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	B.95.; B.96.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.
Etanercept	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
Golimumab	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.32.; B.32.a.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Lenalidomid	1120.0, Lenalidomid	B.54.; B.84.
Niwolumab	1144.0, Niwolumab	B.59; B.6.; B.10.; B.100.
Rytuksymab	1035.0, Rituximabum	B.12.; B.33.; B.75.; B.91.
Sorafenib	1078.0, Sorafenib	B.3.; B.5.; B.10.
Sunitynib	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.8.; B.10.; B.53.

Nazwa grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib*, do której należy ibrutynib, również nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że decyzja o refundacji ibrutynibu we wnioskowanej populacji docelowej, analogicznie jak w przypadku powyższych leków, spowoduje zakwalifikowanie wnioskowanych opakowań do istniejącej grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib* i rozszerzenie zakresu refundacji o pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną oraz o pacjentów z opornością po chemoimmunoterapii niezależnie od linii.

[Redacted text block]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla ibrutynibu w leczeniu CLL. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej.
2. Na podstawie danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z CLL w Polsce założono, że liczebność populacji docelowej w kolejnych latach będzie stała.
3. Oszacowano rozpowszechnienie ibrutynibu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z terapią ibrutynibem oraz pozostałymi lekami uwzględnionymi w analizie, koszty ponoszone na leczenie zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania terapii oraz koszty kolejnej linii leczenia.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w I i II roku horyzontu analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania ibrutynibu ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w I i II roku dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu ibrutynibu ze środków publicznych.
7. 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.
8. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzuje się największą niepewnością.

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ibrutynib będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego nie wcześniej niż od 1 stycznia 2019 roku. Ze względu na możliwość wydłużenia się procesu refundacyjnego ibrutynibu, horyzont czasowy analizy został zdefiniowany jako I i II rok jego refundacji.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [25] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [23], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata. W związku z powyższym 2-letni horyzont czasowy analizy można uznać za uzasadniony.

2.5. Populacja docelowa

Zgodnie z uzgodnioną treścią projektu programu lekowego dla wnioskowanej terapii [22], kwalifikowani do niego są pacjenci z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- a. obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53

lub

- b. nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do Programu Lekowego

lub

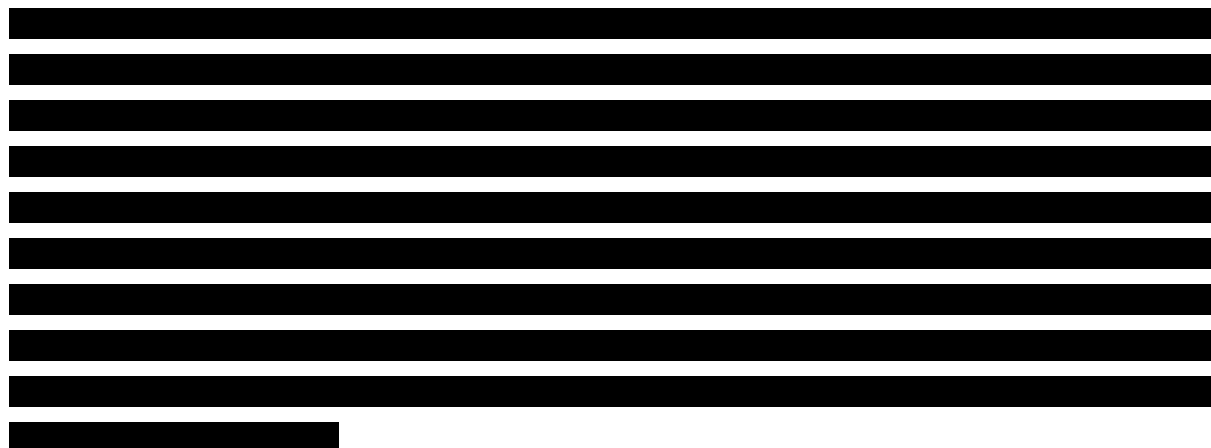
- c. oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Od września 2017 roku ibrutinib jest finansowany w Polsce wśród pacjentów z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 [10]. Dlatego pacjenci z tymi aberracjami genetycznymi (kryterium „a”) zostali wykluczeni z populacji docelowej niniejszej analizy.

Na populację docelową w analizie składają się dwie poniższe subpopulacje:

- dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1),
- dorośli pacjenci z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 2).

W celu oszacowania liczebności pacjentów w Polsce spełniających powyższe kryteria, przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy Pubmed (w tym MEDLINE) [26] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL) [27]. Wykorzystane strategie wyszukiwania oraz odnalezione dane epidemiologiczne przedstawiono w Aneksie (rozdział A.1).



W wyniku przeszukania systematycznego nie odnaleziono opublikowanych polskich danych dotyczących chorobowości CLL, dlatego dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet. Ponadto przeszukano stronę AOTMiT [28] pod kątem analiz dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

Ostatecznie w analizie rozważono następujące źródła danych do wyznaczenia bazowej liczby pacjentów z CLL:

- dane NFZ z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dot. ibrutinibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej nr OT.4351.2.2016 [16];
- dane NFZ z raportu AOTMiT dot. dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej nr AOTM-OT-431-5/2014 [29];
- zagraniczne dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości przewlekłej białaczki limfocytowej.

Dane odnalezione w powyższych źródłach umożliwiły określenie liczby leczonych pacjentów z CLL, do której zastosowano odsetek pacjentów dorosłych oraz odsetki pacjentów w poszczególnych liniach leczenia. Wykorzystano również dane dotyczące częstości stosowania CIT w poszczególnych liniach oraz częstości stosowania CIT opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną w I linii leczenia. Do tych danych zastosowano odpowiednio częstości występowania oporności oraz nawrotu do 24 miesięcy.

W obliczeniach liczebności populacji docelowej uwzględniono również odsetek pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 w rozważanej populacji pacjentów oraz odsetek pacjentów zdiagnozowanych, tj. odsetek pacjentów, u których wykonano badanie genetyczne potwierdzające delecję 17p i/lub mutację TP53. Pacjenci z tymi aberracjami genetycznymi zostali wykluczeni z populacji docelowej niniejszej analizy.

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP umożliwiający stosowanie ibrutinibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka. Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015. Zamawiający zadeklarował finansowanie terapii pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu NPP do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [30].

Część pacjentów leczonych w programie NPP realizowanego przez Zamawiającego w horyzoncie czasowym analizy będzie spełniała kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Wobec deklaracji Zamawiającego o kontynuowaniu finansowania leczenia tych pacjentów, płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztów ich leczenia, dlatego zostali oni wyłączeni z populacji docelowej.

Liczebność populacji docelowej stanowi różnicę pomiędzy liczebnością

- dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53,
- dorosłych pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53,

a liczebnością pacjentów leczonych w programie NPP spełniających kryteria powyższych podgrup. Na podstawie dostępnych danych został wybrany wariant podstawowy oraz wyznaczone warianty minimalny i maksymalny oszacowania liczebności populacji docelowej.

2.5.1. Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

2.5.1.1. Liczba chorych na CLL według danych NFZ

W dwóch dokumentach AOTMiT odnaleziono dane dotyczące liczby pacjentów z CLL w Polsce. Pierwszym z nich był raport dotyczący dazatynibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa

(C91.1) z 2014 roku [29]. Zgodnie z danymi z NFZ opublikowanymi w ww. raporcie liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wynosiła 10 272, 11 604, 12 276 odpowiednio w latach 2011, 2012 i 2013 (Tabela 20).

Drugim dokumentem była analiza weryfikacyjna nr OT.4351.2.2016 dotycząca ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej [16]. Liczbę chorych w analizie weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016 wyznaczono jako niepowtarzające się numery PESEL pacjentów z rozpoznaniem C91.1 jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym w latach 2012-2015 (dane NFZ).

W tabeli poniżej zestawiono dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z CLL w Polsce (Tabela 20).

Tabela 20.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 według danych NFZ

Źródło	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Raport dot. dazatynibu [29]	-	10 272	11 604	12 276	-	-
Analiza dot. ibrutynibu [16]	-	-	12 656	13 581	15 742	16 704

2.5.1.2. Obliczenia na podstawie danych epidemiologicznych

W wyniku wykonanego przeszukania nie odnaleziono polskich danych dotyczących chorobowości CLL, dlatego skorzystano z danych zagranicznych odnalezionych w ramach przeszukania niesystematycznego. W rejestrze Orphanet (stan na styczeń 2018 roku) [18] chorobowość w Europie określono na 48 / 100 tys. osób. Podobnie w publikacji Panovska 2010 [31], która prezentuje dane z rejestru czeskiego, również raportowano współczynnik chorobowości wynoszący 48 / 100 tys. Rejestr skandynawski NORDCAN [32] przedstawia współczynniki chorobowości dla Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii i Szwecji, które wynoszą odpowiednio 64, 35, 38, 43 oraz 47 / 100 tys. osób. Dodatkowo wyznaczono średnią z wszystkich odnalezionych danych (Tabela 21). Odszukane wartości chorobowości zestawiono z danymi dotyczącymi liczebności populacji Polski i wykorzystano do oszacowania liczby chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (Tabela 22).

Do obliczeń wykorzystano liczebność populacji Polski z dnia 30. czerwca 2017 roku [14], która jest najbardziej aktualną liczbą ludności opublikowaną przez Główny Urząd Statystyczny. W związku z tym, że prognozy prezentowane przez GUS [33] wskazują na trend malejący w liczebności populacji Polski, założenie to jest konserwatywne.

Tabela 21.
Zestawienie bazowych danych epidemiologicznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja w roku 2017	38 422 346	GUS 2017 [14]
Europejski współczynnik chorobowości	48 / 100 tys.	Orphanet 2018 [18]
Czeski współczynnik chorobowości	48 / 100 tys.	Panovska 2010 [31]
Duński współczynnik chorobowości	64,3 / 100 tys.	
Finlandzki współczynnik chorobowości	34,6 / 100 tys.	
Islandzki współczynnik chorobowości	37,9 / 100 tys.	Rejestr skandynawski NORDCAN 2015 [32]
Norweski współczynnik chorobowości	43,3 / 100 tys.	
Szwedzki współczynnik chorobowości	46,6 / 100 tys.	
Średnia wartość współczynnika chorobowości	46,1 / 100 tys.	Orphanet 2018, Panovska 2010, NORDCAN 2015

Tabela 22.
Oszacowanie populacji pacjentów z CLL w Polsce na podstawie danych epidemiologicznych.

Uwzględnione dane epidemiologiczne	Współczynnik chorobowości	Liczba chorych na CLL w Polsce	Źródło
Dane europejskie	48 / 100 tys.	18 443	Orphanet 2018, GUS 2017
Dane czeskie	48 / 100 tys.	18 443	Panovska 2010, GUS 2017
Dane duńskie	64,3 / 100 tys.	24 706	
Dane fińskie	34,6 / 100 tys.	13 294	
Dane islandzkie	37,9 / 100 tys.	14 562	NORDCAN 2015, GUS 2017
Dane norweskie	43,3 / 100 tys.	16 637	
Dane szwedzkie	46,6 / 100 tys.	17 905	
Średnia	46,1 / 100 tys.	17 713	Orphanet 2018, Panovska 2010, NORDCAN 2015, GUS 2017

2.5.2. Liczba leczonych pacjentów z CLL

Nie u wszystkich pacjentów leczenie zostaje wdrożone natychmiast po postawieniu diagnozy. Część pacjentów z rozpoznaniem CLL nigdy nie będzie wymagać rozpoczęcia leczenia, a u części konieczność ta pojawi się dopiero w przyszłości. Dlatego dokonano oszacowania liczby pacjentów z CLL kwalifikujących się do terapii.

2.5.2.1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dot. ibrutinibu

W analizie weryfikacyjnej dot. ibrutinibu [16] raportowano liczbę pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia), zgodnie z danymi NFZ. Liczba ta wynosiła 3 251 pacjentów

w 2012 roku, 3 258 w roku 2013, 3 382 w roku 2014 i 3 342 w roku 2015 pacjentów (Tabela 23). Dane te wskazują na znikomy roczny wzrost liczby leczonych pacjentów z CLL (0,95%), w związku z czym w analizie przyjęto, że liczba leczonych pacjentów z CLL jest stała i wynosi 3 308 (średnia z wartości raportowanych przez NFZ dla lat 2012–2015). Podejście takie jest zgodne z opinią AOTMiT przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dot. ibrutynibu [16].

Wyznaczona powyżej liczba obejmuje pacjentów z CLL wskazaną jako rozpoznanie główne lub współistniejące. Oszacowanie pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia można zatem uznać za maksymalne.

Tabela 23.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016

Parametr	2012	2013	2014	2015	Średnia
Liczba leczonych pacjentów	3 251	3 258	3 382	3 342	3 308

2.5.2.2. Liczba leczonych chorych na podstawie wykazu substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL i liczby przypisanych im numerów PESEL z raportu AOTMiT dot. dazatynibu

Liczbę pacjentów z CLL leczonych w Polsce oszacowano także na podstawie danych z NFZ przedstawionych w formie wykazu świadczeń w przewlekłej białaczce limfocytowej stosowanych w ramach chemioterapii i chemioterapii niestandardowej w latach 2011-2013 z raportu AOTMiT dot. dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej nr AOTM-OT-431-5/2014 [29]. Zestawienie to zawiera listę substancji czynnych stosowanych w schematach leczenia CLL lub w monoterapii oraz przyporządkowane im liczby numerów PESEL (z wykluczeniem kortykosteroidów oraz substancji stosowanych w leczeniu uzupełniającym i leczeniu działań niepożądanych).

W poniższych tabelach zebrano dane na temat substancji czynnych, liczby przypisanych im numerów PESEL oraz wyznaczonego procentowego udziału danej substancji w leczeniu CLL w danym roku (Tabela 24, Tabela 25). W analizie pominięte zostały dane z roku 2012, w którym nastąpiła zmiana procedury rejestracji liczby pacjentów korzystających z ww. świadczeń, co mogło negatywnie wpłynąć na wiarygodność danych z tego okresu. Na podstawie danych z roku 2011 i 2013 wyznaczono wartość średnią, która wynosi 2 069 (Tabela 26).

Tabela 24.

Zestawienie liczby numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w ramach chemioterapii i chemioterapii niestandardowej w roku 2011 (na podstawie danych NFZ)

Substancja czynna	Chemioterapia	Chemioterapia niestandardowa	Łącznie	Udział procentowy
Cyclophosphamidum	624	-	624	28,74%
Fludarabinum	450	-	450	20,73%

Substancja czynna	Chemioterapia	Chemioterapia niestandardowa	Łącznie	Udział procentowy
Rituxumabum	315	3	318	14,65%
Vincristinum	290	-	290	13,36%
Bendamustinum	-	123	123	5,67%
Doxorubicinum	108	-	108	4,97%
Chlorambucilum	52	-	52	2,40%
Vinblastinum	51	-	51	2,35%
Cladribinum	46	-	46	2,12%
Alemtuzumab	-	26	26	1,20%
Cytarabinum	19	-	19	0,88%
Methotrexatum	15	-	15	0,69%
Epirubicinum	9	-	9	0,41%
Asparaginasum	6	-	6	0,28%
Etoposidum	5	-	5	0,23%
Bleomycinum	3	-	3	0,14%
Cisplatinum	3	-	3	0,14%
Daunorubicinum	3	-	3	0,14%
Mitoxantronum	3	-	3	0,14%
Ofatumumab	-	3	3	0,14%
Carboplatinum	2	-	2	0,09%
Cytarabinum Depocyte	2	-	2	0,09%
Ifosfamidum	2	-	2	0,09%
Mercaptopurinum	2	-	2	0,09%
Gemcitabinum	-	1	1	0,05%
Interferonum alfa-2b	1	-	1	0,05%
Pegasparagasum	1	-	1	0,05%
Romiplostimum	-	1	1	0,05%
Tioguaninum	1	-	1	0,05%
Vindesinum	1	-	1	0,05%
			2171	100%

Tabela 25.

Zestawienie liczby numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w ramach chemioterapii i chemioterapii niestandardowej w roku 2013 (na podstawie danych NFZ)

Substancja czynna	Chemioterapia	Chemioterapia niestandardowa	Łącznie	Udział procentowy
Cyclophosphamidum	509	-	509	25,88%
Rituxumabum	415	8	423	21,50%

Substancja czynna	Chemioterapia	Chemioterapia niestandardowa	Łącznie	Udział procentowy
Fludarabinum	289	-	289	14,69%
Vincristinum	247	-	247	12,56%
Bendamustinum	75	145	220	11,18%
Doxorubicinum	58	1	59	3,00%
Cladribinum	59	-	59	3,00%
Chlorambucilum	55	-	55	2,80%
Vinblastinum	26	-	26	1,32%
Cytarabinum	12	-	12	0,61%
Epirubicinum	9	-	9	0,46%
Etoposidum	7	-	7	0,36%
Alemtuzumab	-	6	6	0,31%
Cisplatinum	6	-	6	0,31%
Methotrexatum	5	-	5	0,25%
Cytarabinum Depocyte	4	-	4	0,20%
Imatinibum	3	1	4	0,20%
Bleomycinum	3	-	3	0,15%
Lenalidomide	-	3	3	0,15%
Mercaptopurinum	3	-	3	0,15%
Hydroxycarbamidum	3	-	3	0,15%
Carboplatinum	3	-	3	0,15%
Dacarbazineum	2	-	2	0,10%
Ifosfamidum	2	-	2	0,10%
Asparaginasum	1	-	1	0,05%
Gemcitabinum	-	1	1	0,05%
Pegasparagasum	1	-	1	0,05%
Romiplostimum	-	1	1	0,05%
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	1	-	1	0,05%
Tamoxifenum	1	-	1	0,05%
Dazatynib	-	1	1	0,05%
Doxorubicinum lipsomanum	-	1	1	0,05%
Suma			1 967	100%

Tabela 26.

Sumaryczne zestawienie liczby numerów PESEL prezentowanych w wykazie świadczeń za rok 2011 i 2013

	2011	2013	Średnia
Liczba numerów PESEL	2 171	1 967	2 069

Przy wyznaczaniu populacji pacjentów leczonych na podstawie wykazu substancji czynnych i przypisanych im numerów PESEL, uwzględniono fakt, że leczenie pacjentów z CLL odbywa się najczęściej w ramach dwu-, trzy- lub czterolekowych schematów leczenia (pomijając substancje stosowane w leczeniu pomocniczym), zatem suma numerów PESEL dla pojedynczych substancji nie jest równoznaczna liczbie leczonych pacjentów.

[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]

Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Imię i nazwisko	Wiek	Sex	Diagnoza
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5.2.3. Liczba leczonych pacjentów z CLL na podstawie danych epidemiologicznych

W celu określenia liczby leczonych pacjentów w alternatywnym oszacowaniu w oparciu o wcześniej wyznaczoną na podstawie danych epidemiologicznych liczbę chorych na CLL konieczne było określenie jaki odsetek tych pacjentów stanowią pacjenci leczeni. Dane z analizy weryfikacyjnej dot. ibrutynibu wskazują, iż odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie w Polsce, wśród pacjentów z CLL z roku na rok maleje, a w roku 2015 wynosił 20,0% (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba oraz odsetek leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2015 na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów	Liczba leczonych pacjentów	Odsetek
2012	12 656	3 251	25,7%
2013	13 581	3 258	24,0%
2014	15 742	3 382	21,5%
2015	16 704	3 342	20,0%

Alternatywne dane dotyczące odsetka pacjentów leczonych pochodzą z rejestru brytyjskiego dotyczącego leczenia oraz czynników prognostycznych dla przewlekłej białaczki limfocytowej [35] udostępnionych przez Zamawiającego. Dane dotyczące liczby leczonych pacjentów raportowane w opracowaniu ww. rejestru przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek leczonych pacjentów według danych z rejestru brytyjskiego

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów w rejestrze	1 111
Pacjenci leczeni co najmniej w I linii	312
Odsetek pacjentów leczonych	28,1%

Na podstawie chorobowości wyznaczonej na podstawie danych epidemiologicznych określono populację leczonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (Tabela 32). Przyjęto konserwatywne założenie, że odsetek leczonych pacjentów wynosi 28,1% (zgodnie z danymi z rejestru brytyjskiego).

Tabela 32.
Liczba pacjentów leczonych na podstawie danych epidemiologicznych

		Liczba pacjentów leczonych
Dane epidemiologiczne dot. chorobowości	Rejestr europejski	5 179
	Rejestr czeski	5 179
	Rejestr skandynawski	Dane duńskie 6 938
	Dane finlandzkie	3 733

Liczba pacjentów leczonych	
Dane islandzkie	4 089
Dane norweskie	4 672
Dane szwedzkie	5 028
Rejestr europejski, czeski, skandynawski (wartość średnia)	4 974

2.5.2.4. Podsumowanie liczebności leczonych pacjentów z CLL

Oszacowania liczby leczonych pacjentów z CLL dokonano przy zastosowaniu wielokierunkowego podejścia uzyskując trzy warianty liczebności:

- na podstawie danych z NFZ o liczbie pacjentów leczonych w Polsce w latach 2012-2015,
- w oparciu o wykaz świadczeń stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce w latach 2011 i 2013, prezentujący zestawienie wykorzystywanych substancji czynnych i liczby przypisanych im numerów PESEL (dane NFZ),
- zgodnie z danymi epidemiologicznymi odnalezionymi w rejestrze europejskim, czeskim i skandynawskim.

Ze względu na dostępność bezpośrednich danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z CLL w Polsce, dane NFZ dotyczące liczby wszystkich pacjentów z CLL w Polsce z rozdz. 2.5.1.1 nie została uwzględniona w analizie.

Zestawienie liczebności określonej w ramach ww. wariantów analizy przedstawia poniższa tabela (Tabela 33).

Tabela 33.
Liczba leczonych pacjentów na podstawie dostępnych źródeł danych

Liczba pacjentów leczonych			
Dane NFZ z analizy weryfikacyjnej AOTMiT dot. ibrutynibu	3 308		
Dane NFZ z raportu AOTMiT dot. dazatynibu	1 098		
Rejestr europejski	5 179		
Rejestr czeski	5 179		
Dane epidemiologiczne dot. chorobowości	Dane duńskie	6 938	
	Dane finlandzkie	3 733	
	Rejestr skandynawski	Dane islandzkie	4 089
	Dane norweskie	4 672	
	Dane szwedzkie	5 028	
	Rejestr europejski, czeski, skandynawski (wartość średnia)	4 974	

Analizując powyższe dane stwierdzono, że oszacowanie liczebności uzyskane na podstawie danych NFZ z raportu AOTMiT dot. dazatynibu jest zaniżone. Wydaje się, że dane zebrane z wykazu świadczeń stosowanych w leczeniu CLL są niekompletne – według danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dot. ibrutynibu liczba leczonych pacjentów z CLL utrzymuje się na średnim poziomie 3 308 pacjentów, [REDACTED]. Z tego powodu oszacowanie na podstawie danych NFZ z raportu AOTMiT dot. dazatynibu nie zostało uwzględnione w dalszych obliczeniach.

W związku z powyższym jako wariant podstawowy w niniejszej analizie przyjęto oszacowanie na podstawie danych NFZ z analizy weryfikacyjnej dot. ibrutynibu. Liczba pacjentów leczonych oszacowana w tym wariantcie wydaje się być najbardziej wiarygodna, ponieważ została określona na podstawie bezpośrednich danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z CLL w Polsce.

Do dalszych kroków oszacowania populacji docelowej uwzględniono również liczebność populacji leczonych pacjentów z CLL, wyznaczoną na podstawie danych epidemiologicznych zgodnie ze średnią chorobowością na podstawie rejestru europejskiego, czeskiego i skandynawskiego oraz odsetka pacjentów leczonych z rejestru brytyjskiego (4 974). Oszacowanie to stanowi wariant maksymalny liczebności populacji leczonych pacjentów z CLL w Polsce.

W celu określenia liczebności populacji leczonych pacjentów z CLL w wariantcie minimalnym, wyznaczono procentowy wzrost pomiędzy wariantem podstawowym a maksymalnym (50%), a następnie o taki sam odsetek pomniejszono liczebność pacjentów w wariantcie podstawowym. Ostatecznie liczebność populacji leczonych pacjentów z CLL wynosi 3 308 w wariantcie podstawowym analizy, 1 642 w wariantcie minimalnym oraz 4 974 w wariantcie maksymalnym (Tabela 34).

Tabela 34.
Liczebność populacji leczonych pacjentów z CLL w Polsce - warianty przyjęte w analizie

	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczebność populacji leczonych pacjentów z CLL w Polsce	3 308	1 642	4 974

2.5.3. Liczba pacjentów w programie NPP

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP (*Named Patient Program*) umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*). Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015.

Zamawiający zadeklarował finansowanie terapii pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu NPP do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Dlatego do wyznaczenia liczebności populacji docelowej wykorzystano również dane o liczebności pacjentów

leczonych w ramach programu NPP, w celu odjęcia liczby pacjentów leczonych w ramach tego programu od wyznaczonej liczebności populacji.

Zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego, do programu NPP, w okresie czerwiec 2014 – marzec 2015 włączono łącznie [REDACTED] pacjentów z CLL i MCL (Tabela 35).

Zamawiający udostępnił ponadto liczbę pacjentów włączonych do programu NPP w kolejnych miesiącach 2014 roku oraz w styczniu 2015 (Tabela 36) [36]. Dane te stanowią łączną liczbę pacjentów włączanych z CLL i MCL, bez rozróżnienia na poszczególne populacje. Otrzymane dane nie uwzględniają liczby pacjentów włączonych do programu NPP w miesiącach luty 2015 oraz marzec 2015.

Tabela 35.
Całkowita liczba pacjentów z CLL i MCL włączonych do programu NPP w okresie czerwiec 2014 – marzec 2015

Parametr	Wartość
Całkowita liczba pacjentów z CLL i MCL włączonych do programu NPP w okresie czerwiec 2014 – marzec 2015	[REDACTED]

Tabela 36.
Liczba chorych włączonych do programu NPP w okresie czerwiec 2014 – styczeń 2015

Rok	2014							2015	
	Miesiąc	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień	Styczeń
Liczba chorych włączonych do programu (CLL i MCL łącznie)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego [36], [REDACTED] pacjentów w programie NPP to pacjenci z CLL (Tabela 37).

Tabela 37.
Rozkład pacjentów w programie NPP ze względu na wskazanie

Wskazanie	Liczba chorych w programie NPP (brak podanego przedziału czasowego)	Odsetek
CLL	[REDACTED]	[REDACTED]
MCL	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 38).

Tabela 38.
Liczbę chorych z CLL włączonych do programu NPP w kolejnych miesiącach 2014 roku

	Rok 2014						
	Czerwiec	Lipiec	Sierpień	Wrzesień	Październik	Listopad	Grudzień
Liczba chorych włączonych do programu (CLL i MCL łącznie)	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z CLL				■			
Liczba chorych z CLL włączonych do programu	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

(Tabela 39).

Tabela 39.
Liczba chorych z CLL włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach 2014 roku

Rok	2014													Suma	
	Cykl (28 dni)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
Przeskalowana liczba pacjentów z CLL włączonych do NPP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted text block]

Tabela 40.
Całkowita liczba pacjentów włączonych do programu NPP z rozpoznaniem CLL

Parametr	Wartość
Całkowita liczba pacjentów włączonych do programu NPP (CLL i MCL łącznie) w okresie czerwiec 2014 – marzec 2015	■
Odsetek pacjentów z CLL w programie	■
Całkowita liczba pacjentów włączonych do programu NPP z rozpoznaniem CLL w okresie czerwiec 2014 – marzec 2015	■

[Redacted text block]

Tabela 41.
Liczba chorych z CLL spełniających założenia populacji docelowej włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach

Rok	2014								2015	Suma	
	Cykl (28 dni)	6	7	8	9	10	11	12	13		1
Przeskalowana liczba pacjentów z CLL włączanych do NPP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

(Tabela 42).

Tabela 42.
Liczba pacjentów leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku

Wskazanie	Liczba pacjentów leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku
CLL	■
MCL	■
Łącznie	■

Do powyższych wartości (Tabela 41, Tabela 42) w rozdziałach 2.5.5.5 i 2.5.6.5 zostaną zastosowane odsetki określające kwalifikację do proponowanego programu lekowego w celu wyznaczenia liczebności pacjentów w programie NPP spełniających kryteria populacji docelowej analizy.

2.5.4. Liczba dorosłych pacjentów z CLL

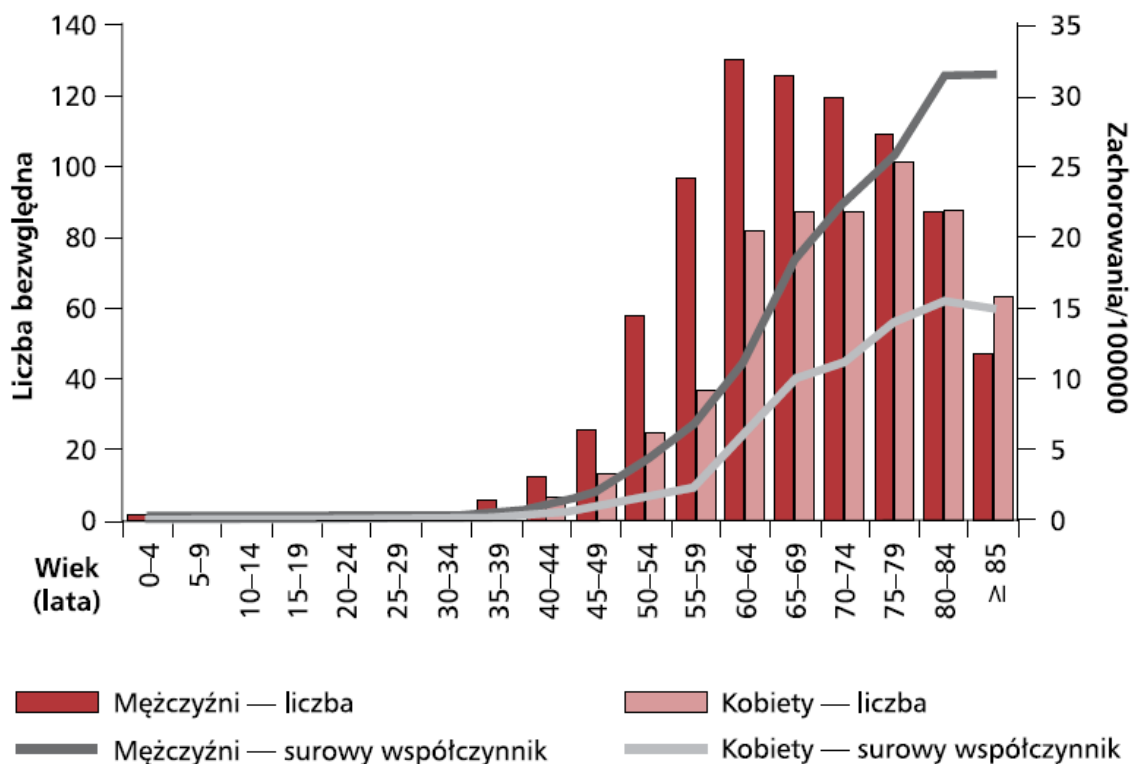
Ze względu na brak danych dotyczących rozkładu wieku wśród pacjentów leczonych z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce, w analizie przyjęto, że odsetek dorosłych wśród tych pacjentów będzie taki, jak wśród nowozdiagnozowanych pacjentów z CLL zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów.

Raporty na stronie internetowej Krajowego Rejestru Nowotworów [8] prezentują dane o rozkładzie wieku jedynie wśród nowozdiagnozowanych pacjentach z rozpoznaniem C.91 Białaczka limfatyczna, bez wyszczególnienia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (C.91.1). W ramach przeprowadzonego przeszkowania (rozd. A.1) odnaleziono publikację Didkowska 2016 [21] prezentującą bardziej szczegółowe dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011–2013 (Wykres 1). Zgodnie z tymi danymi zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową

praktycznie nie występuje u osób poniżej 35. roku życia. Na tej podstawie w analizie przyjęto, że pacjenci dorośli stanowią 100% pacjentów leczonych z CLL w Polsce.

Wykres 1.

Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011–2013 według Krajowego Rejestru Nowotworów



Źródło: Didkowska 2016 [21]

Na podstawie danych o liczbie pacjentów leczonych z CLL w Polsce z rozdz. 2.5.2 oraz powyższego odsetka pacjentów dorosłych oszacowano liczebność populacji dorosłych pacjentów z leczoną CLL w Polsce (Tabela 43).

Tabela 43.
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce

Parametr	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczba pacjentów leczonych z CLL w Polsce	3 308	1 642	4 974
Odsetek dorosłych pacjentów z CLL		100%	
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL	3 308	1 642	4 974

W dalszych rozdziałach przedstawiono sposób dalszego szacowania liczebności pacjentów w dwóch subpopulacjach:

- dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1, rozdz. 2.5.5),
- dorośli pacjenci z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 2, rozdz. 2.5.6).

2.5.5. Populacja 1

Pierwszą subpopulację rozważanej populacji docelowej niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1).

Oszacowanie przeprowadzono w następujący sposób:

- Oszacowano liczbę pacjentów leczonych w I linii leczenia w 2018 roku.
- Wyznaczono liczbę pacjentów leczonych w oparciu o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną.
- Oszacowano liczbę pacjentów, u których wystąpi szybki nawrót (do 24 miesięcy) na zastosowane leczenie.
- Założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpi szybki nawrót będą kwalifikować się do II linii leczenia w ramach populacji docelowej w I roku.
- Do wyznaczonej liczby pacjentów zastosowano odsetek określający częstość występowania delecji 17p i/lub mutacji TP53 w II linii leczenia oraz odsetek pacjentów zdiagnozowanych.
- Od liczby pacjentów z szybkim nawrotem po zastosowanej terapii opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną odjęto liczbę pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53.
- Od wyznaczonej liczby pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 odjęto liczbę pacjentów leczonych w ramach programu NPP spełniających kryteria Populacji 1 (rozdz. 2.5.7).

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w I linii CIT opartą o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną będą kwalifikować się do populacji docelowej, jeżeli wystąpi u nich nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Ze względu na dopuszczalny okres 2 lat na wystąpienia nawrotu, może on nastąpić zarówno w tym samym roku, jak i w dwóch kolejnych latach kalendarzowych, w zależności od miesiąca rozpoczęcia I linii leczenia. Brak jest jednak danych

o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów kwalifikujących się do II linii w ramach Populacji 1 na poszczególne lata po rozpoczęciu I linii leczenia. Dlatego w analizie dla uproszczenia obliczeń założono, że pacjenci, którzy rozpoczęli w I linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 i zgodnie z odsetkami przyjętymi w tabelach powyżej nastąpi u nich nawrót do 24 miesięcy, doświadczają tego nawrotu na tyle wcześnie, że będą kwalifikować się do II linii leczenia w ramach populacji docelowej już w następnym roku kalendarzowym od momentu rozpoczęcia I linii. Założenie takie prowadzi z jednej strony do zawyżenia liczebności pacjentów w Populacji 1. Z drugiej strony w oszacowaniach przeprowadzonych w ten sposób nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w latach 2016-2017, a u których nawrót wystąpił w 2018 roku i w związku z tym mogliby rozpocząć leczenie w II linii w 2019 roku. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że liczba leczonych pacjentów z CLL jest stała (por. rozdz. 2.5.2.1), prawdopodobieństwo niedoszacowania populacji docelowej jest zatem zrównoważone przez ryzyko przeszacowania.

2.5.5.1. Liczba pacjentów z CLL leczonych w I linii

W pierwszym kroku oszacowań liczebności populacji docelowej w Populacji 1 wyznaczono liczbę pacjentów z CLL leczonych w I linii.

Odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia wyznaczono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 44).

Tabela 44.
Odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia – [REDACTED]

[REDACTED]	Obecnie stosowana linia leczenia	
	I	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie powyższych danych zastosowanych do liczby dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce z rozdziału 2.5.4, określono liczbę pacjentów leczonych w I linii w Polsce (Tabela 45).

Tabela 45.
Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia

Parametr	Linia leczenia
	I
Wariant podstawowy	
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce	3 308
Odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia	■
Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia	■
Wariant minimalny	
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce	1 642
Odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia	■
Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia	■
Wariant maksymalny	
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce	4 974
Odsetek pacjentów stosujących I linię leczenia	■
Liczba pacjentów stosujących I linię leczenia	■

2.5.5.2. Liczba pacjentów stosujących w I linii chemioimmunoterapię opartą o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną

W celu wyznaczenia liczby pacjentów stosujących w I linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 wykorzystano dane o częstości stosowania analogów puryn w skojarzeniu z anty-CD20 oraz o częstości stosowania bendamustyny w skojarzeniu z anty-CD20 ■ (Tabela 46, Tabela 47).

Tabela 46.
Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia oparta o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20 – ■

■	Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia oparta o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20
	I linia
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
Średnia	■

Tabela 47.

Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia oparta o bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 – ██████████

██████████	Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia oparta o bendamustynę w skojarzeniu z anty CD20
	I linia
████	████
████	████
████	████
████	████
████	████
████	████
Średnia	██████

Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczbę pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20 (Tabela 48) oraz liczbę pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 (Tabela 49).

Tabela 48.

Liczba pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia oparta o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20

Parametr	Linia leczenia
	I
Wariant podstawowy	
Liczba pacjentów w I linii leczenia	██████
Odsetek pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	██████
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	████
Wariant minimalny	
Liczba pacjentów w I linii leczenia	████
Odsetek pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	██████
Liczba pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	████
Wariant maksymalny	
Liczba pacjentów w I linii leczenia	██████
Odsetek pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	██████
Liczba pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	████

Tabela 49.
Liczba pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia oparta o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20

Parametr	Linia leczenia
	I
Wariant podstawowy	
Liczba pacjentów w I linii leczenia	■
Odsetek pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Wariant minimalny	
Liczba pacjentów w I linii leczenia	■
Odsetek pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Wariant maksymalny	
Liczba pacjentów w I linii leczenia	■
Odsetek pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba pacjentów stosujących w poprzedniej linii chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■

2.5.5.3. Liczba pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy

■ określenie częstości występowania szybkiego nawrotu (do 24 miesięcy) lub oporności wśród pacjentów po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20 oraz po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20 w I linii leczenia (Tabela 50, Tabela 51).

Zgodnie z definicjami oporności i nawrotu w CLL (iwCLL 2018), oporność na leczenie zawiera się w definicji szybkiego nawrotu (oporność – brak odpowiedzi lub progresja w czasie 6 miesięcy). Na potrzeby poniższych oszacowań wyodrębniono populację pacjentów z opornością, gdyż pacjenci tacy są rozważani w analizie w ramach Populacji 2 (rozdz. 2.5.6). Podejście takie pozwala to na uniknięcie dwukrotnego uwzględnienia tych samych pacjentów w obliczeniach.

Tabela 50.
Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20 w danej linii leczenia – ■

■	Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20
	I linia
■	■
■	■

[REDACTED]	Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	
	I linia	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 51.

Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20 w danej linii leczenia – [REDACTED]

[REDACTED]	Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	
	I linia	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] (Tabela 52).

Tabela 52.

Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii – [REDACTED]

[REDACTED]	Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii	
	I linia	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Założono, że częstość występowania oporności na każdy rodzaj CIT jest stała. Od wyznaczonych [] [] odsetków pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 odjęto odsetek pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię. W ten sposób wyznaczono odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy wśród pacjentów po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20 oraz po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 w I linii leczenia (Tabela 53).

Tabela 53.
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną w I linii leczenia

Parametr	Wartość	
	Analogi puryn	BEND
Odsetek pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn / bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 w I linii leczenia	[]	[]
Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w I linii leczenia	[]	[]
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn / bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 w I linii leczenia	[]	[]

Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczbę dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20 oraz liczbę dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 (Tabela 54, Tabela 55).

Tabela 54.
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20

Parametr	Linia leczenia
	I
Wariant podstawowy	
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	[]
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	[]
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	[]
Wariant minimalny	
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	[]
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty-CD20	[]
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi	[]

Parametr	Linia leczenia
	I
puryn w skojarzeniu z anti-CD20	
Wariant maksymalny	
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	■
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	■

Tabela 55.

Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20

Parametr	Linia leczenia
	I
Wariant podstawowy	
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Wariant minimalny	
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Wariant maksymalny	
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię opartą o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■

Przyjęto, że pacjenci wyznaczeni powyżej będą kwalifikować się do II linii leczenia w roku następnym (Tabela 56).

Tabela 56.

Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20

Parametr	Linia leczenia
	II
Wariant podstawowy	
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anti-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	■
Wariant minimalny	
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anti-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	■
Wariant maksymalny	
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20	■
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anti-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	■

2.5.5.4. Odsetek pacjentów, u których występuje delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53

Od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” [10]. Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53. Pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20 spełniający kryteria kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego zostaną wyłączeni z populacji docelowej niniejszej analizy.

W celu wyznaczenia liczby chorych z uprzednio leczoną CLL z szybkim nawrotem, u których występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53 sprawdzono badania odnalezione w przeprowadzonym przeszukaniu epidemiologicznym poprzez Pubmed [26] oraz w zasobach GBL [27] (rozd. A.1). Nie odnaleziono polskich badań raportujących częstość występowania delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 wśród pacjentów z CLL z nawrotem do 24 miesięcy na CIT.

Odsetki pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w

skojarzeniu z anty-CD20 w poszczególnych liniach leczenia [redacted]
[redacted] przedstawiono poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.

Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 – [redacted]

[redacted]	Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20	
	II linia	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia	[redacted]	[redacted]

bd – brak danych

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

Zgodnie z polskimi badaniami odnalezionymi w ramach przeszukania literatury (por. rodz. A.1), odsetek pacjentów, u których oceniano obecność delecji 17p waha się od 33% do 100% (Tabela 58). Badania te zostały przeprowadzone jednak przed wprowadzeniem obecnie obowiązującego programu lekowego dla ibrutynibu. Ponieważ program ten ukierunkowany jest na leczenie pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, odsetek pacjentów, u których wykonuje się obecnie badania genetyczne najprawdopodobniej wzrósł.

Tabela 58.

Odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność delecji 17p

Badanie	Ośrodek	Rodzaj zmiany	Liczba pacjentów w badaniu	Pacjenci, u których oceniano obecność del./mut.	
				Liczba	%
Hus 2013 [37]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	del(17p13.1)	294	124	42%
Bojarska-Junak 2014 [38]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	del(17p13.1)	120	109	91%
Lech-Maranda 2013 [39]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	delecja 17p	292	99	34%
Lech-Maranda 2012 [40]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	delecja 17p	160	99	62%

Badanie	Ośrodek	Rodzaj zmiany	Liczba pacjentów w badaniu	Pacjenci, u których oceniano obecność del./mut.	
				Liczba	%
Wawrzyniak 2014 [41]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	delecja 17p	38	38	100%
Hus 2014 [42]	10 Klinik Hematologii w Polsce	delecja 17p	76	49	64%
Jamroziak 2009 [43]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	delecja 17p13.1	252	84	33%
Bojarska-Junak 2012 [44]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	del(17p13.1)	150	52	35%
Kotkowska 2010 [45]	Klinika Hematologii UM w Łodzi	del(17)(p13) Badanie metodą FISH	45	45	100%
		del(17)(p13) Badanie metodą CC	45	41	91%
Dziaczkowska-Suszek 2013 [46]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach	del(17p)	46	46	100%
Dzietczenia 2011 [47]	Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu	delecja 17p	16	16	100%
Giannopoulos 2008 [48]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	del17p13	41	41	100%
Rusak 2015 [49]	Klinika Hematologii UM w Białymstoku	delecja 17p13	56	56	100%
Skórka 2014 [50]	Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	del 17p13,+12q13	15	13	87%

[Redacted text block]

(Tabela 59).

Tabela 59.

Odsetek pacjentów z CLL, u których wykonywane są badania genetyczne umożliwiające diagnozę obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 – [Redacted]

Odsetek pacjentów z CLL, u których będzie wykonywane badania genetyczne umożliwiające diagnozę obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 [Redacted], w związku z wprowadzeniem 1. września 2017 roku programu lekowego dla ibrutynibu w populacji pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odsetek pacjentów z CLL, u których będzie wykonywane badania genetyczne umożliwiające diagnozę obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 [REDACTED], w związku z wprowadzeniem 1. września 2017 roku programu lekowego dla ibrutynibu w populacji pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]

Na podstawie liczebności populacji pacjentów z CLL będących w II linii z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu w I linii CIT opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną (Tabela 56) oraz [REDACTED] dotyczących delecji 17p i/lub mutacji TP53 (Tabela 57, Tabela 59), wyznaczono liczbę pacjentów bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem po zastosowaniu CIT o opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną (Tabela 60).

Tabela 60.
Oszacowanie liczebności Populacji 1

Parametr	Wartość
Wariant podstawowy	
Liczba pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji z szybkim nawrotem	[REDACTED]
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1)	[REDACTED]
Wariant minimalny	
Liczba pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji z szybkim nawrotem	[REDACTED]
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1)	[REDACTED]

Parametr	Wartość
Wariant maksymalny	
Liczba pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną	■
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji z szybkim nawrotem	■■■■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■■■■
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1)	■

2.5.5.5. Liczba pacjentów w programie NPP

W celu wyznaczenia liczby pacjentów włączonych do programu NPP spełniających kryteria Populacji 1, wyznaczono, jaki odsetek liczebności populacji pacjentów leczonych w co najmniej II linii leczenia stanowią pacjenci w Populacji 1 (Tabela 61).

Tabela 61.
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 1 wśród pacjentów w co najmniej II linii leczenia CLL

	II	III	≥IV	Razem
Liczba pacjentów w co najmniej II linii leczenia	■	■	■	■■■
Liczba pacjentów w populacji 1				■
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 1 wśród pacjentów w co najmniej II linii leczenia CLL				■■■■

Powyższy odsetek zastosowano do wyznaczonej w rozdziale 2.5.3 liczby pacjentów z CLL włączonych do NPP w poszczególnych cyklach 2014 i 2015 roku oraz do liczby pacjentów z CLL leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku (Tabela 62, Tabela 63).

Tabela 62.
Liczba chorych włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach spełniających kryteria Populacji 1

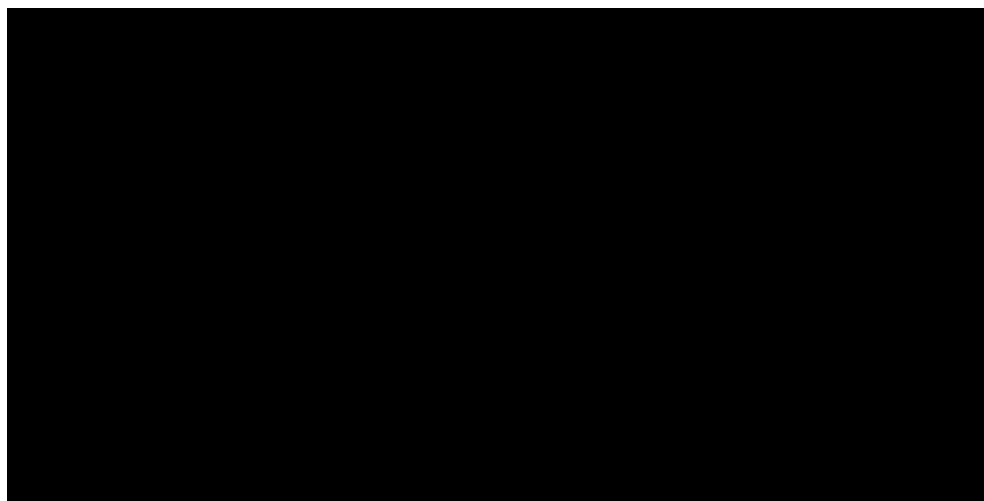
Rok	2014									2015	Suma
	Cykl (28 dni)	6	7	8	9	10	11	12	13	1	
Liczba pacjentów z CLL włączonych do NPP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 1							■■■				
Liczba chorych włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach spełniających kryteria Populacji 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 63.
Liczba pacjentów leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku spełniających założenia Populacji 1

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku	■
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 1	■
Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku spełniających kryteria Populacji 1	■

W celu wyznaczenia liczby leczonych pacjentów w programie NPP w kolejnych cyklach horyzontu analizy, do liczby włączanych pacjentów do programu NPP (Tabela 41) zastosowano krzywą czasu trwania terapii ibrutynibem zgodną z analizą ekonomiczną [51] (Wykres 2).

Wykres 2.
Czas trwania terapii ibrutynibem



Wyznaczoną na podstawie powyższych danych całkowitą liczbę leczonych w każdym roku zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 1

Parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 1	■	■	■	■	■	■	■

Uzyskane dane są spójne z danymi Zamawiającego o liczbie pacjentów spełniających założenia populacji docelowej wynoszącej ■ w III kwartale 2016 (Tabela 63).

2.5.5.6. Podsumowanie

Ostatecznie, liczbę obejmującą dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 wyznaczono [REDACTED] (Tabela 82).

Tabela 65.
Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 1

	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Całkowita liczba pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 1	■	■	■

Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji [REDACTED] (Tabela 66).

Tabela 66.
Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 1 w horyzoncie czasowym analizy

Parametr	I rok	II rok
Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 1	■	■

Ostateczne oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5.7.

2.5.6. Populacja 2

Drugą subpopulację rozważanej populacji docelowej niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 2).

Oszacowanie przeprowadzono w następujący sposób:

- Oszacowano liczbę pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia w 2018 roku.
- Wyznaczono liczbę pacjentów leczonych chemioimmunoterapią w poszczególnych liniach.
- Oszacowano liczbę pacjentów, u których wystąpi oporność na zastosowane leczenie.
- Założono, że wszyscy pacjenci, u których wystąpi oporność będą kwalifikować się do kolejnej linii leczenia w ramach populacji docelowej w I roku.
- Do wyznaczonej liczby pacjentów zastosowano odsetek określający częstość występowania delecji 17p i/lub mutacji TP53 oraz odsetek pacjentów zdiagnozowanych.

- Od liczby pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii odjęto liczbę pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53.
- Od wyznaczonej liczby pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 odjęto liczbę pacjentów leczonych w ramach programu NPP spełniających kryteria Populacji 2 (rozdz. 2.5.7).

2.5.6.1. Liczba pacjentów z CLL leczonych w poszczególnych liniach leczenia

W pierwszym kroku oszacowań liczebności populacji docelowej w Populacji 2 wyznaczono liczbę pacjentów z CLL będących w poszczególnych liniach leczenia w Polsce.

Odsetek pacjentów stosujących daną linię leczenia wyznaczono [redacted] [redacted] rozkłady linii leczenia wśród pacjentów z CLL obecnie leczonych w ich ośrodkach (Tabela 67).

Tabela 67.
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia – [redacted]

[redacted]	Obecnie stosowana linia leczenia				
	I	II	III	IV	≥V
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie powyższych danych określono liczbę pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia w Polsce (Tabela 68).

Tabela 68.
Liczba pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia

Parametr	Linia leczenia				Razem
	I	II	III	≥IV	
Wariant podstawowy					
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce					3 308
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Linia leczenia				
	I	II	III	≥IV	Razem
Wariant minimalny					
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce			1 642		
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny					
Liczba dorosłych pacjentów leczonych z CLL w Polsce			4 974		
Odsetek pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia	■	■	■	■	■

2.5.6.2. Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię

W celu wyznaczenia liczby pacjentów stosujących w poszczególnych liniach chemioimmunoterapię wykorzystano dane o częstości stosowania CIT [REDACTED] (Tabela 69).

Tabela 69. Odsetek pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, u których stosowana jest chemioimmunoterapia- [REDACTED]

[REDACTED]	Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia			
	I linia	II linia	III linia	≥IV linia
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■

Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczbę pacjentów stosujących chemioimmunoterapię w poszczególnych liniach leczenia (Tabela 70).

Tabela 70.
Liczba pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia w poszczególnych liniach leczenia

Parametr	Linia leczenia				
	I	II	III	≥IV	Razem
Wariant podstawowy					
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów stosujących chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Wariant minimalny					
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów stosujących chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny					
Liczba pacjentów w poszczególnych liniach leczenia	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów stosujących chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów stosujących chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■

2.5.6.3. Liczba pacjentów z opornością

■ częstości występowania oporności po zastosowaniu chemioimmunoterapii w poszczególnych liniach leczenia (Tabela 71).

Tabela 71.
Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii – ■

■	Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia			
	I linia	II linia	III linia	≥IV linia
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
Średnia	■	■	■	■

Na podstawie powyższych danych wyznaczono liczbę dorosłych pacjentów z CLL z opornością po zastosowaniu CIT (Tabela 72).

Tabela 72.
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z opornością po zastosowaniu CIT

Parametr	Linia leczenia				
	I	II	III	≥IV	Razem
Wariant podstawowy					
Liczba pacjentów stosujących w danej linii chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia	■	■	■	■	■
Wariant minimalny					
Liczba pacjentów stosujących w danej linii chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny					
Liczba pacjentów stosujących w danej linii chemioimmunoterapię	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii leczenia	■	■	■	■	■

Przyjęto, że pacjenci, którzy doświadczyli oporności na CIT w danej linii leczenia w danym roku będą kwalifikować się w następnym roku do kolejnej linii leczenia standardowego w ramach populacji docelowej.

Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w poprzedniej linii leczenia przedstawiono poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Liczba dorosłych pacjentów z CLL z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii CIT

Parametr	Linia leczenia				Razem
	II	III	IV	≥V	
Wariant podstawowy					
Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w poprzedniej linii leczenia	■	■	■	■	■
Wariant minimalny					
Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w poprzedniej linii leczenia	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny					
Liczba pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w poprzedniej linii leczenia	■	■	■	■	■

2.5.6.4. Odsetek pacjentów, u których występuje delecja 17p i/lub mutacja w genie TP53

W celu wyznaczenia liczby chorych z uprzednio leczoną CLL z szybkim nawrotem, u których występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53 sprawdzono badania odnalezione w przeprowadzonym przeszukaniu epidemiologicznym poprzez Pubmed [26] oraz w zasobach Głównej Biblioteki Lekarskiej [27] (rozdz. A.1). Nie odnaleziono polskich badań raportujących częstość występowania delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 wśród pacjentów z CLL z opornością na CIT.

Odsetki pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z opornością na CIT przyjęto [REDACTED] dotyczących częstości delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 (Tabela 74) Przyjęto, że w przypadku pacjentów z opornością na inną CIT niż zawierającą analogi puryn lub bendamustynę, odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 będzie taki sam.

Tabela 74.

Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 – [REDACTED]

[REDACTED]	Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20				
	Ogółem	II linia	III linia	IV linia	≥V linia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średnia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Zgodnie z polskimi badaniami odnalezionymi w ramach przeszukania literatury (por. rozdz. A.1), odsetek pacjentów, u których oceniano obecność delecji 17p waha się od 33% do 100% (por. rozdz. 2.5.5.4, Tabela 58). Badania te zostały przeprowadzone jednak przed wprowadzeniem obecnie obowiązującego programu lekowego dla ibrutynibu. Ponieważ program ten ukierunkowany jest na leczenie pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53, odsetek pacjentów, u których wykonuje się obecnie badania genetyczne najprawdopodobniej wzrósł.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED] (por. rozdz. 2.5.5.4, Tabela 59).

Na podstawie liczebności populacji pacjentów z CLL będących w danej linii z opornością na zastosowaną w poprzedniej linii CIT (Tabela 73) oraz [REDACTED] dotyczących delecji 17p i/lub mutacji TP53 (Tabela 74), wyznaczono liczbę pacjentów bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 wśród pacjentów z opornością na CIT (Tabela 75).

Tabela 75.
Oszacowanie liczebności Populacji 2

Parametr	Linia leczenia				Razem
	II	III	IV	≥V	
Wariant podstawowy					
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji pacjentów z opornością	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53			■		
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 2)	■	■	■	■	■
Wariant minimalny					
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji pacjentów z opornością	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53			■		
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 2)	■	■	■	■	■

Parametr	Linia leczenia				
	II	III	IV	≥V	Razem
Wariant maksymalny					
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji pacjentów z opornością	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53			■		
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 2)	■	■	■	■	■

2.5.6.5. Liczba pacjentów w programie NPP

W celu wyznaczenia liczby pacjentów włączonych do programu NPP spełniających kryteria Populacji 2, wyznaczono, jaki odsetek liczebności populacji pacjentów leczonych w co najmniej II linii leczenia stanowią pacjenci z opornością na CIT (Tabela 76).

Tabela 76.
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 2 wśród pacjentów w co najmniej II linii leczenia CLL

	II	III	≥IV	Razem
Liczba pacjentów w co najmniej II linii leczenia	■	■	■	■
Liczba pacjentów w Populacji 2				■
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 2 wśród pacjentów w co najmniej II linii leczenia CLL				■

Powyższy odsetek zastosowano do wyznaczonej w rozdziale 2.5.3 liczby pacjentów z CLL włączonych do NPP w poszczególnych cyklach 2014 i 2015 roku oraz do liczby pacjentów z CLL leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku (Tabela 77, Tabela 78).

Tabela 77.
Liczba chorych włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach spełniających kryteria Populacji 2

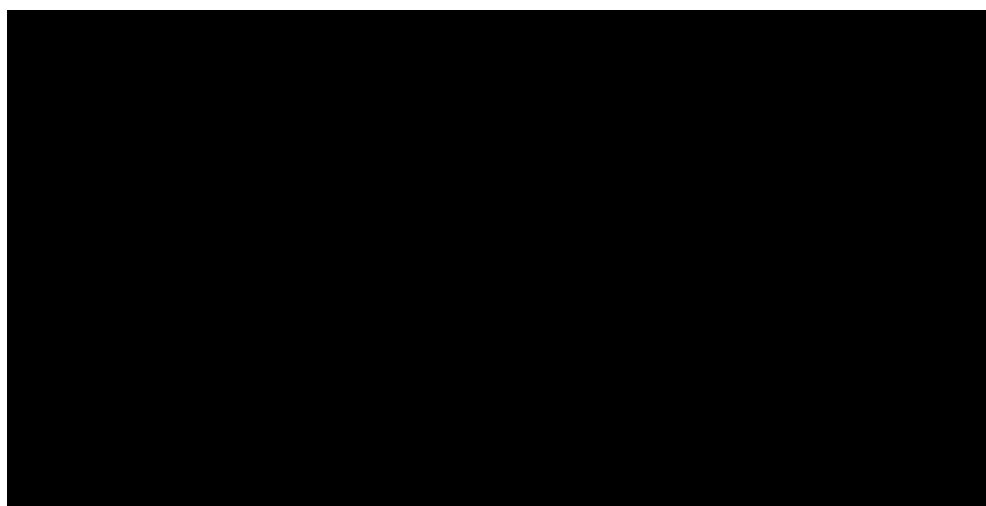
Rok	2014								2015	Suma	
	Cykl (28 dni)	6	7	8	9	10	11	12	13		1
Liczba pacjentów z CLL włączonych do NPP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 2						■	■	■	■	■	■
Liczba chorych włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach spełniających kryteria Populacji 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Tabela 78.
Liczba pacjentów leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku spełniających założenia Populacji 2

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku	■
Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 2	■
Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku spełniających kryteria Populacji 2	■

W celu wyznaczenia liczby leczonych pacjentów w programie NPP w kolejnych cyklach horyzontu analizy, do liczby włączonych pacjentów do programu NPP (Tabela 77) zastosowano krzywą czasu trwania terapii ibrutinibem zgodną z analizą ekonomiczną [51] (Wykres 3).

Wykres 3.
Czas trwania terapii ibrutinibem



Całkowitą liczbę leczonych w każdym roku zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 79).

Tabela 79.
Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2

Parametr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2	■	■	■	■	■	■	■

Uzyskane dane są spójne z danymi Zamawiającego o liczbie pacjentów spełniających założenia populacji docelowej wynoszącej ■ w III kwartale 2016 (Tabela 78).

2.5.6.6. Podsumowanie

Ostatecznie, liczbę dorosłych pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 wyznaczono na ■
 ■ (Tabela 80).

Tabela 80.
Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 2

	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Całkowita liczba pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 2	■	■	■

Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2 ■
 ■ (Tabela 81).

Tabela 81.
Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2 w horyzoncie czasowym analizy

Parametr	I rok	II rok
Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2	■	■

Ostateczne oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5.7.

2.5.7. Podsumowanie liczebności populacji docelowej

Poniżej zestawiono wyznaczone w rozdziałach 2.5.5 i 2.5.6 liczbę dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną oraz liczbę dorosłych pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii), w obu przypadkach bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Tabela 82).

Tabela 82.
Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 1 i Populacji 2

	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczba dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 (Populacja 1)	■	■	■
Liczba dorosłych pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii (niezależnie od linii) bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną del17p i/lub mutTP53 (Populacja 2)	■	■	■
Razem	■	■	■

W analizie założono, iż całkowita liczba pacjentów leczonych spełniających kryteria populacji docelowej jest stała w latach 2014–2020, co jest zgodne z danymi NFZ, które raportują stabilną liczbę leczonych pacjentów z CLL w Polsce.

W celu wyznaczenia ostatecznej liczebności populacji docelowej w analizie, od całkowitej liczby pacjentów spełniających kryteria programu lekowego odjęto liczebności pacjentów leczonych w ramach programu NPP spełniających kryteria rozważanych subpopulacji przedstawione w rozdziałach 2.5.5.5 i 2.5.6.5. Ostateczna liczebność populacji docelowej przedstawiona jest w poniższej tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.
Liczebność populacji docelowej

	Wariant podstawowy		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Bazowa liczebność populacji						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Pacjenci w programie NPP						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Populacja docelowa (bez NPP)						
Populacja 1	■	■	■	■	■	■
Populacja 2	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■

Przy prezentacji wyników stosowano zaokrąglenia do pełnych wartości, skąd mogą wynikać różnice rzędu 1 pacjenta w powyższej tabeli.

Pacjenci leczeni w ramach programu NPP zostali do niego włączeni w latach 2014-2015. Liczba pacjentów nadal leczonych w tym programie w ramach horyzontu czasowego analizy została wyznaczona na podstawie modelowania, co może być obarczone niepewnością. Z tego względu w analizie wrażliwości dodatkowo uwzględniono wariant, w którym przy szacowaniu liczebności

populacji docelowej pacjenci z programu NPP nie zostali odjęci od bazowej liczebności populacji (Tabela 84).

Tabela 84.
Alternatywna liczebność populacji docelowej – bez wykluczenia liczby pacjentów w programie NPP

	Wariant alternatywny	
	I rok	II rok
Populacja 1	■	■
Populacja 2	■	■
Suma	■	■

W analizie przyjęto, że w scenariuszu istniejącym 100% pacjentów z populacji docelowej będzie stosować terapię standardową opartą na chemioterapii. (por. rozdz. 2.9, 2.10). Przyjęto, że w każdym cyklu roku taka sama liczba pacjentów z populacji docelowej rozpocznie terapię.

Poniżej przedstawiono również liczbę pacjentów włączanych do leczenia standardowego w każdym cyklu roku horyzontu czasowego, przy założeniu 13 cykli w roku (Tabela 85).

Tabela 85.
Liczba pacjentów populacji docelowej rozpoczynających leczenie standardowe w każdym cyklu – scenariusz istniejący

		Wariant podstawowy		Wariant minimalny		Wariant maksymalny		Wariant alternatywny ^a	
		I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie standardowe w każdym cyklu	Populacja 1	■	■	■	■	■	■	■	■
	Populacja 2	■	■	■	■	■	■	■	■
	Populacja docelowa	■	■	■	■	■	■	■	■

a) bez wykluczenia liczby pacjentów leczonych w ramach NPP
Przy prezentacji wyników stosowano zaokrąglenia do pełnych wartości, skąd mogą wynikać różnice rzędu 1 pacjenta w powyższej tabeli.

W scenariuszu nowym analizy liczbę pacjentów rozpoczynających terapię ibrutynibem w ramach populacji docelowej wyznaczono zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem (por. rozdz. 2.8). Przyjęto, że rozpowszechnienie uwzględnia m.in. przeciwwskazania do terapii ibrutynibem, a w konsekwencji pacjenci z populacji docelowej, którzy nie rozpoczęli leczenia ibrutynibem w I roku refundacji, nie rozpoczną go również w II roku.

Pacjenci z populacji docelowej rozpoczynający leczenie ibrutynibem w I roku będą kontynuować terapię w II roku zgodnie z zastosowaną w analizie krzywą przerywania terapii.

Część pacjentów kwalifikujących się do Populacji 2 w I roku w scenariuszu istniejącym może ponownie zastosować chemioimmunoterapię, na którą wystąpi oporność, a w konsekwencji będą kwalifikować się oni ponownie do populacji docelowej w II roku. Przyjęto, że liczba tych pacjentów zawiera się w oszacowanej powyżej liczebności Populacji 2 w II roku (Tabela 83). W scenariuszu

nowym pacjenci tacy mogą zakwalifikować się do leczenia ibrutynibem już w I roku, będą nim leczeni na koniec I roku i będą kontynuowali terapię w II roku (przy uwzględnieniu krzywej przerywania terapii), a w rezultacie nie będą się oni ponownie kwalifikować do populacji docelowej w II roku. Do terapii ibrutynibem w II roku będą kwalifikować się zatem jedynie pacjenci nowi w ramach populacji z opornością na CIT w poprzedniej linii, niewłączeni do populacji docelowej w roku poprzednim.

W celu wyodrębnienia takich pacjentów z oszacowanej liczebności populacji docelowej, wyznaczono odsetek jaki wśród Populacji 2 stanowią pacjenci z opornością na CIT w poprzedniej linii, ale bez oporności na CIT w linii poprzedzającej. Dla uproszczenia przeprowadzono obliczenia na liczbie pacjentów bez wykluczenia pacjentów z programu NPP, ponieważ nie będą oni mieć znaczącego wpływu na wartość odsetka (Tabela 82). W pierwszej kolejności do liczby pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii w I roku zastosowano odsetki określające ponowne zastosowanie CIT zgodnie z rozdz. 2.5.6.2 oraz odsetek ponownej oporności na CIT wyznaczony zgodnie z [redacted] (Tabela 86).

Tabela 86.

Odsetek pacjentów z CLL, u których wystąpiła oporność po zastosowaniu chemioimmunoterapii, u jakiego wystąpi ponownie oporność w następnej linii leczenia w przypadku zastosowania innego schematu chemioimmunoterapii – [redacted]

[redacted]	Odsetek pacjentów z CLL, u których wystąpiła oporność po zastosowaniu chemioimmunoterapii, u jakiego wystąpi ponownie oporność w następnej linii leczenia w przypadku zastosowania innego schematu chemioimmunoterapii
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Średnia	[redacted]

Otrzymano w ten sposób liczbę pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia w II roku z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT (Tabela 87).

Tabela 87.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT

Parametr	Linia leczenia				Razem
	II	III	IV	≥V	
Liczba pacjentów z opornością po CIT w poprzedniej linii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów z opornością po CIT stosujących w kolejnej linii CIT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Linia leczenia				
	II	III	IV	≥V	Razem
Prawdopodobieństwo oporności po zastosowaniu CIT, jeśli wcześniej wystąpiła oporność na CIT			■		
Liczba pacjentów z opornością po CIT w kolejnej linii CIT	■	■	■	■	■

Po wykluczeniu spośród nich pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53 zgodnie z odsetkami z rozdz. 2.5.6.4 otrzymaną liczbę odjęto od liczby pacjentów z opornością na CIT w poprzedniej linii bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 (Tabela 88).

Tabela 88.

Liczba pacjentów z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53

Parametr	Linia leczenia				
	III	IV	V	≥VI	Razem
Liczba pacjentów z opornością po CIT w kolejnej linii CIT	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów z del17p lub mutTP53 w populacji pacjentów z opornością	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53			■		
Liczba pacjentów zdiagnozowanych z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■	■	■	■	■

Uzyskana w ten sposób liczebność pacjentów z opornością na CIT w poprzedniej linii, ale bez oporności na CIT w linii poprzedzającej stanowi ■ pacjentów kwalifikujących się do Populacji 2 (Tabela 89). Na tej podstawie założono, że w II roku w scenariuszu nowym do terapii ibrutynibem może kwalifikować się ■ spośród pacjentów populacji docelowej określonej w scenariuszu istniejącym.

Tabela 89.

Pacjenci z opornością na CIT w poprzedniej linii oraz bez oporności na CIT w linii poprzedzającej

Parametr	Linia leczenia				
	II	III	IV	≥V	Razem
Pacjenci z opornością na CIT w poprzedniej linii bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■	■	■	■	■
Liczba pacjentów z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53	■	■	■	■	■
Pacjenci z opornością na CIT w poprzedniej linii oraz bez oporności na CIT w linii poprzedzającej	■	■	■	■	■

Parametr	Linia leczenia				
	II	III	IV	≥V	Razem
Pacjenci z opornością na CIT w poprzedniej linii oraz bez oporności na CIT w linii poprzedzającej					■

Populacja 1 obejmuje tylko pacjentów po I linii leczenia, dlatego w danym roku w ramach tej subpopulacji leczenie rozpoczynać będą jedynie pacjenci nowi, niewłączeni do populacji docelowej w poprzednim roku. W scenariuszu nowym w II roku nie będzie zatem pacjentów w Populacji 1, którzy mogliby się zakwalifikować do leczenia ibrutynibem w I roku. W analizie założono zatem, że w pierwszym i drugim roku horyzontu czasowego analizy liczba pacjentów rozpoczynających terapię ibrutynibem (w Populacji 1) będzie równa liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia standardowego w scenariuszu istniejącym w ramach tej subpopulacji skorygowana o rozpowszechnienie.

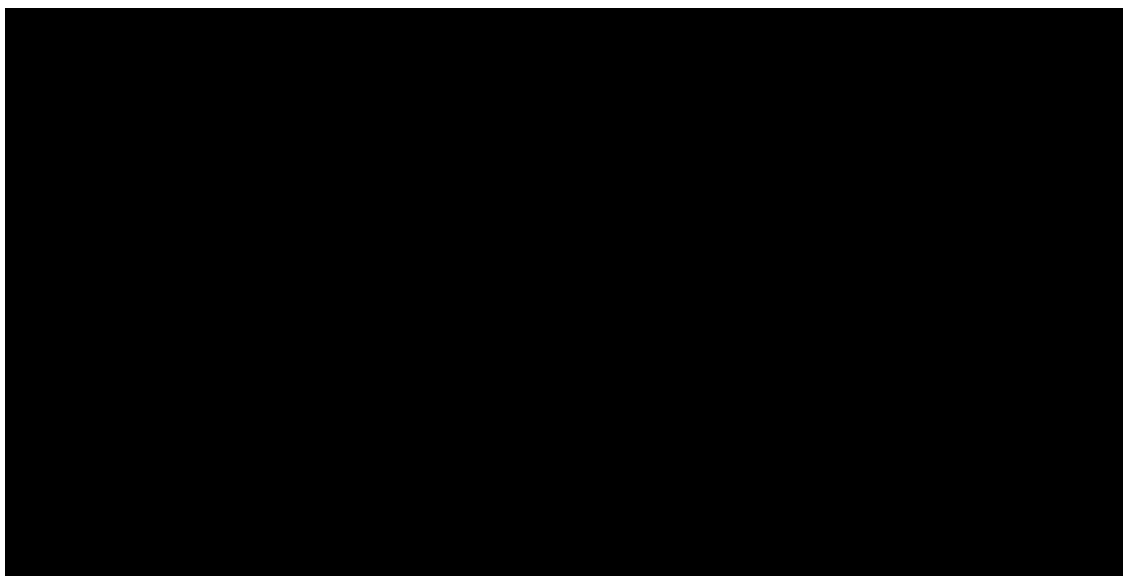
W przypadku podjęcia decyzji o refundacji ibrutynibu w populacji docelowej, liczebność pacjentów leczonych w poszczególnych cyklach zwiększy się ze względu na dłuższy czas stosowania ibrutynibu w porównaniu ze standardową terapią (por. rozdz. 2.6, 2.7). W rezultacie pacjenci będą później przerywać leczenie, a liczebność pacjentów leczonych ibrutynibem będzie kumulowana przez dłuższy okres, niż to ma miejsce w przypadku standardowej terapii.

2.6. Czas trwania terapii ibrutynibem

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego [22] terapia ibrutynibem powinna trwać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z ChPL.

Czas trwania terapii ibrutynibem został wyznaczony zgodnie z krzywą zaczerpniętą z modelu ekonomicznego [51] (Wykres 4). W każdym cyklu analizy do liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ibrutynibem został zastosowany odpowiedni odsetek pacjentów leczonych w kolejnych cyklach terapii zgodny z rozważaną krzywą. W ramach analizy podstawowej zgodnie z analizą ekonomiczną wykorzystano dane dla populacji bez delecji 17p. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywe w oparciu o wyniki dla populacji ogólnej (ITT) [51].

Wykres 4.
Czas trwania terapii ibrutynibem



2.7. Czas trwania terapii standardowej

Przebieg leczenia terapią standardową modelowany jest w analizie ekonomicznej przy użyciu następujących krzywych:

- krzywej PFS, przy uwzględnieniu, że pacjenci w stanie bez progresji mogą być leczeni maksymalnie 5 lub 6 cykli, w zależności od rozważanej terapii (linia inicjująca – rozumiana jako komparator w analizie ekonomicznej);
- krzywej określającej odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji na linii inicjującej.

2.7.1. Linia inicjująca terapii standardowej

Czas trwania terapii standardowej określono na podstawie założeń analizy ekonomicznej [51]. Średni maksymalny czas trwania terapii standardowej zaokrąglony do jedności wynosi 5 cykli trwających po 28 dni (Tabela 90). Wartość tą uwzględniono w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości uwzględniono maksymalną i minimalną wartość tego parametru – 4 i 6 cykli (Tabela 91).

Tabela 90.
Maksymalna liczba cykli leczenia terapią standardową

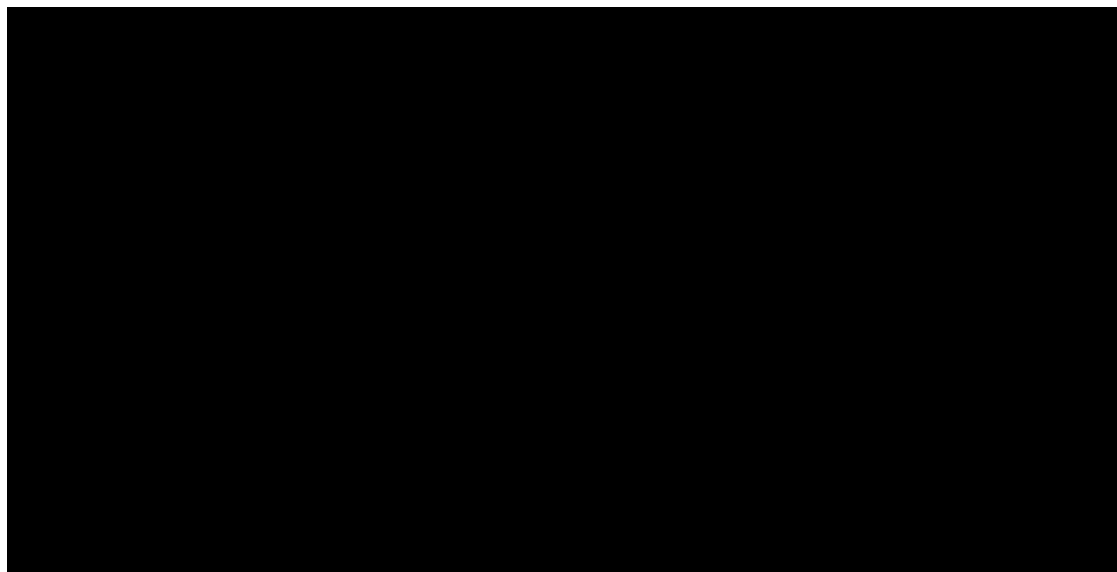
Opis	HDMP + RTX	BEND + RTX	FCR-lite	R-CD	CHL + RTX	Średnia
Odsetek pacjentów leczonych danym schematem	■	■	■	■	■	–
Maksymalna liczba cykli leczenia	5	6	6	5	6	5

Tabela 91.
Maksymalny czas terapii standardowej przyjęty w analizie - linia inicjująca

Wariant analizy	Maksymalny czas trwania terapii standardowej (cykle)
Wariant podstawowy	5
Wariant minimalny	4
Wariant maksymalny	6

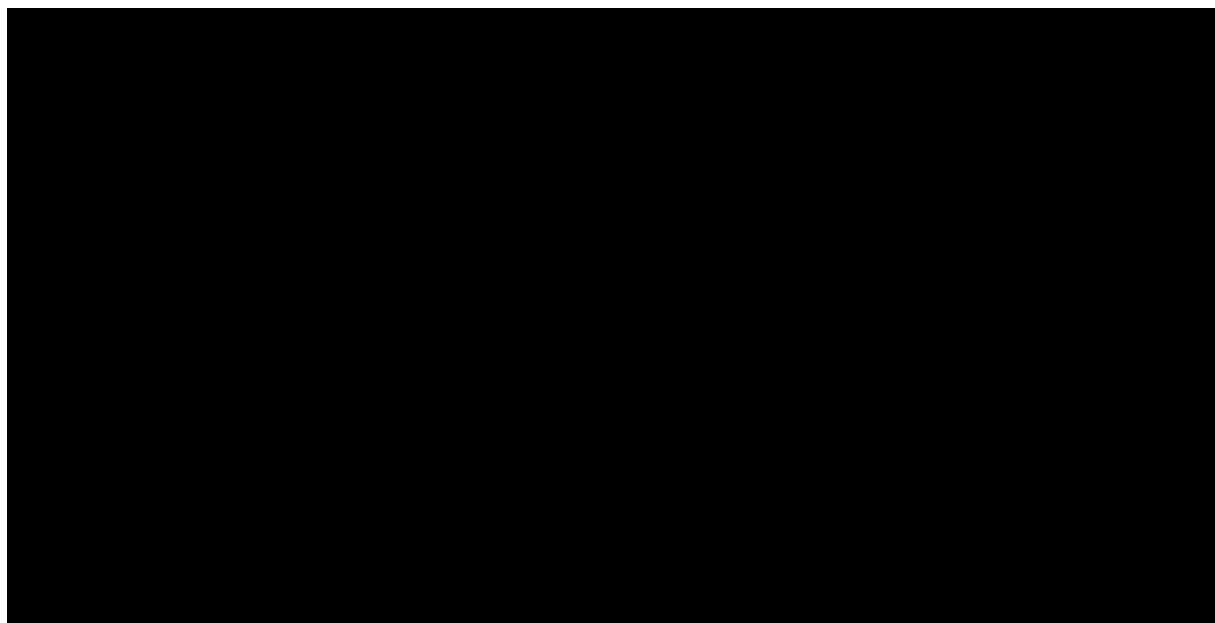
Poniżej przedstawiono krzywe czasu trwania terapii standardowej zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [51] z uwzględnieniem maksymalnego czasu trwania terapii (Wykres 5). Dane te wykorzystano w niniejszej analizie do wyznaczenia liczby pacjentów leczonych terapią standardową w poszczególnych cyklach horyzontu czasowego analizy. Warianty krzywej czasu trwania terapii są zgodne z wariantami uwzględnionymi w analizie ekonomicznej [51]. W ramach analizy podstawowej zgodnie z analizą ekonomiczną wykorzystano dane dla populacji bez delecji 17p. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono krzywe w oparciu o wyniki dla populacji ogólnej (ITT).

Wykres 5.
Czas trwania terapii standardowej



2.7.2. Kolejna linia

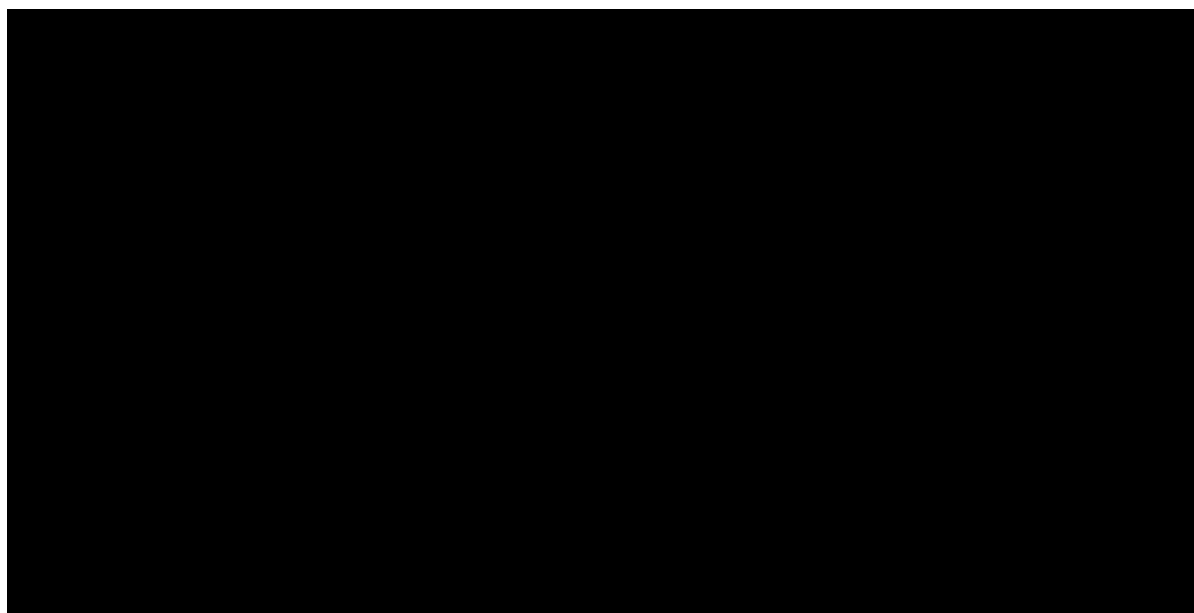
Krzywe określające odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji wyznaczone na podstawie danych PPS (przeżycie po progresji, ang. *Post-Progression Survival*) zaczerpnięto bezpośrednio z analizy ekonomicznej [51]. W analizie podstawowej zastosowano krzywe uwzględniające, że [REDACTED] pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej oraz po zakończeniu terapii ibrutynibem rozpocznie kolejną linię leczenia. W analizie wrażliwości uwzględniono wariant analizy ekonomicznej, w którym przyjęto, że [REDACTED] pacjentów po progresji stosuje kolejną linię leczenia (Wykres 6).

Wykres 6.**Krzywe określające odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji dla terapii standardowej**

Zgodnie z oszacowaniem dokonany w ramach szacowania liczebności populacji docelowej (por. rozdz. 2.5.7), [redacted] pacjentów kwalifikujących się do Populacji 2 w I roku w scenariuszu istniejącym ponownie zastosuje chemioimmunoterapię, na którą wystąpi oporność, a w konsekwencji będą kwalifikować się oni ponownie do populacji docelowej w II roku. Naliczanie takim pacjentom kolejnej linii leczenia zgodnie z PPS wiązałoby się z ryzykiem podwójnego naliczenia kosztów kolejnej linii terapii standardowej – pierwszy raz na podstawie krzywej PPS jako pacjentom wypadającym z leczenia w I roku i drugi raz w ramach kosztu ponownej terapii standardowej rozpoczynanej w ramach populacji docelowej w II roku. W analizie zrezygnowano zatem z naliczania kosztów kolejnej linii dla [redacted] pacjentów rozpoczynających leczenie standardowe w ramach Populacji 2 w każdym roku. Z kolei [redacted] pacjentów Populacji 2 w każdym roku stanowią pacjenci, którzy nie będą uwzględnieni w ramach populacji docelowej w kolejnym roku, nie zachodzi zatem ryzyko naliczania podwójnie kosztów takim pacjentom. Ostatecznie, krzywe określające odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji zastosowano u [redacted] pacjentów stosujących terapię standardową w ramach Populacji 2 w każdym roku analizy.

Populacja 1 obejmuje tylko pacjentów po I linii leczenia, dlatego w każdym roku w ramach tej subpopulacji leczenie rozpoczynać będą jedynie pacjenci nowi, niewłączeni do populacji docelowej w poprzednim roku. W ramach analizy nie ma zatem ryzyka podwójnego naliczania pacjentów w II roku. Dlatego w analizie krzywą określającą kolejną linię leczenia po niepowodzeniu inicjującej terapii standardowej zastosowano do wszystkich pacjentów rozpoczynających terapię inicjującą w ramach Populacji 1.

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe określające odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji dla ibrutynibu zaczerpnięte z analizy ekonomicznej (Wykres 7).

Wykres 7.**Krzywa określająca odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji dla ibrutynibu**

Ze względu na różnice w kosztach 1 cyklu oraz kolejnych cykli terapii standardowej (por. rozdz. 2.11.2.4), a także brak możliwości wyodrębnienia pacjentów rozpoczynających kolejną linię w danym cyklu oraz pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich cyklach na podstawie krzywych PPS, wyznaczono średni czas trwania terapii standardowej w kolejnej linii.

Średni maksymalny czas trwania terapii standardowej zaokrąglony do jedności wynosi 5 cykli trwających po 28 dni (Tabela 92).

Tabela 92.**Maksymalna liczba cykli leczenia terapią standardową w kolejnej linii**

Opis	HDMP + RTX	R-CD	CHL + RTX	Średnia
Odsetek pacjentów leczonych danym schematem	■	■	■	–
Maksymalna liczba cykli leczenia	5	5	6	5

Średni czas trwania kolejnej linii terapii standardowej wyznaczony poprzez zastosowanie maksymalnej liczby cykli do krzywej PFS dla RTX, na podstawie której w analizie ekonomicznej [51] wyznaczono krzywe PPS, wynosi 4 cykle leczenia (Tabela 93).

Tabela 93.**Średnia liczba cykli leczenia terapią standardową w kolejnej linii**

Parametr	Wartość
Maksymalna liczba cykli leczenia terapią standardową w kolejnej linii	5
Średnia liczba cykli leczenia terapią standardową w kolejnej linii	4

2.8. Rozpowszechnienie ibrutinibu w populacji docelowej

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2.9. Rozpowszechnienie terapii standardowej w populacji docelowej

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Rozkład częstości stosowania schematów terapii standardowej

Rozkład terapii stosowanych w ramach terapii standardowej w linii inicjującej zaczerpnięto bezpośrednio z analizy ekonomicznej [51] zgodnie z przyjętymi danymi dla SOC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 100).

Tabela 100.

Rozkład częstości stosowania schematów terapii standardowej – linia inicjująca

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych danym schematem
HDMP + RTX	[REDACTED]
BEND + RTX	[REDACTED]

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych danym schematem
CHL + RTX	████
FCR-lite	████
R-CD	████

Podobnie zgodnie z analizą ekonomiczną przyjęto rozkład terapii stosowanych w ramach kolejnej linii (Tabela 101).

Tabela 101.
Rozkład częstości stosowania schematów terapii standardowej – kolejna linia

Schemat leczenia	Odsetek pacjentów leczonych danym schematem
HDMP + RTX	████
CHL + RTX	████
R-CD	████

2.11. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono kosztów terapii objawowej (BSC) stosowanej u pacjentów przerywających terapię. U pacjentów leczonych terapią standardową w krótszym czasie następuje zaprzestanie leczenia i wdrożenie terapii objawowej w porównaniu z pacjentami stosującymi ibrutynib. Uwzględnienie kosztów terapii objawowej zwiększyłoby wydatki płatnika w scenariuszu istniejącym. Brak uwzględnienia tych kosztów stanowi zatem podejście konserwatywne. Należy się również spodziewać, iż wpływ uwzględnienia tej kategorii kosztów na wyniki analizy byłby niewielki.

2.11.1. Koszty programu lekowego

2.11.1.1. Koszty leku

Koszt preparatu Imbruvica oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez Producenta. Proponowana cena zbytu netto za opakowanie wynosi ██████████ (Tabela 102).

Tabela 102.
Koszt produktu leczniczego Imbruvica

Substancja czynna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Koszt tabletki
Ibrutinib	90 tabl./140 mg				

Dzienna dawka IBR została ustalona na 420 mg, zgodnie z ChPL i projektem programu lekowego. Na postawie analizy ekonomicznej w obliczeniach uwzględniono także względną intensywność dawki (RDI, *relative dose intensity*), przyjętą na podstawie badania RESONATE na poziomie 94,8%.

2.11.1.2. Koszty diagnostyki

Obecnie IBR finansowany jest w ramach programu lekowego B.92 u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej CLL z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53.

Koszty związane z diagnostyką pacjentów w proponowanym programie lekowym wyznaczono, zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej, w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 68/2018/DGL [53] (Tabela 103).

Tabela 103.
Koszt diagnostyki w programie lekowym

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Koszt świadczenia	Koszt na cykl
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)	1 379,58	1 zł	1 379,58 zł	105,76 zł

2.11.2. Koszt schematów chemioterapii

2.11.2.1. Koszt leków

Dawkowanie substancji czynnych w poszczególnych schematach leczenia oraz maksymalną liczbę cykli przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [51] (Tabela 104).

Tabela 104.
Dawkowanie substancji czynnych w schematach chemioterapii

Substancja	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli
BEND + RTX		
Bendamustyna	70 mg/m ² dożylnie w 1 i 2 dniu cyklu (28 dni)	6
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 0 dniu 1 cyklu oraz 500mg/m ² w 1 dniu każdego kolejnego cyklu	
HDMP + RTX		
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1, 8, 15 i 22 dniu każdego cyklu	5
Metyloprednizolon	1g/m ² w 1–5 dniu cyklu (28 dni)	
FCR-lite		
Fludarabina	20 mg/m ² doustnie w 1, 2 i 3 dniu każdego cyklu	6
Cyklofosfamid	150 mg/m ² doustnie w 1, 2 i 3 dniu każdego cyklu	
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu 1 cyklu, następnie 500 mg/m ² w 1 i 14 dniu kolejnych cykli	
CHL + RTX		
Chlorambucyl	0,5 mg/kg mc doustnie w 1 i 15 dniu cyklu	6
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu 1 cyklu, w kolejnych cyklach w 1 dniu 500 mg/m ²	
R-CD		
Deksametazon	12 mg doustnie w dniach 1–7 każdego cyklu	5
Cyklofosfamid	750 mg/ m ² dożylnie w 1 dniu każdego cyklu	
Rytuksymab	375 mg/m ² dożylnie w 1 dniu każdego cyklu	

Koszty leków określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku [10]. Ponadto, w ramach analizy [redacted], uwzględniono koszty leków oszacowane na podstawie danych o wielkości sprzedaży raportowanych przez NFZ za okres od kwietnia 2017 do marca 2018 [54]. W przypadku gdy koszty dla danego leku wyznaczone w oparciu o komunikaty DGL były wyższe niż koszty wyznaczone na podstawie obowiązującego obwieszczenia MZ przyjęto, że koszt leku [redacted] jest jednakowy jak w przypadku [redacted]. Udziały poszczególnych preparatów oszacowano na podstawie wielkości sprzedaży w okresie od kwietnia 2017 do marca 2018. Uśrednione koszty za 1 miligram poszczególnych substancji zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 105).

Tabela 105.
Uśrednione koszty za 1 miligram poszczególnych substancji czynnych

Nazwa substancji	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bendamustyna	5,06 zł	2,24 zł	5,06 zł	2,24 zł
Rytuksymab	12,84 zł	9,54 zł	12,84 zł	9,54 zł
Fludarabina PO ^a	8,73 zł	8,73 zł	8,73 zł	8,73 zł

Nazwa substancji	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	██████	██████	██████	██████
Cyklofosfamid IV ^b	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł	0,06 zł
Cyklofosfamid PO	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł
Chlorambucyl	5,07 zł	4,93 zł	5,07 zł	4,93 zł
Deksametazon	0,64 zł	0,64 zł	0,91 zł	0,91 zł

a) Podanie doustne

b) Podanie dożylnie

Koszty leków stosowanych w terapii standardowej w zależności od perspektywy i ██████████ ██████████ przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 106, Tabela 107, Tabela 108, Tabela 109).

Tabela 106.

Koszt terapii standardowej - perspektywa NFZ, ██████████

Schemat	Pierwszy cykl	Kolejne cykle
HDMP + RTX	27 176,09 zł	27 176,09 zł
BEND + RTX	7 390,96 zł	9 655,63 zł
FCR-lite	7 814,71 zł	19 138,08 zł
CHL + RTX	7 175,21 zł	9 439,88 zł
R-CD	6 926,88 zł	6 926,88 zł

Tabela 107.

Koszt terapii standardowej - perspektywa NFZ, ██████████

Schemat	Pierwszy cykl	Kolejne cykle
HDMP + RTX	36 583,46 zł	36 583,46 zł
BEND + RTX	10 492,45 zł	13 541,07 zł
FCR-lite	10 167,66 zł	25 410,76 zł
CHL + RTX	9 537,85 zł	12 586,47 zł
R-CD	9 281,50 zł	9 281,50 zł

Tabela 108.

Koszt terapii standardowej - perspektywa NFZ + pacjent, ██████████

Schemat	Pierwszy cykl	Kolejne cykle
HDMP + RTX	27 176,09 zł	27 176,09 zł
BEND + RTX	7 390,96 zł	9 655,63 zł
FCR-lite	7 814,71 zł	19 138,08 zł
CHL + RTX	7 175,21 zł	9 439,88 zł
R-CD	6 950,28 zł	6 950,28 zł

Tabela 109.
Koszt terapii standardowej - perspektywa NFZ + pacjent, ██████████

Schemat	Pierwszy cykl	Kolejne cykle
HDMP + RTX	36 583,46 zł	36 583,46 zł
BEND + RTX	10 492,45 zł	13 541,07 zł
FCR-lite	10 167,66 zł	25 410,76 zł
CHL + RTX	9 537,85 zł	12 586,47 zł
R-CD	9 304,91 zł	9 304,91 zł

2.11.2.2. Koszty podania

Koszty podania leków zostały określone zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej:

- gdy dany lek jest podawany przez kilka kolejnych dni, leczenie jest prowadzone w ramach hospitalizacji,
- gdy leki podawane są jednorazowo, a długość czasu wymaganego do przeprowadzenia wlewu nie przekracza 24 godzin oraz istnieje konieczność zastosowania premedykacji – terapia może przebiegać w warunkach hospitalizacji 1-dniowej,
- podanie leku w bolusie może być wykonane w warunkach ambulatoryjnych,
- gdy dwa lub więcej leków są podawane jednocześnie (w tym samym dniu) za koszt podania (w tym dniu) przyjmuje się najwyższy koszt świadczenia wynikający z zasad wymienionych powyżej (Tabela 110).

Tabela 110.
Założenia wykorzystane przy oszacowaniu kosztów podania leków

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań na cykl	Świadczenie	Uwaga
BEND + RTX	Bendamustyna	Dożylnie	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień (2 osobodni dla pierwszego cyklu) ^a
	Rytuksymab	Dożylnie	1		Realizowane razem z podaniem bendamustyny z wyjątkiem pierwszego cyklu (dzień przed podaniem bendamustyny)
HDMP + RTX	Metylprednizolon	Dożylnie	5	Hospitalizacja hematologiczna	-
	Rytuksymab	Dożylnie	4	Hospitalizacja jednodniowa	Pierwsze podanie razem z podaniem metyloprednizolonu
FCR-lite	Fludarabina	Doustnie	3	-	Leki wydawane są podczas hospitalizacji związanych z podaniem RTX
	Cyklofosfamid	Doustnie	3		
	Rytuksymab	Dożylnie	2		
CHL + RTX	Chlorambucyl	Doustnie	2	Porada ambulatoryjna (15 dzień cyklu)	Pierwsze podanie razem z podaniem RTX
	Rytuksymab	Dożylnie	1	Hospitalizacja jednodniowa	-

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań na cykl	Świadczenie	Uwaga
R-CD	Deksametazon	Doustnie	7	-	Podanie nie wiąże się z dodatkowym kosztem
	Cyklofosfamid	Dożylnie	1	Hospitalizacja jednodniowa	-
	Rytuksymab	Dożylnie	1		

a) liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia

Koszty hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 56/2018 [55]. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 117/2017 [56] dla świadczeniodawców zakwalifikowanych w ramach podstawowego szpitalnego zabezpieczenia do poziomu szpitali:

- ogólnopolskich,
- onkologicznych lub pulmonologicznych,
- III stopnia, u których udział wartości sfinansowanych świadczeń onkologicznych wyniósł co najmniej 40% wartości tych świadczeń sfinansowanych na terenie danego województwa, za okres pełnego roku kalendarzowego.

W sytuacji rozliczania świadczeń związanych z chemioterapią ustalono współczynnik korygujący o wartości 1,2. Aby uwzględnić fakt, że część świadczeniodawców ma zwiększoną wycenę świadczeń o 20%, oszacowano odsetek liczby szpitali (ogólnopolskich, onkologicznych oraz pulmonologicznych) realizujących świadczenia z zakresu chemioterapii wśród wszystkich świadczeniodawców realizujących te świadczenia. Wartość tego odsetka wynosi 51%, w rezultacie mnożnik dla wszystkich świadczeniodawców jest równy 1,10. Ze względu na brak danych nie oszacowano liczby świadczeniodawców zakwalifikowanych do III stopnia, u których udział wartości sfinansowanych świadczeń onkologicznych wyniósł co najmniej 40% wartości tych świadczeń sfinansowanych na terenie danego województwa, za okres pełnego roku kalendarzowego. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ koszty związane z podaniem chemioterapii są zaniżone.

Tabela 111.
Koszt hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii

Kod	Nazwa	Wartość punktowa	Mnożnik	Wycena punktowa	Koszt świadczenia
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	378,56	1,10	1 zł	416,87 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	648,96	1,10	1 zł	714,63 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień)	594,88	1,10	1 zł	655,08 zł
5.08.05.0000173	porada ambulatoryjna związana z chemioterapią	108,16	1,10	1 zł	119,10 zł

Koszty podania schematów leczenia rozpatrywanych w ramach terapii standardowej prezentuje poniższa tabela (Tabela 112).

Tabela 112.
Koszty podania schematów leczenia w kolejnych cyklach terapii analizowanych w ramach terapii standardowej

Schemat	Pierwszy cykl	Kolejne cykle
HDMP + RTX	4 049,56 zł	4 049,56 zł
BEND + RTX	1 429,26 zł	714,63 zł
FCR-lite	416,87 zł	833,73 zł
CHL + RTX	535,97 zł	535,97 zł
R-CD	416,87 zł	416,87 zł

2.11.2.3. Koszt terapii standardowej – linia inicjująca

Oszacowano koszty terapii standardowej uwzględniające koszty leków oraz koszty ich podania w zależności od cyklu leczenia. Częstości stosowania poszczególnych schematów ██████████

Koszt terapii ██████████

W tabelach poniżej (Tabela 113, Tabela 114) przedstawiono średnie koszty terapii na cykl wyznaczone na podstawie danych z obwieszczenia MZ.

Tabela 113.
Koszty terapii w kolejnych cyklach leczenia, ██████████ perspektywa płatnika publicznego

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX	██████	36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
BEND + RTX	██████	10 492 zł	1 429 zł	11 922 zł
FCR-lite	██████	10 168 zł	417 zł	10 585 zł
CHL + RTX	██████	9 538 zł	536 zł	10 074 zł
R-CD	██████	9 281 zł	417 zł	9 698 zł
Średnia ważona		20 578 zł	2 082 zł	22 660 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX	██████	36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
BEND + RTX	██████	13 541 zł	715 zł	14 256 zł
FCR-lite	██████	25 411 zł	536 zł	25 947 zł
CHL + RTX	██████	12 586 zł	536 zł	13 122 zł
R-CD	██████	9 281 zł	417 zł	9 698 zł
Średnia ważona		23 630 zł	1 998 zł	25 628 zł

Tabela 114.
Koszty terapii w kolejnych cyklach leczenia, ██████ perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX	█████	36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
BEND + RTX	█████	10 492 zł	1 429 zł	11 922 zł
FCR-lite	█████	10 168 zł	417 zł	10 585 zł
CHL + RTX	█████	9 538 zł	536 zł	10 074 zł
R-CD	█████	9 305 zł	417 zł	9 722 zł
Średnia ważona		20 581 zł	2 082 zł	22 663 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX	█████	36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
BEND + RTX	█████	13 541 zł	715 zł	14 256 zł
FCR-lite	█████	25 411 zł	536 zł	25 947 zł
CHL + RTX	█████	12 586 zł	536 zł	13 122 zł
R-CD	█████	9 305 zł	417 zł	9 722 zł
Średnia ważona		23 633 zł	1 998 zł	25 631 zł

Koszt terapii ██████

W tabelach poniżej (Tabela 115, Tabela 116) przedstawiono średnie koszty terapii na cykl wyznaczone na podstawie danych NFZ.

Tabela 115.
Koszty terapii w kolejnych cyklach leczenia, ██████ perspektywa płatnika publicznego

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX	█████	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
BEND + RTX	█████	7 391 zł	1 429 zł	8 820 zł
FCR-lite	█████	7 815 zł	417 zł	8 232 zł
CHL + RTX	█████	7 175 zł	536 zł	7 711 zł
R-CD	█████	6 927 zł	417 zł	7 344 zł
Średnia ważona		15 259 zł	2 082 zł	17 341 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX	█████	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
BEND + RTX	█████	9 656 zł	715 zł	10 370 zł
FCR-lite	█████	19 138 zł	536 zł	19 674 zł
CHL + RTX	█████	9 440 zł	536 zł	9 976 zł

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
R-CD	■	6 927 zł	417 zł	7 344 zł
Średnia ważona		17 526 zł	1 998 zł	19 524 zł

Tabela 116.

Koszty terapii w kolejnych cyklach leczenia, ■ perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX	■	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
BEND + RTX	■	7 391 zł	1 429 zł	8 820 zł
FCR-lite	■	7 815 zł	417 zł	8 232 zł
CHL + RTX	■	7 175 zł	536 zł	7 711 zł
R-CD	■	6 950 zł	417 zł	7 367 zł
Średnia ważona		15 262 zł	2 082 zł	17 344 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX	■	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
BEND + RTX	■	9 656 zł	715 zł	10 370 zł
FCR-lite	■	19 138 zł	536 zł	19 674 zł
CHL + RTX	■	9 440 zł	536 zł	9 976 zł
R-CD	■	6 950 zł	417 zł	7 367 zł
Średnia ważona		17 529 zł	1 998 zł	19 528 zł

Podsumowanie oszacowania kosztu terapii

W analizie podstawowej uwzględniono uśredniony koszt pięciu rozważanych schematów, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto minimalny i maksymalny koszt terapii (koszt schematu R-CD oraz HDMP + RTX odpowiednio). Dodatkowo w obliczeniach uwzględniono względną intensywność dawki (RDI), przyjętą na podstawie badania wartości dla IBR na poziomie 94,8%.

Przyjęte wartości kosztu terapii z uwzględnieniem RDI w wariantach ■ ■ ■ ■ w zależności od perspektywy przedstawiono poniżej (Tabela 117, Tabela 118, Tabela 119, Tabela 120).

Tabela 117.
Koszt terapii standardowej przyjęty w analizie, [REDAKT] perspektywa płatnika publicznego

Wariant analizy	Pierwszy cykl			Kolejne cykle		
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Wariant podstawowy	19 508 zł	2 082 zł	21 590 zł	22 401 zł	1 998 zł	24 399 zł
Wariant minimalny	8 799 zł	417 zł	9 216 zł	8 799 zł	417 zł	9 216 zł
Wariant maksymalny	34 681 zł	4 050 zł	38 731 zł	34 681 zł	4 050 zł	38 731 zł

Tabela 118.
Koszt terapii standardowej przyjęty w analizie, [REDAKT] perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Wariant analizy	Pierwszy cykl			Kolejne cykle		
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Wariant podstawowy	19 511 zł	2 082 zł	21 593 zł	22 404 zł	1 998 zł	24 402 zł
Wariant minimalny	8 821 zł	417 zł	9 238 zł	8 821 zł	417 zł	9 238 zł
Wariant maksymalny	34 681 zł	4 050 zł	38 731 zł	34 681 zł	4 050 zł	38 731 zł

Tabela 119.
Koszt terapii standardowej przyjęty w analizie, [REDAKT] perspektywa płatnika publicznego

Wariant analizy	Pierwszy cykl			Kolejne cykle		
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Wariant podstawowy	14 465 zł	2 082 zł	16 548 zł	16 615 zł	1 998 zł	18 613 zł
Wariant minimalny	6 567 zł	417 zł	6 984 zł	6 567 zł	417 zł	6 984 zł
Wariant maksymalny	25 763 zł	4 050 zł	29 812 zł	25 763 zł	4 050 zł	29 812 zł

Tabela 120.
Koszt terapii standardowej przyjęty w analizie, [REDAKT] perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Wariant analizy	Pierwszy cykl			Kolejne cykle		
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Wariant podstawowy	14 468 zł	2 082 zł	16 551 zł	16 618 zł	1 998 zł	18 616 zł
Wariant minimalny	6 589 zł	417 zł	7 006 zł	6 589 zł	417 zł	7 006 zł
Wariant maksymalny	25 763 zł	4 050 zł	29 812 zł	25 763 zł	4 050 zł	29 812 zł

2.11.2.4. Koszt kolejnej linii

Oszacowano koszty kolejnej linii uwzględniające koszty leków oraz koszty ich podania w zależności od cyklu leczenia. [REDAKT]

Koszt terapii

W tabelach poniżej (Tabela 121, Tabela 122) przedstawiono średnie koszty kolejnej linii leczenia na cykl wyznaczone na podstawie danych z obwieszczenia MZ.

Tabela 121.
Koszty kolejnej linii w kolejnych cyklach leczenia, perspektywa płatnika publicznego

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX		36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
CHL + RTX		9 538 zł	536 zł	10 074 zł
R-CD		9 281 zł	417 zł	9 698 zł
Średnia ważona		25 273 zł	2 565 zł	27 838 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX		36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
CHL + RTX		12 586 zł	536 zł	13 122 zł
R-CD		9 281 zł	417 zł	9 698 zł
Średnia ważona		26 014 zł	2 565 zł	28 579 zł

Tabela 122.
Koszty kolejnej linii w kolejnych cyklach leczenia, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX		36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
CHL + RTX		9 538 zł	536 zł	10 074 zł
R-CD		9 305 zł	417 zł	9 722 zł
Średnia ważona		25 277 zł	2 565 zł	27 842 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX		36 583 zł	4 050 zł	40 633 zł
CHL + RTX		12 586 zł	536 zł	13 122 zł
R-CD		9 305 zł	417 zł	9 722 zł
Średnia ważona		26 018 zł	2 565 zł	28 583 zł

Koszt terapii

W tabelach poniżej (Tabela 123, Tabela 124) przedstawiono średnie koszty kolejnej linii na cykl wyznaczone na podstawie danych NFZ.

Tabela 123.
Koszty kolejnej linii w kolejnych cyklach leczenia, █████, perspektywa płatnika publicznego

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX	█████	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
CHL + RTX	█████	7 175 zł	536 zł	7 711 zł
R-CD	█████	6 927 zł	417 zł	7 344 zł
Średnia ważona		18 801 zł	2 565 zł	21 367 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX	█████	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
CHL + RTX	█████	9 440 zł	536 zł	9 976 zł
R-CD	█████	6 927 zł	417 zł	7 344 zł
Średnia ważona		19 352 zł	2 565 zł	21 917 zł

Tabela 124.
Koszty kolejnej linii w kolejnych cyklach leczenia, █████, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Schemat	Udział	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Pierwszy cykl				
HDMP + RTX	█████	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
CHL + RTX	█████	7 175 zł	536 zł	7 711 zł
R-CD	█████	6 950 zł	417 zł	7 367 zł
Średnia ważona		18 805 zł	2 565 zł	21 371 zł
Kolejne cykle				
HDMP + RTX	█████	27 176 zł	4 050 zł	31 226 zł
CHL + RTX	█████	9 440 zł	536 zł	9 976 zł
R-CD	█████	6 950 zł	417 zł	7 367 zł
Średnia ważona		19 356 zł	2 565 zł	21 921 zł

Podsumowanie oszacowania kosztu kolejnej linii

W analizie uwzględniono uśredniony koszt trzech rozważanych schematów.

Ze względu na różnice w kosztach 1 cyklu oraz kolejnych terapii standardowej oraz brak możliwości wyodrębnienia pacjentów rozpoczynających kolejną linię w danym cyklu oraz pacjentów kontynuujących leczenie rozpoczęte w poprzednich cyklach na podstawie krzywych PPS, wyznaczono średni koszt terapii w przeliczeniu na jeden cykl. Do obliczeń przyjęto wartość średniego czasu trwania terapii kolejnej linii wynoszącego 4 cykle (por. rozdz. 2.7.2).

Przyjęte wartości w wariancie █████ w zależności od perspektywy przedstawiono poniżej (Tabela 125, Tabela 126, Tabela 127, Tabela 128).

Tabela 125.
Koszt kolejnej linii przyjęty w analizie, [REDAKTOWANE] perspektywa płatnika publicznego

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Średni koszt / cykl	25 829 zł	2 565 zł	28 394 zł

Tabela 126.
Koszt kolejnej linii przyjęty w analizie, [REDAKTOWANE] perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Średni koszt / cykl	25 833 zł	2 565 zł	28 398 zł

Tabela 127.
Koszt kolejnej linii przyjęty w analizie [REDAKTOWANE], perspektywa płatnika publicznego

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Średni koszt / cykl	19 214 zł	2 565 zł	21 780 zł

Tabela 128.
Koszt kolejnej linii przyjęty w analizie, [REDAKTOWANE], perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

	Koszt leku	Koszt podania	Koszt terapii
Średni koszt / cykl	19 218 zł	2 565 zł	21 784 zł

2.11.3. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii

Koszty monitorowania terapii do niniejszej analizy określono na podstawie oszacowań wykonanych w ramach analizy ekonomicznej, gdzie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych skompilowano z odsetkami pacjentów uzyskującymi poszczególne poziomy odpowiedzi w zależności od stosowanej terapii. Uzyskane w ten sposób koszty zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 129). W ramach kosztów monitorowania terapii IBR uwzględniono również koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym wyznaczone w rozdz. 2.11.1.2.

Tabela 129.
Koszty monitorowania terapii

Interwencja	Koszt na cykl	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
	Bez progresji	
IBR	203 zł	203 zł
SOC	796 zł	796 zł
	Po progresji	
Kolejna linia leczenia	1 523 zł	1 524 zł

2.11.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz częstość ich występowania przyjęto zgodnie z oszacowaniem wykonanym w ramach analizy ekonomicznej – uwzględniano zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (Tabela 130).

Tabela 130.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania		Koszty leczenia	
	Ibrutynib	Terapia standardowa	NFZ	NFZ + pacjent
Niedokrwistość	5,60%	16,30%	1 465 zł	1 465 zł
Małopłytkowość	5,60%	9,30%	1 309 zł	1 309 zł
Neutropenia	18,50%	27,90%	1 750 zł	1 755 zł
Zapalenie płuc	10,80%	9,30%	2 821 zł	2 821 zł
Sepsa	1,50%	14,00%	7 462 zł	7 462 zł
Nadciśnienie tętnicze	6,20%	0,00%	557 zł	830 zł
Średnia koszt na pacjenta	Ibrutynib		930 zł	948 zł
	Terapia standardowa		2 156 zł	2 157 zł

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:

- liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego,
- rozpowszechnienia ibrutynibu,
- maksymalnej długości terapii standardowej,
- krzywej trwania terapii ibrutynibem oraz terapii standardowej,
- odsetka pacjentów przechodzących na kolejną linię po progresji,
- kosztów terapii standardowej.

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 rozdz. 4.

Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. WYNIKI ANALIZY

3.1. Populacja docelowa

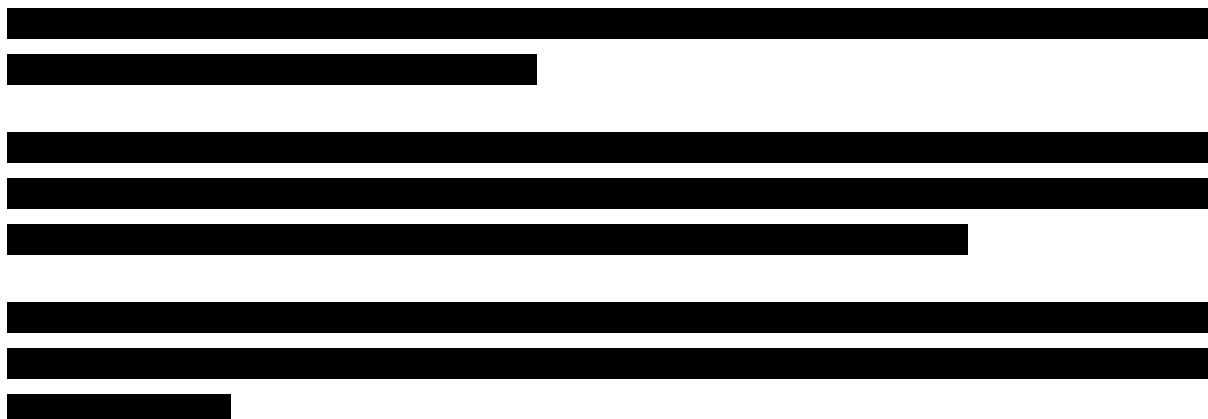


Tabela 131.
Liczba pacjentolat na ibrutynie i terapii standardowej w analizie

Interwencja	Pacjentolata	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Ibrutinib	■	■
Terapia standardowa	■	■
Razem	■	■
Scenariusz nowy		
Ibrutinib	■	■
Terapia standardowa	■	■
Razem	■	■
Wyniki inkrementalne		
Ibrutinib	■	■
Terapia standardowa	■	■
Razem	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 132).

Tabela 132.
Wydatki w scenariuszu istniejącym [REDACTED]

Koszt	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia standardowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Diagnostyka i monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia standardowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Diagnostyka i monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.2. Wydatki [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 133).

Tabela 133.
Wydatki w scenariuszu istniejącym [REDACTED]

Koszt	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia standardowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Diagnostyka i monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
Ibrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]
Terapia standardowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków	[REDACTED]	[REDACTED]
Diagnostyka i monitorowanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (Tabela 134).

Koszt	I rok	II rok
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów		
Koszty leków, w tym:		
Ibrutynib		
Terapia standardowa		
Podanie leków		
Diagnostyka i monitorowanie		
Leczenie zdarzeń niepożądanych		
Razem		

3.5. Wydatki Zamawiającego na program NPP

Zgodnie z obliczeniami analizy wpływu na budżet uwzględniającymi pacjentów leczonych w programie NPP spełniających kryteria rozważanej populacji docelowej, liczba pacjentolat terapii ibrutynibem w programie NPP [REDACTED] (Tabela 138).

Tabela 138.
Liczba pacjentolat terapii ibrutynibem w programie NPP

	I rok	II rok
Liczba pacjentolat w programie NPP (z uwzględnieniem kryteriów włączenia do programu lekowego)	[REDACTED]	[REDACTED]

Wobec deklaracji Zamawiającego o kontynuowaniu finansowania leczenia tych pacjentów, płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztów ich leczenia.

Wydatki Zamawiającego na terapię pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego w ramach programu NPP wyniosą [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku (Tabela 139).

Tabela 139.
Wydatki Zamawiającego na leczenie pacjentów w programie NPP spełniających kryteria włączenia do programu lekowego

	I rok	II rok
Wydatki Zamawiającego na leczenie pacjentów w programie NPP spełniających kryteria włączenia do programu lekowego	[REDACTED]	[REDACTED]

4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 140) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 140.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru		Uzasadnienie	
		Rok	I rok		II rok
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0		■	■	–
	Wariant A1		■	■	Wartość minimalna
	Wariant A2		■	■	Wartość maksymalna
	Wariant A3		■	■	Bez wykluczenia liczby pacjentów leczonych w ramach programu NPP
Maksymalna długość terapii standardowej	Wariant B0		5		–
	Wariant B1		4		Wartość minimalna
	Wariant B2		6		Wartość maksymalna
Dane dla krzywej czasu trwania terapii ibrutynibem i terapii standardowej	Wariant C0	IBR: Krzywa dla populacji bez delecji 17p Terapia standardowa: PFS na podstawie danych dla IBR bez delecji 17p przeskalowanych o HR dla IBR vs SOC		–	
	Wariant C1	IBR: Krzywa dla populacji ogólnej (ITT). PFS na podstawie danych dla IBR z ITT przeskalowanych o HR dla IBR vs SOC		Zgodnie z wariantami w analizie ekonomicznej	
Odsetek pacjentów otrzymujących po progresji kolejną linię leczenia w ramach krzywej PPS	Wariant D0		■		–
	Wariant D1		■		Dane alternatywne
Rozpowszechnienie ibrutynibu	Wariant E0		■	■	–
	Wariant E1		■	■	Wariant maksymalny
Koszt terapii standardowej / cykl (koszt leku + koszt podania)	Wariant F0	Średni koszt na podstawie 5 schematów terapii standardowej		–	
	Wariant F1	Koszt równy R-CD		Koszt minimalny	
	Wariant F2	Koszt równy HDMP + RTX		Koszt maksymalny	

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 141.
Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy,

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant A2	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant A3	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant B1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant B2	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant C1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant D1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant E1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant F1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant F2	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		

Tabela 142.
Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, scenariusz nowy,

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		
Wariant A1	Wydatki na IBR		
	Wydatki całkowite		

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Wariant C1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 144.
Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A3	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Wariant F2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

4.3. Wyniki analizy wrażliwości ██████████

Tabela 145.

Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A3	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Tabela 146.
Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A3	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant B2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant C1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant D1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant E1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant F2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Tabela 147.
Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A1	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████
Wariant A2	Wydatki na IBR	████████	████████
	Wydatki całkowite	████████	████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Wariant A3	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant D1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant E1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant F2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

Tabela 148.
 Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, ██████████

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant A3	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant B2	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████
Wariant C1	Wydatki na IBR	██████	██████
	Wydatki całkowite	██████	██████

[Redacted content]

5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Ibrutynib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie ibrutynibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53. Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania ibrutynibu we wskazanej populacji docelowej ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię przewlekłej białaczki limfocytowej. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z CLL będą w stanie prowadzić również terapię produktem Imbruvica® wśród pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną oraz wśród pacjentów z opornością po chemioimmunoterapii.

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

5.1. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ibrutynibu zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie produktu Imbruvica® w populacji pacjentów z szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym.

Tabela 149.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ibrutinibu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W analizie ekonomicznej nie wyróżniano podgrup pacjentów
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak zidentyfikowanych grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Obecnie w Polsce, pacjenci z CLL z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną oraz pacjenci z opornością po chemoimmunoterapii nie mają dostępu do skutecznych terapii dających wysokie szanse na uzyskanie remisji choroby, co potwierdzają także opinie ekspertów oraz wytyczne praktyki klinicznej i obecna sytuacja refundacyjna w Polsce. Jest to populacja o niezaspokojonych potrzebach medycznych, która potrzebuje skutecznej terapii CLL. Ibrutinib, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie jedyną skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z populacji docelowej.
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.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Refundacja ibrutinibu pozwoli na zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów z CLL z otrzymywanej opieki medycznej – otrzymają oni dostęp do skutecznego leczenia przyjmowanego w domu, doustnie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość wywołania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia

6. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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 ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

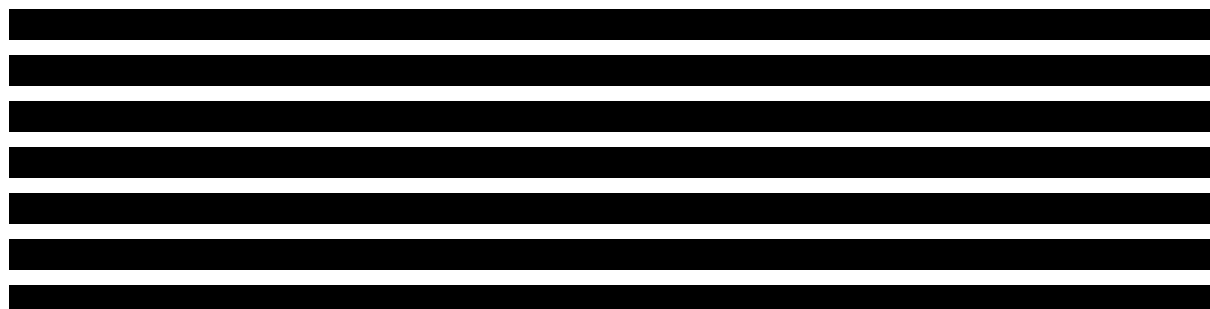
- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Metodyka

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że ibrutynib będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anti-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości CLL w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Do liczby tej zastosowano odsetek pacjentów dorosłych na podstawie danych KRN z odnalezionej publikacji.



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ze względu na raportowaną przez NFZ stabilną liczbę pacjentów leczonych z CLL w latach 2012–2015 przyjęto, że liczba pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP (*Named Patient Program*) umożliwiający stosowanie ibrutinibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka. Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015 roku. Zamawiający zadeklarował finansowanie terapii pacjentów kontynuujących leczenie w ramach programu NPP do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Liczebność populacji docelowej stanowi różnicę pomiędzy liczebnością populacji pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53 a liczebnością pacjentów leczonych w programie NPP spełniających powyższe kryteria.

Przyjęto, że w każdym cyklu roku rozpocznie terapię taka sama liczba pacjentów z populacji docelowej. Skumulowaną liczebność populacji pacjentów leczonych w kolejnych cyklach modelowano na podstawie danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W scenariuszu nowym analizy liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ibrutinibem w ramach proponowanego programu lekowego wyznaczono [REDAKTOWANE].

Wyniki dla obu scenariuszy (istniejącego i nowego) przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w obu scenariuszach [REDAKTOWANE].

[Redacted text block]

Wyniki

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. OGRANICZENIA

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości CLL w Polsce. Liczebność populacji pacjentów leczonych z CLL w Polsce określono na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1 (wskazane jako rozpoznanie główne lub współistniejące), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. W analizie wrażliwości uwzględniono zagraniczne dane dotyczące chorobowości CLL.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić odsetki pacjentów spełniających poszczególne kryteria populacji docelowej. [REDACTED]
[REDACTED]
- W analizie założono, że pacjenci, którzy rozpoczęli w I linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 w danym roku (2018) i [REDACTED]
[REDACTED] nastąpi u nich nawrót do 24 miesięcy, doświadczą tego nawrotu na tyle wcześnie, że będą kwalifikować się do II linii leczenia w ramach populacji docelowej (Populacji 1) już w następnym roku kalendarzowym od momentu rozpoczęcia I linii. Ze względu na dopuszczalny okres 2 lat na wystąpienie nawrotu umożliwiającą włączenie pacjenta do populacji docelowej, może on wystąpić zarówno w tym samym roku, jak i w dwóch kolejnych latach kalendarzowych w zależności od miesiąca rozpoczęcia I linii leczenia. Brak jest jednak danych o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów z nawrotem na poszczególne lata po rozpoczęciu I linii leczenia. Założenie takie mogłoby hipotetycznie prowadzić do zawyżenia liczebności pacjentów w Populacji 1. Z drugiej jednak strony w oszacowaniach przeprowadzonych w ten sposób nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w poprzedzających latach kalendarzowych (2016-2017), a u których nawrót wystąpił w 2018 roku i w związku z tym mogliby rozpocząć leczenie w II linii w 2019 roku. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że liczba leczonych pacjentów z CLL jest stała, prawdopodobieństwo niedoszacowania populacji docelowej jest zatem zrównoważone przez ryzyko przeszacowania.
- Ze względu na brak bezpośrednich danych, liczba pacjentów leczonych w programie NPP kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego została określona na podstawie wyznaczonych [REDACTED] parametrów zastosowanych do szacowania liczebności populacji docelowej. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono, że w NPP nie ma pacjentów z populacji docelowej.

[REDACTED]

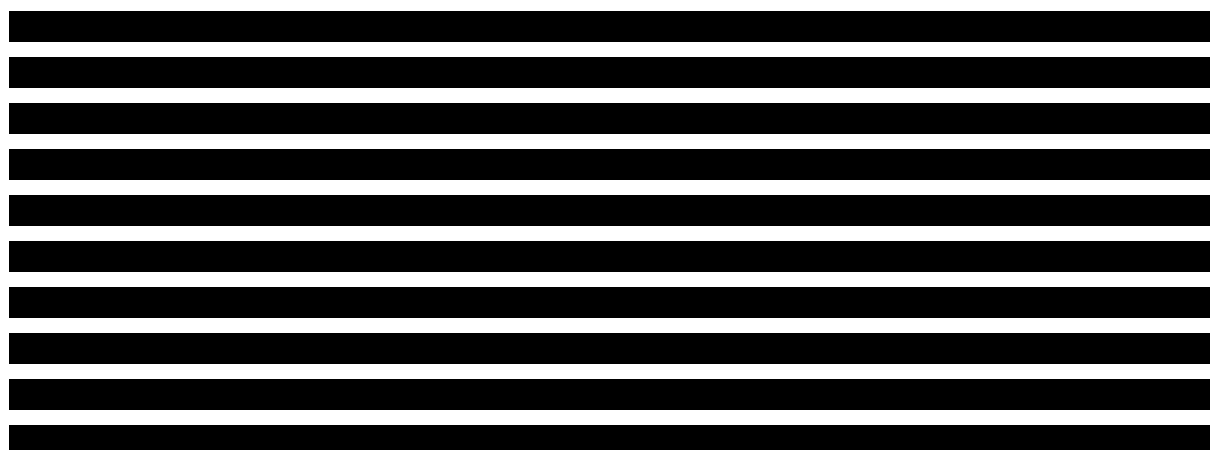
- Ze względu na brak polskich danych, czas trwania terapii ibrutinibem oraz terapii standardowej wyznaczono na podstawie odpowiednich krzywych z modelu ekonomicznego.
- Koszt terapii standardowej określono jako uśredniony koszt pięciu najczęściej stosowanych terapii w populacji docelowej na podstawie rozkładu [REDACTED]. W analizie rozważono wariant minimalny i maksymalny kosztów terapii.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

8. DYSKUSJA

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że ibrutinib będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną lub z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia chemioimmunoterapii z wyłączeniem pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości CLL w Polsce. Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Do liczby tej zastosowano odsetek pacjentów dorosłych na podstawie danych KRN z odnalezionej publikacji.



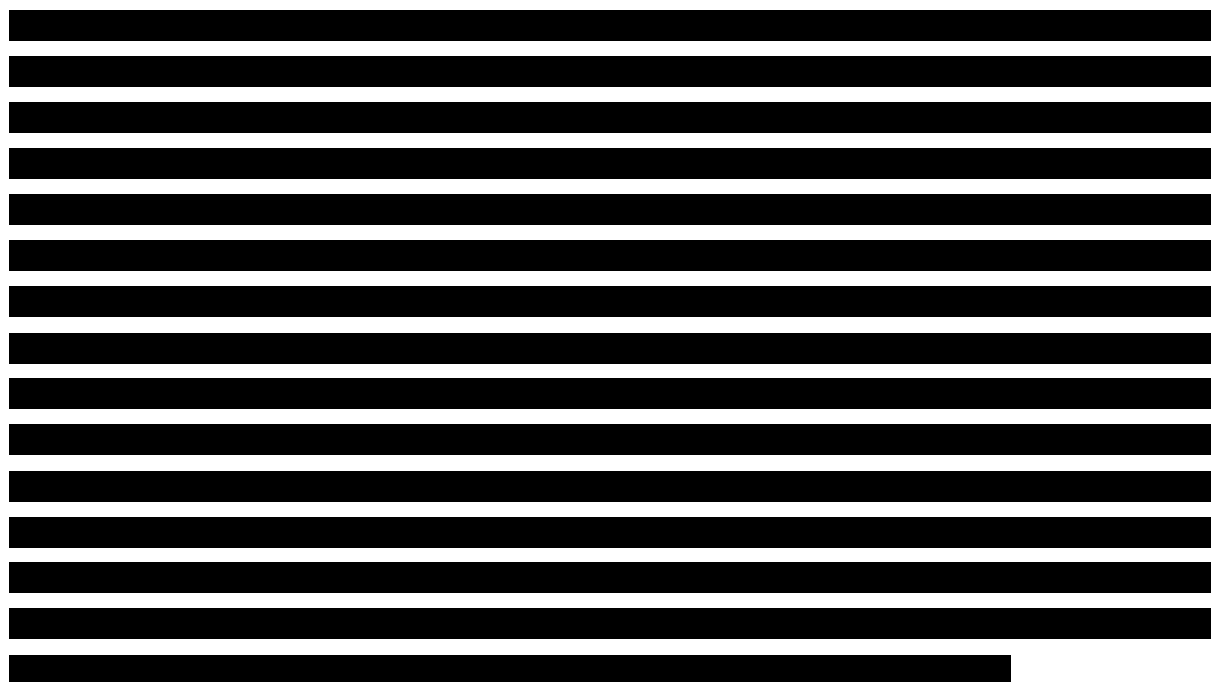
Ze względu na raportowaną przez NFZ stabilną liczbę pacjentów leczonych z CLL w latach 2012–2015 przyjęto, że liczba pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

Obecnie w Polsce prowadzony jest przez Zamawiającego program NPP (*Named Patient Program*) umożliwiający stosowanie ibrutinibu przed refundacją w leczeniu nawrotowej lub odpornej przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*). Realizacja programu rozpoczęła się w czerwcu 2014 roku, natomiast zakończenie włączania pacjentów nastąpiło w marcu 2015 roku. Część pacjentów leczonych w programie NPP realizowanym przez Zamawiającego w horyzoncie czasowym analizy będzie spełniała kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego. Wobec deklaracji Zamawiającego o kontynuowaniu finansowania leczenia tych pacjentów, płatnik publiczny nie będzie ponosił kosztów ich leczenia, dlatego zostali oni wyłączeni z populacji docelowej.

[Redacted content]

Część pacjentów kwalifikujących się do populacji pacjentów z opornością po CIT w I roku w scenariuszu istniejącym może zastosować inną chemioimmunoterapię, na którą ponownie wystąpi oporność, a w konsekwencji będą kwalifikować się oni do populacji docelowej kolejny raz w II roku. Przyjęto, że liczba tych pacjentów zawiera się w oszacowanej powyżej liczebności Populacji 2 w II roku. W scenariuszu nowym pacjenci tacy mogą zakwalifikować się do leczenia ibrutynibem już w I roku, będą nim leczeni na koniec I roku i będą kontynuowali terapię w II roku (przy uwzględnieniu krzywej przerywania terapii), a w rezultacie nie będą się oni ponownie kwalifikować do populacji docelowej w II roku. Do terapii ibrutynibem w II roku będą kwalifikować się zatem jedynie pacjenci nowi w ramach populacji z opornością na CIT w poprzedniej linii, niewłączeni do populacji docelowej w roku poprzednim. Odsetek pacjentów z opornością na CIT w poprzedniej linii, ale bez oporności na CIT w linii poprzedzającej wyznaczono [Redacted content].

Populacja pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną obejmuje tylko pacjentów po jednej linii leczenia, dlatego w danym roku w ramach tej subpopulacji leczenie rozpoczynać będą wyłącznie pacjenci nowi, niewłączeni do populacji docelowej w poprzednim roku. W scenariuszu nowym w II roku nie będzie zatem pacjentów w Populacji 1, którzy mogliby się zakwalifikować do leczenia ibrutinibem w I roku. W analizie założono zatem, że w pierwszym i drugim roku horyzontu czasowego analizy liczba pacjentów rozpoczynających terapię ibrutinibem będzie równa liczbie pacjentów kwalifikujących się do leczenia standardowego w scenariuszu istniejącym w ramach tej subpopulacji skorygowana o rozpowszechnienie.



9. BIBLIOGRAFIA

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Beau MML, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114(5):937–951.
- 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.
- American Cancer Society. Signs and Symptoms of Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> (19.4.2018).
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C. (2015) Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(suppl 5):v78–v84.
- Warzocha K. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Tom 2. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf.
- Walewski J. Nowotwory układu chłonnego. Warszawa 2011.
- (2017) Biała księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. HealthQuest Dostęp: https://prowly-uploads.s3.amazonaws.com/uploads/landing_page_image/image/65419/Raport_Bia_a_Ksi_ga_PBL.pdf.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (19.4.2018).
- ████████████████████ Ibrutynib (Imbruvica) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting 2018.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. Dostęp: [/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018](http://zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018) (3.7.2018).
- Imbruvica - Charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf.
- Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa. T. 2* Gdańsk 2013.
- HMRN - Mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://www.hmrn.org/Statistics/disorders/27> (2.5.2018).
- GUS. Główny Urząd Statystyczny - Stan i struktura w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30.06.2017 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2017-r-,6,22.html> (5.2.2018).
- Haematological Malignancy Research Network: Clinical Management and Outcome in Mantle Cell Lymphoma.
- (2016) Analiza weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf.
- Lech-Maranda E. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa. T. 2* Tom II. Gdańsk 2013.
- Orphanet - Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) - Number 1, January 2018. Dostęp: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.

41. Wawrzyniak E, Kotkowska A, Blonski JZ, Siemieniuk-Rys M, Ziolkowska E, Giannopoulos K, Robak T, Korycka-Wolowiec A. (2014) Clonal evolution in CLL patients as detected by FISH versus chromosome banding analysis, and its clinical significance. *European Journal of Haematology* 92(2):91–101.
42. Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, Butrym A, Dzietczenia J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, Poplaska L, Walewski J, i in. (2013) Bendamustine as Monotherapy and in Combination Regimens for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Analysis. *Chemotherapy* 59(4):280–289.
43. Jamrozik K, Szemraj Z, Grzybowska-Izydorczyk O, Szemraj J, Bieniasz M, Cebula B, Giannopoulos K, Balcerczak E, Jesionek-Kupnicka D, Kowal M, Kostyra A, Calbecka M, Wawrzyniak E, Mirowski M, Kordek R, i in. (2009) CD38 Gene Polymorphisms Contribute to Genetic Susceptibility to B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Evidence from Two Case-Control Studies in Polish Caucasians. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 18(3):945–953.
44. Bojarska-Junak A, Hus I, Olszewska-Bożek K, Chocholska S, Wąsik-Szczepanek E, Tomczak W, Miłczak J, Dmoszyńska A, Roliński J. (2012) Analysis of ex vivo Apoptosis of B and T cells from Peripheral Blood and Bone Marrow of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Acta Haematologica Polonica* 43(4):336–341.
45. Kotkowska A, Wawrzyniak E, Blonski JZ, Robak T, Korycka-Wolowiec A. (2010) Ocena przydatności cytogenetyki klasycznej z użyciem oligonukleotydu CpG (DSP30) do wykrywania aberracji chromosomowych o znaczeniu prognostycznym u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową - wyniki wstępne. *Acta Haematologica Polonica* 41(1):45–55.
46. Dziaczkowska-Suszek J, Krawczyk-Kulis M, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemien S. (2013) Znaczenie badania czynników prognostycznych przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki limfocytowej. *Postępy Nauk Medycznych* 26(3):248–254.
47. Dzietczenia J, Wróbel T, Mazur G, Wołowiec D, Butrym A, Sefanko E, Kuliczkowski K. (2011) Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. *Acta Haematologica Polonica* 42(2):251–255.
48. Giannopoulos K, Schmitt M, Kowal M, Własiuk P, Bojarska-Junak A, Roliński J, Dmoszyńska A. (2008) The significance of soluble HLA-G plasma levels as well as messenger HLA-G for B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Leukemia Research* 32(12):1815–1819.
49. Rusak M, Eljaszewicz A, Bołkun Ł, Łuksza E, Łapuń I, Piszcz J, Singh P, Dąbrowska M, Bodzenta-Łukaszyk A, Kłoczko J, Moniuszko M. (2015) Prognostic significance of PD-1 expression on peripheral blood CD4+ T cells in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(7–8):553–559.
50. 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.
51. ██████████ Ibrutynib (Imbruvica) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2018.
52. Komentarze do uwag do Analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4457-056-2016-zlc> (15.6.2018).
53. Zarządzenie Nr 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-682018dgl,6792.html> (4.7.2018).
54. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
55. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html> (2.7.2018).
56. Zarządzenie Nr 117/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie szczegółowych warunków umów w systemie podstawowego szpitalnego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1172017dsoz,6691.html> (13.4.2018).
57. Kwiatkowski A. (1994) Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *Eur. J. Cancer Prev.* 3(3):277–283.
58. Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, Kuriata E. (1991) [Incidence of neoplasms of the hematopoietic and lymphoreticular systems in the Lower Silesia. III. Neoplasms of the lymphoreticular system in various provinces]. *Acta Haematol Pol* 22(2):251–260.
59. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. (2003) [Epidemiological analysis of leukemia survival in Cracow for cases registered in 1980-1990]. *Przegl Epidemiol* 57(4):671–682.

60. Sokołowska B, Wasik E, Książ M, Brzozowska J, Podhorecka M, Sledzińska M, Domański D. (2000) Long-term survival among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) treated in Department of Hematology, Medical University of Lublin. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 55:103–109.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel





Tabela 1.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu CLL (ICD–10: C91).....	13
Tabela 2.	Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z Charakterystyce Produktu Leczniczego.....	16
Tabela 3.	Dane epidemiologiczne dotyczące MCL na podstawie rejestru HMRN.....	17
Tabela 4.	Liczba pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka.....	17
Tabela 5.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2015 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016 oraz prognoza na rok 2018.....	17
Tabela 6.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016.....	18
Tabela 7.	Liczebność pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL.....	18
Tabela 8.	Dane epidemiologiczne dotyczące makroglobulinemii Waldenströma na podstawie rejestru Orphanet.....	19
Tabela 9.	Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.....	19
Tabela 10.	Liczba pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.....	20
Tabela 11.	Liczebność pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL.....	20
Tabela 12.	Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
Tabela 13.	Liczebność dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną w 2017 roku.....	22
Tabela 14.	Aktualna liczba dorosłych pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po I linii leczenia opartej o anty-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną bez uwzględnienia pacjentów ze zdiagnozowaną delecją 17p i/lub mutacją TP53.....	23
Tabela 15.	Pacjenci z opornością na chemioimmunoterapię w 2017 roku.....	23
Tabela 16.	Aktualna liczebność pacjentów z opornością na chemioimmunoterapię bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53.....	24
Tabela 17.	Aktualna liczebność populacji docelowej.....	24
Tabela 18.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku.....	25
Tabela 19.	Grupy limitowe dla wybranych leków.....	29
Tabela 20.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 według danych NFZ.....	35
Tabela 21.	Zestawienie bazowych danych epidemiologicznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej.....	36
Tabela 22.	Oszacowanie populacji pacjentów z CLL w Polsce na podstawie danych epidemiologicznych.....	36
Tabela 23.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016.....	37
Tabela 24.	Zestawienie liczby numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w ramach chemioterapii i chemioterapii niestandardowej w roku 2011 (na podstawie danych NFZ).....	37
Tabela 25.	Zestawienie liczby numerów PESEL przyporządkowanych do substancji czynnych stosowanych w leczeniu CLL w ramach chemioterapii i chemioterapii niestandardowej w roku 2013 (na podstawie danych NFZ).....	38
Tabela 26.	Sumaryczne zestawienie liczby numerów PESEL prezentowanych w wykazie świadczeń za rok 2011 i 2013.....	39

Tabela 62.	Liczba chorych włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach spełniających kryteria Populacji 1.....	61
Tabela 63.	Liczba pacjentów leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku spełniających założenia Populacji 1.....	62
Tabela 64.	Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 1.....	62
Tabela 65.	Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 1.....	63
Tabela 66.	Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 1 w horyzoncie czasowym analizy.....	63
Tabela 67.	Odsetek pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia – [REDACTED].....	64
Tabela 68.	Liczba pacjentów stosujących poszczególne linie leczenia.....	64
Tabela 69.	Odsetek pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, u których stosowana jest chemioimmunoterapia– [REDACTED].....	65
Tabela 70.	Liczba pacjentów, u których stosowana jest chemioimmunoterapia w poszczególnych liniach leczenia.....	66
Tabela 71.	Odsetek pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii – [REDACTED].....	66
Tabela 72.	Liczba dorosłych pacjentów z CLL z opornością po zastosowaniu CIT.....	67
Tabela 73.	Liczba dorosłych pacjentów z CLL z opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii CIT.....	67
Tabela 74.	Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród pacjentów z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii opartej o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anty-CD20 – [REDACTED].....	68
Tabela 75.	Oszacowanie liczebności Populacji 2.....	69
Tabela 76.	Odsetek pacjentów spełniających kryteria Populacji 2 wśród pacjentów w co najmniej II linii leczenia CLL.....	70
Tabela 77.	Liczba chorych włączonych do programu NPP w kolejnych cyklach spełniających kryteria Populacji 2.....	71
Tabela 78.	Liczba pacjentów leczonych w programie NPP w okresie czerwiec-październik 2016 roku spełniających założenia Populacji 2.....	71
Tabela 79.	Liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2.....	72
Tabela 80.	Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 2.....	72
Tabela 81.	Całkowita liczba pacjentów z CLL leczonych w programie NPP spełniających założenia Populacji 2 w horyzoncie czasowym analizy.....	72
Tabela 82.	Oszacowanie liczebności populacji pacjentów z CLL spełniających założenia Populacji 1 i Populacji 2.....	73
Tabela 83.	Liczebność populacji docelowej.....	73
Tabela 84.	Alternatywna liczebność populacji docelowej – bez wykluczenia liczby pacjentów w programie NPP.....	74
Tabela 85.	Liczba pacjentów populacji docelowej rozpoczynających leczenie standardowe w każdym cyklu – scenariusz istniejący.....	74
Tabela 86.	Odsetek pacjentów z CLL, u których wystąpiła oporność po zastosowaniu chemioimmunoterapii, u jakiego wystąpi ponownie oporność w następnej linii leczenia w przypadku zastosowania innego schematu chemioimmunoterapii – [REDACTED].....	75
Tabela 87.	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do kolejnej linii leczenia z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT.....	75
Tabela 88.	Liczba pacjentów z opornością po CIT w dwóch poprzednich liniach CIT bez zdiagnozowanej delecji 17p i/lub mutacji TP53.....	76
Tabela 89.	Pacjenci z opornością na CIT w poprzedniej linii oraz bez oporności na CIT w linii poprzedzającej.....	76
Tabela 90.	Maksymalna liczba cykli leczenia terapią standardową.....	78
Tabela 91.	Maksymalny czas terapii standardowej przyjęty w analizie - linia inicjująca.....	79
Tabela 92.	Maksymalna liczba cykli leczenia terapią standardową w kolejnej linii.....	81
Tabela 93.	Średnia liczba cykli leczenia terapią standardową w kolejnej linii.....	81
[REDACTED]	[REDACTED].....	82
[REDACTED]	[REDACTED].....	83
[REDACTED]	[REDACTED].....	83

Tabela 138. Liczba pacjentolat terapii ibrutynibem w programie NPP.....	108
Tabela 139. Wydatki Zamawiającego na leczenie pacjentów w programie NPP spełniających kryteria włączenia do programu lekowego	108
Tabela 140. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	109
Tabela 141. Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, ██████████	110
Tabela 142. Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, ██████████	110
Tabela 143. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, ██████████	111
Tabela 144. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, ██████████	112
Tabela 145. Całkowite wydatki płatnika – analiza wrażliwości, scenariusz prognozowany, ██████████	113
Tabela 146. Całkowite wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, scenariusz nowy, ██████████	114
Tabela 147. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości, ██████████	114
Tabela 148. Inkrementalne wydatki płatnika i pacjentów – analiza wrażliwości, ██████████	115
Tabela 149. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ibrutynibu ze środków publicznych	119
Tabela 150. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	140
Tabela 151. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed	142
Tabela 152. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska	142
Tabela 153. Chorobowości raportowane z europejskich rejestrach	143
Tabela 154. Liczba zarejestrowanych przypadków oraz współczynniki zachorowalności CLL w Polsce w latach 1980-90 według publikacji Kwiatkowski 1994	143
Tabela 155. Zachorowalność na CLL na terenie województw Dolnego Śląska w latach 1972-1985 (na 100 tys. ludności) wg płci i miejsca zamieszkania na podstawie Kin-Dittmann 1991	144
Tabela 156. Liczby zachorowań, zgonów oraz innych przypadków (zgonów z innych przyczyn lub zniknięcia z ewidencji) dla CLL w zależności od okresu rozpoznania, płci i miejsca zamieszkania w latach 1980-90 zgodnie z Fornal 2003.....	144
Tabela 157. Dane na temat zapadalności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1999–2015 wg KRN	144
Tabela 158. Dane na temat umieralności na białaczkę limfatyczną w Polsce w latach 1999–2015 wg KRN	145
Tabela 159. Mediana funkcji przeżycia oraz obserwowane i względne przeżycia 1-roczone i 5-letnie wśród pacjentów z CLL w Krakowie w latach 1980-90 wg Fornal 2003.....	146
Tabela 160. 10-letnie przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników prognostycznych na podstawie Lech-Maranda 2013	147
Tabela 161. Uwagi AOTMiT w odniesieniu do analizy wpływu na budżet do zlecenia AOTMiT nr 56/2016.....	148

10.2. Spis wykresów

Wykres 1. Zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w zależności od wieku w Polsce w latach 2011–2013 według Krajowego Rejestru Nowotworów.....	48
Wykres 2. Czas trwania terapii ibrutynibem	62
Wykres 3. Czas trwania terapii ibrutynibem	71
Wykres 4. Czas trwania terapii ibrutynibem	78
Wykres 5. Czas trwania terapii standardowej.....	79

Wykres 6. Krzywe określające odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji dla terapii standardowej	80
Wykres 7. Krzywa określająca odsetek pacjentów leczonych kolejną linią po wystąpieniu progresji dla ibrutynibu.....	81
 	85
 	86

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

Tabela 150.

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

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Ceny, poziom i sposób finansowania są aktualne na dzień złożenia wniosku (Rozdz. 2.11)
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3, 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5, 2.8, 3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. 4
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik do analizy
§ 6.2	

Wymaganie	Rozdział
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, Rozdz.3
§ 6.3	
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Analiza została przeprowadzona na podstawie oszacowań liczby pacjentów (Rozdz. 2.5)
§ 6.4	
[REDACTED]	[REDACTED]
§ 6.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 1.6
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 9
14. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	[REDACTED]

ANEKS A.

A.1. Populacja docelowa

Ocena skali chorobowości i zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce przeprowadzona została w oparciu o systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej. Przeszukane zostały bazy Pubmed (w tym MEDLINE) [26] oraz baza Głównej Biblioteki Lekarskiej GBL [27]. Wykorzystane strategie wyszukiwania przedstawiono poniżej (Tabela 151, Tabela 152). Dodatkowo wykonano niesystematyczne przeszukanie sieci Internet.

Tabela 151.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych - Pubmed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	((leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic) OR CLL OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	28 944
#2	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden	4 766 677
#3	Poland OR Polish	323 684
#4	#1 AND #2 AND #3	127
Data ostatniego przeszukania: 3 lipca 2018		

Tabela 152.
Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych – Główna Biblioteka Lekarska

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA PRZEWLEKŁA Z KOMÓREK B	472
Data ostatniego przeszukania: 3 lipca 2018		

A.1.1. Chorobowość

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono polskich danych dotyczących chorobowości CLL.

Przeprowadzono zatem doszukanie niesystematyczne ukierunkowane na zagraniczne dane chorobowości CLL. W jego wyniku odnaleziono dane z rejestru Orphanet z 2018 roku [18] dotyczące chorobowości europejskiej, publikację Panovska 2010 [31] raportującą dane z rejestru czeskiego oraz rejestr skandynawski NORDCAN [16] (Tabela 153). Rejestr Orphanet przedstawia dane zebrane z rejestrów (RARECARE, EUROCAT, itd.), narodowych/międzynarodowych instytutów i agencji

zdrowia, baz informacji medycznej oraz od współpracujących ekspertów. Współczynnik chorobowości dotyczący CLL z ww. rejestru stanowi oszacowanie danych europejskich i wynosi 48 / 100 tys. osób. W publikacji Panovska 2010 zaprezentowano czeskie dane epidemiologiczne zebrane w ramach projektu CELL (The Czech Leukemia Study Group for Life) – współczynnik chorobowości określono na 48 / 100 tys. mieszkańców. Trzecim odnalezionym źródłem danych jest rejestr skandynawski NORDCAN, w którym przedstawione zostały dane epidemiologiczne z Danii, Finlandii, Islandii, Norwegii i Szwecji.

Tabela 153.
Chorobowości raportowane z europejskich rejestrach

	Współczynnik chorobowości	Populacja
Rejestr Orphanet 2018 [18]	48	Europa
Panovska 2010 [31]	48	Czechy
Rejestr skandynawski NORDCAN [16]	64,3	Dania
	34,6	Finlandia
	37,9	Islandia
	43,3	Norwegia
	46,6	Szwecja

A.1.2. Zapadalność

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odzyskano 3 publikacje przedstawiające dane dotyczące zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce. W publikacji Kwiatkowski 1994 [57] odnaleziono dane z KRN z okresu 1963-1990 przedstawiające liczbę chorych na CLL oraz roczne współczynniki zapadalności standaryzowane wiekiem (Tabela 154). Kolejną z ww. publikacji było badanie Kin-Dittmann 1991 [58] opisujące zachorowalność na choroby nowotworowe układu limfatycznego na Śląsku w latach 1972-1985 (Tabela 156). Trzecia publikacja Fornal 2003 [59] raportowała liczbę zachorowań i zgonów spowodowanych białaczką wśród zarejestrowanych przypadków w Krakowie w latach 1980-90 (Tabela 155).

Tabela 154.
Liczba zarejestrowanych przypadków oraz współczynniki zachorowalności CLL w Polsce w latach 1980-90 według publikacji Kwiatkowski 1994

	Płeć	1980-81	1982-83	1984-85	1986-87	1988-89	1990
Liczba zarejestrowanych przypadków (w tys.)	mężczyźni	0,21	0,20	0,24	0,26	0,35	0,17
	kobiety	0,12	0,15	0,17	0,19	0,26	0,11
Współczynnik zachorowalności standaryzowany wiekiem (/100tys)	mężczyźni	0,8	0,7	0,8	0,7	0,9	0,8
	kobiety	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3

Tabela 155.
Zachorowalność na CLL na terenie województw Dolnego Śląska w latach 1972-1985 (na 100 tys. ludności) wg płci i miejsca zamieszkania na podstawie Kin-Dittmann 1991

Region	Miasto	Wieś	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
woj. wrocławskie	2,27	1,69	2,10	2,44	1,78
woj. legnickie	1,71	2,10	1,86	2,37	1,34
woj. wałbrzyskie	1,33	1,19	1,28	1,58	0,99
woj. jeleniogórskie	1,39	1,99	1,62	1,78	1,46

Tabela 156.
Liczby zachorowań, zgonów oraz innych przypadków (zgonów z innych przyczyn lub zniknięcia z ewidencji) dla CLL w zależności od okresu rozpoznania, płci i miejsca zamieszkania w latach 1980-90 zgodnie z Fornal 2003

		Zachorowania	Zgony	Inne
Okres	1980-1985	170	138	17
	1986-1990	160	101	9
Płeć	Kobiety	142	105	11
	Mężczyźni	188	134	15
Miejsce zamieszkania	Śródmieście	104	77	5
	Krowodrza	99	69	10
	Podgórze	62	41	8
	Nowa Huta	65	52	3

Głównym źródłem aktualnych danych na temat zapadalności na nowotwory jest Krajowy Rejestr Nowotworów [8]. Dane KRN na temat liczby nowych zachorowań na białaczki limfatyczne w latach 1999-2015 przedstawia poniższa tabela (Tabela 157).

Tabela 157.
Dane na temat zapadalności na białaczki limfatyczne w Polsce w latach 1999–2015 wg KRN

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

Rok	Liczba zachorowań ogółem	Liczba zachorowań (wiek ≥ 18 lat) ^a	Surowy współczynnik zachorowań		Standaryzowany współczynnik zachorowań (standaryzacja: populacja świata)	
			mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
2008	1531	1305	4,70	3,37	4,13	2,62
2009	1628	1416	5,21	3,39	4,29	2,53
2010	1614	1415	4,85	3,57	4,10	2,43
2011	1555	1373	4,96	3,17	3,96	2,22
2012	1658	1465	5,18	3,48	4,14	2,38
2013	2234	2039	6,75	4,92	4,98	3,10
2014	1989	1818	6,23	4,17	4,61	2,51
2015	1883	1680	5,73	4,12	4,12	2,99

a) uwzględniono dane dla 20-85+ r.ż. oraz odpowiednio przeskalowane dane 15-19 r.ż.

A.1.3. Umieralność

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnych opublikowanych polskich danych na temat umieralności chorych na CLL.

Głównym źródłem danych dotyczących umieralności na nowotwory w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów [8]. Poniżej zestawiono dane na temat umieralności na białaczki limfatyczne w Polsce w latach 1999–2015 raportowane przez KRN (Tabela 158).

Tabela 158.
Dane na temat umieralności na białaczki limfatyczne w Polsce w latach 1999–2015 wg KRN

Rok	Liczba zgonów ogółem	Liczba zgonów (wiek ≥ 18 lat) ^a	Surowy współczynnik zgonów		Standaryzowany współczynnik zgonów (standaryzacja: populacja świata)	
			mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
1999	932	871	2,91	1,94	2,45	1,18
2000	978	919	2,90	2,18	2,37	1,34
2001	998	922	3,05	2,14	2,49	1,35
2002	1047	992	3,19	2,32	2,55	1,33
2003	1052	1012	3,26	2,28	2,49	1,29
2004	1098	1053	3,40	2,39	2,52	1,28
2005	1123	1087	3,41	2,50	2,56	1,29
2006	1184	1127	3,66	2,58	2,66	1,44
2007	1216	1175	3,67	2,75	2,59	1,36
2008	1210	1168	3,76	2,63	2,60	1,23
2009	1196	1162	3,71	2,60	2,55	1,18
2010	1216	1179	3,69	2,65	2,47	1,22

Rok	Liczba zgonów ogółem	Liczba zgonów (wiek ≥18lat) ^a	Surowy współczynnik zgonów		Standaryzowany współczynnik zgonów (standaryzacja: populacja świata)	
			mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety
2011	1301	1271	3,98	2,81	2,62	1,26
2012	1254	1220	3,83	2,72	2,44	1,16
2013	1307	1274	4,14	2,70	2,55	1,18
2014	1201	1177	3,75	2,53	2,25	1,00
2015	1279	1255	3,87	2,81	2,28	1,11

a) uwzględniono dane dla 20-85+ r.ż. oraz odpowiednio przeskalowane dane 15-19 r.ż.

A.1.4. Przeżycie pacjentów z CLL

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 publikacje raportujące przeżycie (względne lub obserwowane) wśród pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce na podstawie lokalnego rejestru (Fornal 2003 [59]) lub w oparciu o grupę pacjentów włączonych do badania (Sokołowska 2000 [60], Lech-Maranda 2013 [39]). We wcześniej wspomnianej publikacji Fornal 2003 zaprezentowano dane pochodzące z Krakowskiego Rejestru Nowotworów z lat 1980-1990 dotyczące mediany przeżycia oraz przeżyć 1-roczych i 5-letnich wśród pacjentów z CLL (Tabela 159).

Tabela 159.

Mediana funkcji przeżycia oraz obserwowane i względne przeżycia 1-rocze i 5-letnie wśród pacjentów z CLL w Krakowie w latach 1980-90 wg Fornal 2003

	1980-85		1986-90		1980-90	
	obserwowane	względne	obserwowane	względne	obserwowane	względne
Mediana w miesiącach (95% CI)	37,6 (22,7-53,7)		60,0 (46,5-75,5)		48,0 (40,5-57,1)	
Przeżycie 1-rocze % (SD)	70 (3)	76 (3)	79 (3)	86 (3)	75 (2)	82 (2)
Przeżycie 5-letnie % (SD)	38 (4)	57 (6)	51 (4)	77 (6)	46 (3)	70 (5)

W publikacji Sokołowska 2000 przedstawiono badania przeżyć długoterminowych wśród pacjentów z CLL leczonych w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 1975-1998. Badaniem objęto 12 chorych z przeżyciem 10-23 lat. Mediana przeżycia chorych w tym badaniu wynosiła 14,3 lat.

W badaniu Lech-Maranda 2013 uczestniczyło 292 pacjentów z CLL z Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2001-2008, u których mediana przeżycia po włączeniu leczenia wynosiła 7,7 miesięcy. W publikacji zestawiono dane dotyczące 3-letnich i 10-letnich przeżyć w

zależności od czynników prognostycznych tj. wiek, płeć, stadium choroby wg klasyfikacji Rai, poziom beta2-mikroglobuliny, poziom LDH, obecność i rodzaj zmiany cytogenetycznej (Tabela 160).


Tabela 160.
10-letnie przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników prognostycznych na podstawie Lech-Maranda 2013

Populacja CLL		Przeżycie 10-letnie całkowite% (95% CI)
Wiek	≤60 lat	68,2 (58-77)
	>60 lat	59,1 (44-73)
Płeć	Kobiety	70,7 (57-81)
	Mężczyźni	58,2 (46-69)
Zmiany cytogenetyczne	Delecja 13q	93,0 (71-99)
	Brak	-
	Trisomia 12	72,0 (35-92)
	Delecja 11q	66,7 (21-94)
	Delecja 17p	0

A.2. Uwagi AOTMiT w odniesieniu do analizy wpływu na budżet do zlecenia AOTMiT nr 56/2016

Tabela 161.

Uwagi AOTMiT w odniesieniu do analizy wpływu na budżet do zlecenia AOTMiT nr 56/2016

Uwaga AOTMiT	Zasadność uwagi w odniesieniu do niniejszej analizy wpływu na budżet
Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.2.2016 [16]	
<p>„Kluczowe założenia: scenariusz istniejący - pacjenci leczeni są dwoma schematami chemioterapii: BR i R-HDMP w arbitralnie przyjętych proporcjach (50%, 50%). Przyjęto założenie, że leczenie schematem BR trwa 6 (4-tygodniowych) cykli, zaś leczenie R-HDMP 5 cykli (4-tygodniowych) „</p> <p><u>Komentarz analityka AOTMiT:</u> „Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak danych dotyczących stosowanych terapii założenie przyjęte przez wnioskodawcę obarczone jest dużą niepewnością. Z danych NFZ wynika, że najczęściej stosowanym w CLL lekiem jest cyklofosfamid, który może być składnikiem wielu terapii wielolekowych, które nie zawsze muszą zawierać rytuksymab. Przyjęcie założenia, że 100% pacjentów stosuje rytuksymab może prowadzić do zawyżenia kosztów w scenariuszu istniejącym i tym samym do zaniżenia kosztów inkrementalnych. Brak jest jednak precyzyjnych danych, które można byłoby wykorzystać do oszacowania udziałów w rynku leków. Zdaniem analityków założenie to powinno być przetestowane w ramach analizy wrażliwości.”</p>	
<p>„Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali wielkość populacji docelowej w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane NFZ (zamieszczone w raporcie AOTM dla leku dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa), • dane z przeprowadzonej ankiety wśród trzech klinik leczących pacjentów z CLL w Polsce, • opinie ekspertów klinicznych. <p>Na podstawie danych z raportu dla dazatynibu (Raport Nr: AOTM-OT-431-5/2014) oszacowano średnią liczbę chorych z rozpoznaniem C91.1 leczonych rocznie chemioterapią w Polsce.”</p> <p><u>Komentarz analityka AOTMiT:</u> „Należy zwrócić uwagę, że dane wykorzystane przez wnioskodawcę (pochodzące z raportu AOTM dla dazatynibu) są różne od danych przekazanych Agencji przez NFZ pismem znak: DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r. Na podstawie danych przekazanych przez NFZ powyższym pismem można stwierdzić, że liczba pacjentów z ICD-10 C91.1 (jako rozpoznanie główne lub współistniejące), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapię) wynosiła w roku 2012 3 251 pacjentów, w roku 2013 3 258 pacjentów, w roku 2014 3 382 pacjentów i w roku 2015 3 342 pacjentów, co odpowiada średniej rocznej liczbie takich pacjentów na poziomie 3 308. Powyższa wartość jest oszacowana na podstawie niepowtarzalnego identyfikatora (brak zdublowanych pacjentów). Wartość ta jest przeszło 3 razy większa niż wartość uwzględniona przez wnioskodawcę. Dodatkowo dane NFZ sugerują praktyczny brak rocznego wzrostu liczby leczonych pacjentów (autorzy BIA wnioskodawcy założyli roczny wzrost wielkości populacji na poziomie 14,3%, natomiast dane NFZ sugerują, że wartość ta wynosi 0,95%.”</p>	<p>W wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet do oszacowania liczebności populacji docelowej uwzględniono średnią liczbę leczonych pacjentów z CLL w Polsce według danych NFZ w okresie 2012–2015, tj. 3 308 pacjentów. Ze względu na znany wzrost populacji pacjentów leczonych (0,95%), założono, że liczba ta będzie stała w horyzoncie czasowym analizy. Podejście takie jest zgodne z opinią AOTMiT. Potwierdzenia właściwej liczby pacjentów szukano również w danych epidemiologicznych. Przeprowadzone na ich podstawie oszacowania są zbliżone lub wyższe od określonej w analizie liczby pacjentów.</p>

Uwaga AOTMiT	Zasadność uwagi w odniesieniu do niniejszej analizy wpływu na budżet
<p><u>Komentarz oceniającego:</u> „W AWB przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych. Należy zwrócić uwagę, na wąski zakres testowanej zmienności. Zdaniem analityków zasadne byłoby przeprowadzenie analizy wrażliwości testującej założenia odnośnie udziałów w rynku poszczególnych terapii w ramach scenariusza istniejącego.”</p>	<p>W analizie przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność najistotniejszych parametrów obarczonych niepewnością:</p> <ul style="list-style-type: none">• liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego,• maksymalnej długości terapii standardowej,• krzywej trwania terapii,• odsetka pacjentów przechodzących na kolejną linię po progresji,• kosztów terapii standardowej. <p>Rozważenie w analizie wrażliwości wariantów minimalnych i maksymalnych dla kosztów, maksymalnej długości terapii oraz wariantów wyboru krzywej PFS dla terapii standardowej uwzględnia potencjalną niepewność zastosowanego rozkładu schematów terapii standardowej.</p>