ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0

WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ U PACJENTÓW Z OBECNOŚCIĄ DELECJI 17P I/LUB MUTACJĄ TP53

[redacted]

Kraków – listopad 2018

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: 1 listopada 2018 r.

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted]	analiza danych, metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, opracowanie pliku obliczeniowego analizy,
[redacted]	analiza danych, opracowanie teksu analizy,
[redacted]	analiza danych, opracowanie teksu analizy,
[redacted]	metodyka analizy, opracowanie tekstu analizy, koordynacja prac.

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

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

Kontrola obliczeń: [redacted]
Korekta językowa: [redacted]
Kontrola merytoryczna: [redacted]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbvie Polska Sp. z. o. o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[redacted]

Spis treści

STRESZCZENIE 8

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY 11

1.1. Cel analizy 11

1.2. Problem zdrowotny 11

1.3. Stan aktualny 12

1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2018 12

1.3.2. Szacowane aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej 13

1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana 13

1.3.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana 13

1.4. Interwencja oceniana 23

1.4.1. Wenetoklaks 23

1.4.2. Rytuksymab 24

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej 25

1.6. Założenia analizy 26

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE 29

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy 29

2.2. Forma analizy 29

2.3. Perspektywa analizy 30

2.4. Horyzont czasowy analizy 30

2.5. Populacja docelowa 30

2.5.1. Nowe przypadki 33

2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej 38

2.6.1. Scenariusz istniejący 38

2.6.2. Scenariusz nowy 39

2.7. Charakterystyka pacjentów 39

2.7.1. Średnia powierzchnia ciała pacjentów 39

2.7.2. Średnia masa ciała pacjentów 40

2.8. Dawkowanie 40

2.8.1. Schemat VEN + RTX 40

2.8.2. IBR (ibrutynib) 42

2.8.3. Schematy stosowane w leczeniu po progresji....42
2.9. Koszty....43
2.9.1. Koszt interwencji....43
2.9.2. Koszt ibrutynibu....44
2.9.3. Koszty podania leków....44
2.9.4. Koszty monitorowania i diagnostyki....46
2.9.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych....53
2.9.6. Koszt leczenia po progresji....58
2.9.7. Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia....64
2.9.8. Koszt opieki terminalnej....65
2.10. Analiza wrażliwości....66
[redacted]....67
[redacted]....67
[redacted]....67
[redacted]....67
[redacted]....68
[redacted]....68
[redacted]....68
[redacted]....69
[redacted]....69
[redacted]....70
[redacted]....71
[redacted]....71
[redacted]....72
[redacted]....72
[redacted]....73
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA....75
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych....75
4.2. Aspekty etyczne i społeczne....75
[redacted]....77
[redacted]....79
7. OGRANICZENIA....80
8. DYSKUSJA....82
9. BIBLIOGRAFIA....85

10. SPIS ELEMENTÓW 88

10.1. Spis tabel 88

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA 91

ANEKS A. 93

A.1. Analiza wrażliwości 93

[redacted] 94

[redacted] 95

[redacted] 97

A.2. Rozkład kohorty 98

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane *(Adverse Event)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B *(B Cell Receptor inhibitor)*
BIA	Analiza wpływu na budżet *(Budget Impact Analysis)*
BR	Schemat leczenia złożony z bendamustyny oraz rytuksymabu
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLB	Chlorambucyl
CLLEAR	Czeski rejestr pacjentów z PBL *(Chronic Lymphocytic Leukemia Registry)*
del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
ECOG	Skala sprawności chorego *(Eastern Cooperative Oncology Group)*
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu oraz rytuksymabu
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ *(Fluorescence in situ hybridization)*
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HDMP	Wysokie dawki metyloprednizolonu *(High-Dose Methylprednisolone)*
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
HTA	Ocena technologii medycznych *(Health Technology Assessment)*
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych *(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)*

IBR	Ibrutynib
ICTH	Immunochemioterapia *(Immunochemotherapy)*
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mTP53	Mutacja genu TP53
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych *(Polish Adult Leukemia Group)*
PBL	Przewlekła Białaczka Limfocytowa
[redacted]	[redacted]
RTX	Rytuksymab
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane *(Serious Adverse Event)*
VEN	Wenetoklaks
WLR	Wykaz leków refundowanych

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 wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) stosowanego w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia za leki, zatem perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent są tożsame. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że wenetoklaks będzie finansowany w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1).

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane NFZ zamieszczone w analizie weryfikacyjnej dla leku Imbruvica® [1] z danymi z czeskiego rejestru CLLEAR. W ramach analizy przeprowadzono obliczenia w scenariuszu istniejącym oraz scenariuszu nowym. W scenariuszu nowym, w odróżnieniu od scenariusza istniejącego, obliczenia przeprowadzono przy założeniu finansowania wenetoklaksu ze środków publicznych.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, w skład których wchodzą:

- koszty wenetoklaksu,
- koszty pozostałych leków (rytuksymabu oraz ibrutynibu),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania i diagnostyki,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty monitorowania pacjentów, u których nie stosuje się aktywnego leczenia po progresji,
- koszty opieki terminalnej.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[redacted]

Wyniki

Populacja

[redacted]

[redacted]

Wydatki inkrementalne

[redacted]

[redacted]

Scenariusz istniejący

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Scenariusz nowy

[redacted]

[redacted]

Wnioski końcowe

[redacted]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) stosowanego w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

1.2. Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*, ICD-10: C91.1) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [2].

Według klasyfikacji WHO z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie ≥5,0×10^9/l we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową) [2].

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż 5,0×10^9/l [2].

W charakterystyce kliniczno-morfologicznej PBL, często już na początku choroby, dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych. Najpowszechniejszą z aberracji jest obecność delecji 13q14, którą stwierdza się u ok. 50% chorych, głównie w stanie mutacji genu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH). Rzadziej występuje delecja 11q i trisomia chromosomu 12, które obserwuje się najczęściej u chorych z niezmutowanym genem IgVH i agresywną postacią choroby. Z kolei najrzadszymi formami spośród znanych anomalii cytogenetycznych są delecja 17p (del17p) i mutacja supresora nowotworowego TP53. W momencie

rozpoznania PBL, del17p występuje u ok. 3,4-8,5% pacjentów, a w przypadku nawrotu lub opornej na leczenie choroby odsetek ten wzrasta do nawet 37%. Mutacja TP53 rzadko występuje jako izolowana forma zaburzeń cytogenetycznych - w ponad 50% przypadków rozpoznaje się ją łącznie z del17p [2].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.3. Stan aktualny

Aktualnie (stan za dzień złożenia wniosku tj. 1 listopada 2018 r.) w Polsce w leczeniu opornej lub nawrotowej PBL u osób dorosłych, z potwierdzoną obecnością del17p lub/i mTP53 finansowane ze środków publicznych są następujące opcje terapeutyczne:

- ibrutynib w ramach Programu Lekowego B.92: *Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: 91.1),*
- metyloprednizolon podawany w wysokich dawkach, który rozliczany jest w ramach hospitalizacji,
- rytuksymab finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.51 do Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [2].

Finansowaniu ze środków publicznych nie podlega: idelalizyb, wenetoklaks w monoterapii oraz alemtuzumab. W przypadku alemtuzumabu pacjenci mogą go otrzymać bezpłatnie w ramach programu prowadzonego przez firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*) [2].

1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2018

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (stan na 2018 rok) przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano do prognozy liczebności populacji docelowej niniejszej analizy.

Szczegółowe informacje dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdziale 2.5. Zgodnie z odnalezionymi źródłami danych liczba pacjentów w 2018 roku wynosi [redacted] osób (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2019 roku

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę chemioterapii	-	3 470
Liczba dorosłych pacjentów (≥ 18 lat)	91,42%	3 143
Liczba pacjentów otrzymujących II i kolejne linie	34,30%	1 078
Liczba pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1	93,41%	1 007
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	100%	1 007

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej	[redacted]	[redacted]

1.3.2. Szacowane aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej

Szacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2018 roku tj. dla [redacted] pacjentów (Tabela 2). Liczebność populacji docelowej w 2018 roku jest znacznie wyższa niż w latach analizy (2019-2024). Wynika to z faktu, że do 2018 roku nie było dostępnego innego leczenia u pacjentów z nawrotową i oporną PBL poza chemioterapią. Pod koniec 2017 roku ibrutynib znalazł się na liście leków refundowanych i założono, że wszyscy pacjenci do tego momentu oczekujący na skuteczne leczenie, w 2018 roku rozpoczną leczenie ibrutynibem w ramach dostępnego programu lekowego. Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej analizy wynoszą około [redacted] rocznie.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[redacted]

1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Venclyxto® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce, zatem brak jest informacji o liczbie pacjentów aktualnie stosujących preparat Venclyxto®.

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

Zgodnie z ChPL [3], wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Produkt Venclyxto® w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

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

Poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana.

1.3.4.1. Populacja obejmująca dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii

W celu oszacowania liczby dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii wykorzystano dane zamieszczone w analizie weryfikacyjnej (AWA) dla preparatu Imbruvica® [1]. Przedstawione dane dotyczyły liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (głównym lub współistniejącym), którzy otrzymali przynajmniej jedną linię chemioterapii w latach 2012–2015. Prognozowaną liczbę osób na lata 2016–2019 zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii

Rok podjęcia leczenia	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba osób	3 251	3 258	3 382	3 342	3 374*	3 406*	3 438*	3 470*
% przyrost liczby osób	-	0,22%	3,81%	-1,18%	0,95%	0,95%	0,95%	0,95%

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

Odsetek pacjentów dorosłych wśród wszystkich pacjentów z PBL oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [4]. Do obliczeń wykorzystano dane o zapadalności na białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) w latach 1999–2015. Do danych dopasowano trend liniowy, otrzymując prognozę na lata 2016–2021. Odsetek dorosłych pacjentów wyznaczono jako średni odsetek z lat 2019–2021 (Tabela 4, Tabela 5).

Tabela 4.
Liczba zachorowań na przewlekłe białaczki limfatyczne (ICD-10: C91)

Rok	Zachorowania	
	Wszystkie przypadki	Liczba dorosłych
1999	1 197	998
2000	1 237	1 017
2001	1 132	932
2002	1 131	951
2003	1 283	1 095

Rok	Zachorowania	
	Wszystkie przypadki	Liczba dorosłych
2004	1 427	1 263
2005	1 445	1 237
2006	1 415	1 210
2007	1 381	1 202
2008	1 531	1 305
2009	1 628	1 416
2010	1 614	1 415
2011	1 555	1 373
2012	1 658	1 465
2013	2 234	2 039
2014	1 989	1 818
2015	1 883	1 680
2016	2 002	1 810
2017	2 057	1 865
2018	2 111	1 920
2019	2 165	1 974
2020	2 219	2 029
2021	2 273	2 084

Tabela 5.
Odsetek dorosłych pacjentów (18+) wśród wszystkich osób z białaczką limfatyczną

Parametr		2019	2020	2021
Liczba osób	**0–85+**	2 165	2 219	2 273
	18+	1 974	2 029	2 084
Odsetek dorosłych		91,19%	91,42%	91,64%
Średnia			91,42%	

Odsetek pacjentów, którzy otrzymają co najmniej drugą linię leczenia oszacowano na podstawie informacji zawartych w publikacji Mato 2016 [5]. Zgodnie z danymi zamieszczonymi w publikacji, spośród 895 pacjentów, w momencie włączenia do badania 157 pacjentów otrzymywało drugą linię leczenia, natomiast trzecią lub kolejną linię leczenia otrzymywało 150 pacjentów. W związku z tym, oszacowany odsetek pacjentów otrzymujących co najmniej drugą linię leczenia wyniósł 34,30% (Tabela 6).

Tabela 6.
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia	34,30%

Oszacowaną liczebność populacji obejmująca dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii zaprezentowano poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczebność populacji obejmująca dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę chemioterapii	-	3 470
Liczba dorosłych pacjentów	91,42%	3 172
Liczba pacjentów, którzy otrzymali II i kolejne linie leczenia	34,30%	1 088
Liczba dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii	**-**	**1 088**

1.3.4.2. Populacja obejmująca dorosłych pacjentów z PBL z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się

1.3.4.2.1. Populacja pacjentów, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie

Liczbę dorosłych osób wśród pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii określono na podstawie tych samych, co w przypadku populacji pacjentów odpowiedniej do leczenia preparatem Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem.

Pacjenci wcześniej nieleczeni

W celu oszacowania liczebności pacjentów wcześniej nieleczonych określono odsetek pacjentów z PBL otrzymujących pierwszą linię leczenia. Odsetek ten został przyjęty na podstawie danych z publikacji Mato 2016 [5]. Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu pierwszą linię leczenia otrzymywało 588 pacjentów spośród 895 włączonych do badania. Wobec tego odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linie leczenia wyniósł 65,70% (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia

Parametr	Odsetek
Odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia	65,70%

Wykrywanie aberracji cytogenetycznych możliwe jest dzięki zastosowaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH). W obliczeniach przyjęto, że badanie FISH mające na celu wykrycie obecności delecji 17p zostanie wykonane u wszystkich pacjentów z PBL.

Zgodnie z danymi czeskimi, występowanie del17p stwierdzono u [redacted] pacjentów wcześniej nieleczonych, zaś mutację TP53 u [redacted] wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL. Ze względu na fakt, iż mutacja TP53 może być stwierdzona niezależnie od stwierdzenia del17p, do danych czeskich zastosowano mnożnik odzwierciedlający stosunek między liczbą pacjentów z del17p i/lub mTP53 a liczbą pacjentów wyłącznie z del17p. Do obliczeń wykorzystano dane z publikacji Gonzalez 2011 [6]. W badaniu Gonzalez 2011 [6] ocenie poddano 529 pacjentów. Delecje 17p potwierdzono u 33, zaś mutację TP53 u 40 z nich. Wśród pacjentów z mTP53, 25 miało również del17p. Stosunek pacjentów, u których rozpoznano del17p i/lub mTP53 do pacjentów z del17p wyniósł 1,45. Oszacowany mnożnik zastosowano do odsetka pacjentów z del17p z rejestru czeskiego, uzyskując odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród nieleczonych pacjentów z PBL w wysokości [redacted]

Niektóre choroby oraz substancje wykorzystywane w ich leczeniu czynią populację nieodpowiednią do stosowania BCRi. Wśród najczęściej wymienianych znajdują się zapalenie jelita grubego, migotanie przedsionków oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz [7]. Odsetek pacjentów nieodpowiednich do zastosowania terapii BCRi określono na podstawie badań: Thurmes 2008 [8] oraz Shanafelt 2017 [9]. W badaniu Thurmes 2008 [8] przeanalizowano dane 373 nowo rozpoznanych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL z *Mayo Clinic* w USA zebrane w latach 1995–2006. Pacjenci podlegali obserwacji przez 12 miesięcy od momentu diagnozy PBL. Ocenie podlegało rozpowszechnienie chorób współistniejących w momencie diagnozy PBL. Na podstawie publikacji wyznaczono odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jelita grubego wynoszący 20,11%. W publikacji Shanafelt 2017 [9] zebrano dane od 2 444 nowo rozpoznanych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL z Mayo Clinic w USA w latach 1995–2015. Pacjenci podlegali obserwacji przez 12 miesięcy od chwili diagnozy. Celem badania było określenie odsetka pacjentów, u których wystąpiło migotanie przedsionków zarówno w momencie diagnozy PBL, jak i podczas trwania obserwacji. Migotanie przedsionków wystąpiło u 6,06% pacjentów. Na podstawie odnalezionych publikacji przyjęto, że łącznie u 26,17% pacjentów nie będzie można zastosować inhibitorów BCR, a tym samym taki odsetek pacjentów będzie nieodpowiedni do leczenia BCRi (Tabela 9).

Tabela 9.
Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z PBL, u których wystąpiło migotanie przedsionków	6,06%	Shanafelt 2017 [9]
Odsetek pacjentów z PBL, u których wystąpiło zapalenie jelit	20,11%	Thurmes 2008 [8]
Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi	**26,17%**	

Poniżej zaprezentowano oszacowaną liczebność populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (Tabela 10).

Tabela 10.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie – pacjenci wcześniej nieleczeni

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii	-	3 470
Liczba dorosłych pacjentów	91,42%	3 172
Liczba pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną linię leczenia	65,70%	2 084
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	100%	2 084
Liczba pacjentów z del 17p i/lub mTP53 (w momencie diagnozy)	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRi	26,17%	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie (pacjenci wcześniej nieleczeni)		[redacted]

Pacjenci wcześniej leczeni

Liczebność populacji pacjentów uprzednio leczonych oszacowano w ten sam sposób, co liczebność populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. W obliczeniach przyjęto takie same wartości odnośnie odsetka pacjentów dorosłych (91,42%), odsetka pacjentów, u których wykonano badanie FISH (100%) oraz odsetka pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi (26,17%). Odsetek pacjentów otrzymujących co najmniej II linię leczenia przyjęto na podstawie badania Mato 2016 [5] (34,30%).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z czeskiego rejestru CLLEAR, odsetek pacjentów z del17p wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej drugą linię leczenia wynosi [redacted] zaś z mTP53 [redacted] Mutacja TP53 może wystąpić u osób z lub bez del17p. Do danych z czeskiego rejestru CLLEAR zastosowano mnożnik odzwierciedlający stosunek między liczbą pacjentów z del17p i/lub mTP53, a liczbą pacjentów z del17p. W trzech badaniach Lozanski 2004 [10], Zenz 2009 [11] oraz Sciume [12] u pacjentów stwierdzono zarówno obecność del17p, jak i mTP53. Na podstawie danych z wymienionych publikacji oszacowano stosunek liczby pacjentów z del17p i mTP53 do liczby pacjentów z del17p na poziomie 1,33. Wyznaczony mnożnik zastosowano do odsetka pacjentów z del17p z rejestru CLLEAR, otrzymując odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych wynoszący [redacted]

Liczebność populacji pacjentów uprzednio leczonych oszacowaną z wykorzystaniem powyższych odsetków zaprezentowano poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie – pacjenci uprzednio leczeni

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii	-	3 470
Liczba dorosłych pacjentów	91,42%	3 172
Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia	34,30%	1 088

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	100%	1 088
Liczba pacjentów z del 17p i/lub mTP53	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRi	26,17%	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie (pacjenci wcześniej leczeni)		[redacted]

1.3.4.2.2. Populacja pacjentów, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie powiodło się

Program lekowy B.92

Obecnie w Polsce jedynym refundowanym lekiem z grupy BCRi jest preparat Imbruvica® zawierający substancje czynną ibrutynib [13]. Lek ten jest refundowany w ramach programu lekowego B.92 *Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.* Dane dotyczące liczby osób leczonych w PL B.92 są obecnie dostępne tylko za I półrocze 2018 roku. Zgodnie z raportem opublikowanym na stronie IKAR pro [14], w I półroczu 2018 roku w ramach PL B.92 leczonych było 110 pacjentów. W analizie przyjęto, że w ciągu całego roku 2018 liczba leczonych pacjentów będzie dwukrotnie wyższa. Założono, że wartość ta będzie się utrzymywać w czasie i każdego roku w realizowanym programie lekowym leczonych będzie 220 pacjentów. W celu oszacowania liczby pacjentów, u których leczenie BCRi nie powiodło się, na przyjętą liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.92 nałożono odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi.

Odsetek pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi wyznaczono na podstawie analizy danych dla pacjentów z PBL włączonych do rejestru czeskiego CLLEAR [15]. Do rejestru włączono [redacted] pacjentów z PBL, zarówno leczonych, jak i tych którzy nie otrzymali leczenia. Pacjenci w ramach terapii otrzymali BCRi, ICTH (immunochemioterapię), chemioterapię, przeszczep lub kortykosteroidy. [redacted] pacjentów otrzymało od 1 do 6 linii leczenia, z czego [redacted]. Spośród pacjentów otrzymujących BCRi, [redacted] przerwało leczenie na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych, progresji choroby, niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub zgonu. Odsetek pacjentów po niepowodzeniu BCRi oszacowano na [redacted]

Oszacowaną na podstawie danych dla programu lekowego B.92 liczebność populacji dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi nie powiodło się – na podstawie danych dla programu lekowego B.92

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów w programie lekowym B.92	-	220
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	[redacted]	[redacted]

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – na podstawie danych dla programu lekowego B.92		[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]

1.3.4.2.3. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się (Tabela 15).

Tabela 15.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się

Parametr	2019
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie (pacjenci wcześniej nieleczeni)	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie (pacjenci wcześniej leczeni)	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – na podstawie danych dla programu lekowego B.92	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – na podstawie danych dla programu wczesnej dostępności ibrutynibu	[redacted]
Razem	[redacted]

1.3.4.3. Populacja obejmująca dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego komórek B

Obecnie w Polsce nie jest refundowane leczenie BCRi dla pacjentów bez del17p i/lub mTP53. W związku z tym, do wyznaczenia liczby pacjentów po niepowodzeniu BCRi oraz immunochemioterapii (ICTH) posłużono się również danymi dotyczącymi pacjentów będących w programie wczesnej dostępności [17]. Pacjenci objęci programem przed przejściem na ibrutynib otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia. W związku z tym, jeśli pacjent miał niepowodzenie BCRi, to miał również niepowodzenie immunochemioterapii.

W kolejnym kroku oszacowano liczbę pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi, a następnie liczbę pacjentów, u których wykonano badanie FISH (celem wykluczenia obecności del17p i/lub mutacji TP53). Posłużono się tymi samymi odsetkami pacjentów, które wykorzystano do oszacowania

liczebności populacji po niepowodzeniu BCRi. Następnie na podstawie danych z czeskiego rejestru CLLEAR wyznaczono odsetek pacjentów wcześniej leczonych, u których nie wystąpiły analizowane aberracje cytogenetyczne [15]. Odsetek ten wyniósł [redacted]

Oszacowanie populacji pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się zarówno leczenie BCRi, jaki immunochemioterapia (Tabela 16)

Tabela 16.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi

Rok	Odsetek	2019
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	100%	[redacted]
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.3.4.4. Podsumowanie

Poniżej zestawiono wszystkie oszacowania dotyczące analizowanych subpopulacji. Należy jednak podkreślić, że całkowita liczebność populacji nie jest sumą liczebności poszczególnych subpopulacji. W rzeczywistości populacja pacjentów, którzy zostali wyszczególnieni w ramach oszacowania populacji, która może kwalifikować się do leczenie preparatem Venclyxto® w monoterapii zawiera się w populacji pacjentów, którzy mogą zostać zakwalifikowani do leczenia preparatem Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem. W związku tym, finalna liczebność populacji obejmująca pacjentów, u których wnioskowana technologia może mieć zastosowanie to około [redacted] pacjentów (Tabela 17).

Tabela 17.
Liczebność populacji, w której preparat Venclyxto® może mieć zastosowanie

Parametr	2019
Liczba dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii	1 088
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie	[redacted]
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się	[redacted]
Liczba pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się immunochemioterapia i leczenie BCRi	[redacted]
Liczba pacjentów, w której wnioskowana technologia może mieć zastosowanie	[redacted]

1.4. Interwencja oceniana

1.4.1. Wenetoklaks

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX52 [2].

Mechanizm działania: wenetoklaks jest silnie działającym selektywnym inhibitorem antyapoptotycznego białka BCL-2, którego nadekspresję wykazano w licznych badaniach poświęconych wyjaśnieniu mechanizmu etiopatogenezy PBL. Wenetoklaks łączy się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w białku BCL-2 i unieczynnia go, co doprowadza do zapoczątkowania procesu wzrostu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej, aktywacji kaspaz i programowanej śmierci komórki. Ponadto w badaniach nieklinicznych VEN wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją BCL-2 [2].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [2].

Ponadto wenetoklaks w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

- przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub z mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się;
- przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53 u dorosłych pacjentów, u których nie powiodła się zarówno chemioimmunoterapia, jak i BCRi [2].

Dawkowanie i sposób podania:

Terapię produktem leczniczym Venclyxto® powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dawkowanie należy rozpocząć od schematu miareczkowania dawki, gdzie zalecana dawka początkowa VEN wynosi 20 mg i podawana jest doustnie raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy zwiększać stopniowo do 400 mg przez okres 5 tyg. Dostosowanie dawki VEN ma na celu stopniowe zmniejszenie masy guza oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*). Po zakończeniu miareczkowania dawki zalecana dawka VEN podawanego w połączeniu z RTX wynosi 400 mg raz na dobę. Z kolei terapię RTX należy rozpocząć, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania VEN (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę) przez okres 7 dni. Terapię VEN należy przyjmować przez czas 24 miesięcy począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania RTX [2].

Status rejestracyjny: Produkt leczniczy Venclyxto® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 5 grudnia 2016 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 6 września 2018 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [2].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy Venclyxto® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [2].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Venclyxcto® (AbbVie Ltd) [2].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [2].

1.4.2. Rytuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02 [2].

Mechanizm działania: Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim. Przeciwciało to wiąże się swoiście z występującym na powierzchni limfocytów B antygenem CD20, co uruchamia mechanizmy układu odpornościowego, prowadzące do lizy limfocytów B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek zalicza się cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza oraz cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał. Wykazano również, iż połączenie rytuksymabu z antygenem CD20 na limfocytach B prowadzi do programowanej śmierci komórki na drodze apoptozy [2].

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera®, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią. Inne wskazania do stosowania produktu MabThera® to chłoniaki nieziarnicze, reumatoidalne zapalenie stawów oraz ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń. Szczegółowe informacje dotyczące wskazań dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego (MabThera®) [2]

Dawkowanie i sposób podania w PBL: produkt leczniczy MabThera® jest podawany w postaci wlewu dożylnego pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym jest stały dostęp do sprzętu i leków niezbędnych do prowadzenia resuscytacji. W przypadku pierwszego podania zalecana szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz. i może być zwiększana co 30 min. do maksymalnej szybkości wynoszącej 400 mg/godz. Kolejne dawki rytuksymabu należy podawać z szybkością początkową 100 mg/godz., do osiągnięcia maksymalnej szybkości 400 mg/h [2].

W połączeniu z chemioterapią u chorych wcześniej niepoddanych leczeniu lub u chorych opornych na leczenie, bądź z nawrotem choroby zalecana dawka to 375 mg/m^2 powierzchni ciała (p. c.) w 0 dniu pierwszego cyklu, a następnie w 500 mg/m^2 p. c., podawana w 1 dniu każdego cyklu. Leczenie

obejmuje w sumie 6 cykli. Leczenie chemioterapią powinno być stosowane po infuzji produktu MabThera® [2].

Pacjenta należy poddać nawodnieniu i terapii urtykostatykami na 48 godz. przed rozpoczęciem terapii. W przypadku pacjentów, u których liczba limfocytów wynosi >25 x 10^9/l tuż przed wykonaniem infuzji zaleca się podanie dożylne 100 mg prednizonu lub prednizolonu w celu obniżenia szybkości rozwoju i ciężkich ostrych reakcji związanych z infuzją i/lub zespołu uwalniania kinin [2].

Ponadto zaleca się by monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. W przypadku wstąpienia ciężkiej duszności, skurczu oskrzeli lub hipoksji wlew należy przerwać. Terapie można wznowić po całkowitym ustąpieniu wszystkich objawów, przy czym szybkość wlewu powinna być nie większa niż połowa poprzednio zastosowanej. W przypadku wystąpienia takich samych działań niepożądanych należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego pacjenta [2].

Status rejestracyjny: produkt leczniczy MabThera® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Roche Registration Limited 2 czerwca 1998 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 2 czerwca 2008 r. [18]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [2].

Status refundacyjny w Polsce: Aktualnie produkt leczniczy MabThera® jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu chorych na PBL (ICD-10: C91.1) w ramach katalogu chemioterapii C.51. [2]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- MabThera® (Roche Registration Ltd) [2].

1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Venclyxto® w połączeniu z rytuksymabem (RTX) będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [19], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia każda substancja czynna finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków

o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. W związku z powyższym, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej), proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Venclyxto®.

1.6. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w 7–letnim horyzoncie czasowym.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ze względu na sposób finansowania leków oraz świadczeń uwzględnionych w niniejszej analizie obie perspektywy są tożsame.
- Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych opublikowanych w analizie weryfikacyjnej dla leku Imbruvica® [1] dotyczących liczby pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę chemioterapii oraz odnalezionych publikacji.
- Przyjęto równomierne włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego w ciągu roku.
- W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej stosują ibrutynib.
- W scenariuszu nowym założono, że część pacjentów zamiast ibrutynibu otrzyma leczenie wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem. Odsetek pacjentów stosujących VEN + RTX w scenariuszu nowym przyjęto na poziomie 2/3 w każdym roku analizy.
- Dawkowanie wenetoklaksu oraz ibrutynibu określono na podstawie odpowiednich ChPL ([3] oraz [20]). Dawkowanie rytuksymabu podawanego w skojarzeniu z VEN w ramach proponowanego PL określono na podstawie badania MURANO (Seymour 2018) [21].
- Dawkowanie leków podawanych w ramach leczenia po progresji przyjęto na podstawie rekomendacji diagnostycznych i terapeutycznych dla PBL zamieszczonych w publikacji Robak 2016 [7]. Dawkowanie leków wchodzących w skład schematu BR przyjęto na podstawie badania MURANO (Seymour 2018) [21].
- Średnią powierzchnię ciała pacjentów z PBL przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem [22].
- Koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia w ramach proponowanego PL oszacowano na podstawie aktualnej wyceny badań wyszczególnionych w projekcie PL.
- Koszt monitorowania leczenia ibrutynibem wyceniono na podstawie świadczenia *diagnostyka w programie: Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*.
- Przyjęto, że monitorowanie leczenia chemioterapią będzie odbywać się w ramach świadczenia *okresowa ocena skuteczności chemioterapii*.
- W analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach jednodniowej hospitalizacji, natomiast każde kolejne podanie ze względu na postać leku nie generuje kosztów. W analizie wrażliwości założono, że każde pierwsze podanie leku po zwiększeniu dawki wenetoklaksu odbywa się w ramach jednodniowej hospitalizacji.
- Przyjęto, że podanie rytuksymabu będzie odbywać się w ramach jednodniowej hospitalizacji.

- W analizie nie naliczono dodatkowego kosztu związanego z podaniem ibrutynibu. Ze względu na postać leku (tabletki) przyjęto, że lek będzie wydawany pacjentowi w ramach wizyt monitorujących leczenie.
- W analizie przyjęto, iż dla pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy klinicznej oraz oryginalnego modelu.

[redacted]

W poniższej tabeli (Tabela 18) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 18.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedna dawkę chemioterapii	AWA dla preparatu Imbruvica®	[1]
	Odsetek dorosłych pacjentów (≥ 18 lat)	Dane KRN	[23]
	Odsetek pacjentów otrzymujących II i kolejne linie leczenia	Mato 2016	[5]
	Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0 - 1	Mato 2016	[5]
	Odsetek pacjentów z wykonywanym badaniem FISH	Założenie	-
	Odsetek pacjentów z delecją	Dane czeskiego rejestru CLLEAR, Lozanski 2004, Sciume 2015, Zenz 2009	[10–12, 15]
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Założenie	-
	Scenariusz nowy	Założenie	-
Zużycie zasobów	Dawkowanie	ChPL dla preparatu Venclyxto®, badanie MURANO (Seymour 2018), ChPL dla preparatu Imbruvica®, Robak 2016, Castro 2008, Pileckyte 2011, Knauf 2009	[3, 7, 20, 21, 24–26]
	Średnia powierzchnia ciała pacjentów	Model oryginalny	[22]
Koszty	Koszt leku Venclyxto®	Dane od Zamawiającego	-

Parametr	Źródło	Referencje
Koszty rytuksymabu, ibrutynibu, fludarabiny, cyklofosfamidu oraz bendamustyny	Obwieszczenie MZ, IKAR pro	[13, 14]
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 98/2018/DGL, Zarządzenie Nr 56/2018/DGL	[27, 28]
Koszty diagnostyki i monitorowania	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ, Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ, Zarządzenie Nr 98/2018/DGL, Zarządzenie Nr 102/2018/DGL	[28–31]
Koszty leczenia działań niepożądanych	Model, oryginalny, analiza kliniczna Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ, Statystyki JGP,	[22, 29, 32, 33]
Koszty po progresji	Obwieszczenie MZ, IKAR pro, Zarządzenie Nr 56/2018/DGL, Zarządzenie Nr 102/2018/DGL, Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ	[14, 27, 29, 30]
Koszty monitorowania bez aktywnego leczenia	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ	[29]
Koszty opieki terminalnej	IKAR pro, Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ	[14, 34]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Venclyxto® stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem jako pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 7 latach.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie preparatu Venclyxto® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
4. Określono schematy dawkowania oraz koszty jednostkowe leków wchodzących w skład analizowanych schematów. Uwzględniono także koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji oraz koszty opieki terminalnej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Venclyxto® w skojarzeniu z RTX ze środków publicznych.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w kolejnych latach analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Venclyxto® w skojarzeniu z RTX 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. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do H). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2016, 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 [35], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Venclyxto® oraz aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej dla leków uwzględnionych, w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy NFZ, jak i NFZ + pacjent przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 7–letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Venclyxto® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [36] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [19], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Siedmioletni horyzont czasowy analizy został przyjęty w celu zaprezentowania pełnego spektrum zmian w wydatkach płatnika publicznego spowodowanych finansowaniem VEN w skojarzeniu z RTX. Ograniczenie czasu trwania terapii VEN+RTX do dwóch lat w połączeniu z udowodnioną wysoką skutecznością tego schematu leczenia powoduje powstanie oszczędności dla płatnika publicznego po ok. 6 latach od rozpoczęcia finansowania VEN+RTX. Przyjęcie krótszego (niż 7 lat) horyzontu czasowego analizy nie uwidoczni całkowitych skutków refundacji ze środków publicznych analizowanego schematu leczenia.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

- wiek 18 lat i powyżej,
- stan sprawności wg ECOG 0-1,
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL,

- potwierdzona obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ opublikowane w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Imbruvica® [1] dotyczące liczby pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego C.91.1, którzy otrzymali co najmniej jedna linię chemioterapii w latach 2012–2015. Postępując zgodnie z uwagą zamieszczoną w AWA Imbruvica®, w kolejnych latach założono stały wzrost liczby pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego na poziomie średniego przyrostu wynoszącego 0,95%. Prognozowaną liczbę osób zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 19).

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

Rok podjęcia leczenia	Liczba osób	% przyrost liczby osób
2012	3251	-
2013	3258	0,22%
2014	3382	3,81%
2015	3342	-1,18%
2016	3374	0,95%
2017	3406	0,95%
2018	3438	0,95%
2019	3470	0,95%
2020	3503	0,95%
2021	3536	0,95%
2022	3570	0,95%
2023	3604	0,95%
2024	3638	0,95%
2025	3672	0,95%

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

Do proponowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci, którzy ukończyli 18. rok życia. Powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 we wszystkich grupach wiekowych. W związku z tym koniecznym było określenie odsetka dorosłych pacjentów. Ze względu na brak danych o zapadalności na PBL pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, do oszacowania odsetka dorosłych wśród nowo rozpoznanych pacjentów z PBL wykorzystano dane KRN dotyczące zapadalności na białaczki limfatyczne (C91) [4]. Prezentowane dane obejmują lata 1999–2015, więc dokonano prognozy na lata 2016–2021, dopasowując funkcję trendu liniowego (Tabela 20). Do dalszych obliczeń przyjęto średnią wartość odsetka wynoszącą 91,42%, wyznaczoną na podstawie danych z lat 2019–2021.

Tabela 20.
Odsetek dorosłych pacjentów w populacji z PBL

Rok rozpoznania białaczki limfocytowej	2013	2014*	2015	2016*	2017*	2018*	2019*	2020*	2021*	Średnia z lat 2019–2021
Łączna liczba pacjentów	2234	1 989	1 883	2 002	2 057	2 111	2 165	2 219	2 273	-
Liczba pacjentów 18+	2039	1 818	1 680	1 810	1 865	1 920	1 974	2 029	2 084	-
Odsetek pacjentów18+	91,3%	91,4%	89,2%	90,4%	90,7%	90,9%	91,2%	91,4%	91,6%	91,4%

* Wartości prognozowane

Do populacji docelowej włączani są pacjenci ze stwierdzoną nawrotową/oporną PBL, zatem są to pacjenci u których nie powiodła się przynajmniej jedna linia wcześniejszego leczenia. W związku z tym, na podstawie danych zawartych w publikacji Mato 2016 oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach drugiej (157 pacjentów) lub kolejnych linii (150 pacjentów) wśród wszystkich pacjentów z PBL (895 pacjentów=157+150+588). Otrzymany odsetek pacjentów leczonych na drugiej i kolejnych liniach wyniósł 34,30%. W ramach analizy wrażliwości rozważano scenariusz A1, w którym wykorzystano odsetek oszacowany na podstawie danych z czeskiego rejestru CLLEAR. Spośród [redacted] pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie, [redacted] otrzymało dwie lub więcej linii chemioterapii. Stąd odsetek pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie PBL oszacowano [redacted]%.

Odsetek pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1 oszacowano na podstawie danych zawartych w publikacji Mato 2016 [5]. Wyniósł on 93,41%.

W analizie podstawowej przyjęto, iż wszyscy pacjenci włączania do programu lekowego mieli w przeszłości wykonane badanie FISH w celu wykrycia aberracji cytogenetycznych. Należy również zaznaczyć, iż dane z czeskiego rejestru CLLEAR [15] wskazują, że badanie FISH zostało wykonane u [redacted] pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia, co przekłada się na odsetek w wysokości [redacted] Odsetek ten uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (scenariusz B1).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z czeskiego rejestru CLLEAR, odsetek pacjentów z del17p wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej drugą linię leczenia wynosi [redacted] zaś z mTP53 [redacted] Mutacja TP53 może wystąpić u osób z lub bez del17p. Do danych z czeskiego rejestru CLLEAR zastosowano mnożnik odzwierciedlający stosunek między liczbą pacjentów z del17p i/lub mTP53, a liczbą pacjentów z del17p. W trzech badaniach Lozanski 2004 [10], Zenz 2009 [11] oraz Sciume [12] u pacjentów stwierdzono zarówno obecność del17p, jak i mTP53. Na podstawie danych z wymienionych publikacji oszacowano stosunek liczby pacjentów z del17p i mTP53 do liczby pacjentów z del17p na poziomie 1,33. Wyznaczony mnożnik zastosowano do odsetka pacjentów z del17p z rejestru CLLEAR, otrzymując odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 wśród pacjentów uprzednio leczonych wynoszący [redacted]

Szczegóły oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej analizy

Parametr	Odsetek	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii	-	3470	3503	3536	3570	3604	3638	3672
Liczba dorosłych pacjentów	91,42%	3172	3202	3233	3264	3295	3326	3357
Liczba pacjentów otrzymujących II i kolejne linie	34,30%	1088	1098	1109	1119	1130	1141	1151
Liczba pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-1	93,41%	1016	1026	1036	1046	1056	1066	1076
Liczba pacjentów z wykonanym badaniem FISH	100,00%	1016	1026	1036	1046	1056	1066	1076
Liczba pacjentów ze stwierdzoną del17p i/lub mTP53	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa analizy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5.1. Nowe przypadki

Na potrzeby dalszych obliczeń, w analizie wpływu na budżet konieczne było wyodrębnienie liczby nowych przypadków w populacji docelowej. Punkt wyjścia do obliczeń stanowiła oszacowana powyżej liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy wraz z rokiem poprzedzającym (rok 0).

Tabela 22.
Oszacowana chorobowość populacji docelowej

Wariant	Rok 0. (2018)	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.	Rok 6.	Rok 7.
Populacja docelowa (chorobowość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Powyższe wartości otrzymano z publikacji odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu oraz polskich danych uzyskanych na podstawie informacji NFZ oraz KRN. Należy nadmienić, że są to dane historyczne, uwzględniające chemioimmunoterapię jako standard postępowania. W dalszych obliczeniach przyjęto w uproszczeniu, że oszacowana liczebność populacji uwzględnia pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w poprzednich latach oraz nowe przypadki. Nowe przypadki w populacji docelowej oszacowano w oparciu o skuteczność schematu BR, który uznano jako reprezentatywny dla skuteczności chemioimmunoterapii. Wybrano go również ze względu na dostępność danych o skuteczności BR w analizie ekonomicznej, odpowiadających rozważanej populacji [37]. Wykorzystano dane z modelu ekonomicznego dla populacji pacjentów z delecją 17p/mTP53, leczonych co najmniej drugą linią. Zamiast przeżycia całkowitego (OS), w obliczeniach uwzględniono przeżycie wolne od progresji (PFS). Skuteczność schematu BR w modelu ekonomicznym pochodzi z badania MURANO. W zakresie OS jest ona najprawdopodobniej zawyżona ze względu na fakt, że w ramieniu BR ([redacted]

[redacted]), po progresji choroby znaczna liczba pacjentów otrzymała leczenie ibrutynibem [redacted]) [21]. Ograniczenie to nie dotyczy PFS, ponadto definicja populacji docelowej obejmuje pacjentów w stanie sprawności ECOG 0–1, który może ulec pogorszeniu wraz z progresją choroby. Zmodyfikowano więc poprzednie założenie, przyjmując, że oszacowana chorobowość pacjentów składa się z pacjentów, którzy przeżyli z poprzednich lat i zachowali stopień sprawność ECOG 0–1 (zastąpiony w obliczeniach przez brak progresji) oraz nowych przypadków.

Ze względu na wprowadzenie w 2018 r. w Polsce do refundacji ibrutynibu stosowanego w opornej lub nawrotowej PBL u pacjentów z obecnością delecji 17 i/lub mutacją TP53, zmienia się sytuacja pacjentów w populacji docelowej [38]. W dotychczasowej sytuacji pacjenci doświadczali kolejnych niepowodzeń chemioimmunoterapii (nawrotu lub oporności) następujących szybciej niż w przypadku terapii ibrutynibem. Biorąc pod uwagę, że ibrutynib jest opcją bardziej skuteczną, w rzeczywistości w prognozowanym horyzoncie czasowym analizy prawdopodobnie będzie pojawiać się mniej nowych przypadków ze względu na opóźnioną progresję choroby. W analizie nie uwzględniono tego wpływu w obliczeniach ze względu na ograniczenia techniczne i brak danych pozwalających wykonać takie oszacowania. Uwzględniono natomiast fakt refundacji ibrutynibu zakładając, że pacjenci z populacji docelowej, którzy przeżyli z poprzednich lat, w 2018 roku zostali włączeni do leczenia ibrutynibem. W konsekwencji, w kolejnych latach analizy rozważani będą tylko pacjenci stanowiący nowe przypadki.

Poniżej opisano sposób kalkulacji nowych przypadków w populacji docelowej w oparciu o przyjęte założenia i dane.

- W roku poprzedzającym rozpoczęcie analizy (rok zerowy) przyjęto, że oszacowana liczba pacjentów jest włączana do modelu co cykl (1/13 roku) w liczbie wynoszącej 1/13 oszacowanej rocznej chorobowości.
- Następnie, wykorzystano krzywą PFS schematu BR w celu oszacowania ilu pacjentów pozostanie bez progresji choroby na końcu zerowego roku (po 13 cyklach modelu) oraz na końcu następnego roku (po 26 cyklach modelu). Średnią arytmetyczną z tych wartości przyjęto jako liczbę pacjentów pozostających w populacji docelowej z poprzednich lat przypadającą na 1. rok horyzontu czasowego analizy (średnioroczna wartość). Wartość tę odjęto od oszacowanej chorobowości (w roku 1.), aby uzyskać liczbę nowych przypadków w populacji docelowej w roku 1.
- W drugim roku zastosowano analogiczne postępowanie: w odniesieniu do wszystkich pacjentów z roku zerowego oraz oszacowanych jako nowe przypadki z roku 1. Obliczono ilu pacjentów przeżywających bez progresji będzie na końcu pierwszego roku i na końcu drugiego roku (odpowiednio po 26 i 39 cyklach oraz 13 i 26 cyklach modelu dla pacjentów z roku 0. oraz roku 1.). Wartości te uśredniono, a następnie odjęto od oszacowanej chorobowości na rok drugi, uzyskując w ten sposób liczbę nowych przypadków w roku drugim.
- Analogicznie oszacowano wartości dla kolejnych lat.

W tabeli poniżej przedstawiono skumulowaną liczbę pacjentów pozostających bez progresji choroby do danego cyklu z uwzględnieniem napływu nowych pacjentów (1/13) co cykl, którą wykorzystano w dalszych obliczeniach.

Tabela 23.
Skumulowana liczba pacjentów przeżywająca do danego cyklu bez progresji choroby

Cykl	PFS (BR, del17p)	Nowi pacjenci (odsetek)	Skumulowana liczba pacjentów PFS
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]
18	[redacted]	[redacted]	[redacted]
19	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
21	[redacted]	[redacted]	[redacted]
22	[redacted]	[redacted]	[redacted]
23	[redacted]	[redacted]	[redacted]
24	[redacted]	[redacted]	[redacted]
25	[redacted]	[redacted]	[redacted]
26	[redacted]	[redacted]	[redacted]
27	[redacted]	[redacted]	[redacted]
28	[redacted]	[redacted]	[redacted]
29	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30	[redacted]	[redacted]	[redacted]
31	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cykl	PFS (BR, del17p)	Nowi pacjenci (odsetek)	Skumulowana liczba pacjentów PFS
32	[redacted]	[redacted]	[redacted]
33	[redacted]	[redacted]	[redacted]
34	[redacted]	[redacted]	[redacted]
35	[redacted]	[redacted]	[redacted]
36	[redacted]	[redacted]	[redacted]
37	[redacted]	[redacted]	[redacted]
38	[redacted]	[redacted]	[redacted]
39	[redacted]	[redacted]	[redacted]
40	[redacted]	[redacted]	[redacted]
41	[redacted]	[redacted]	[redacted]
42	[redacted]	[redacted]	[redacted]
43	[redacted]	[redacted]	[redacted]
44	[redacted]	[redacted]	[redacted]
45	[redacted]	[redacted]	[redacted]
46	[redacted]	[redacted]	[redacted]
47	[redacted]	[redacted]	[redacted]
48	[redacted]	[redacted]	[redacted]
49	[redacted]	[redacted]	[redacted]
50	[redacted]	[redacted]	[redacted]
51	[redacted]	[redacted]	[redacted]
52	[redacted]	[redacted]	[redacted]
53	[redacted]	[redacted]	[redacted]
54	[redacted]	[redacted]	[redacted]
55	[redacted]	[redacted]	[redacted]
56	[redacted]	[redacted]	[redacted]
57	[redacted]	[redacted]	[redacted]
58	[redacted]	[redacted]	[redacted]
59	[redacted]	[redacted]	[redacted]
60	[redacted]	[redacted]	[redacted]
61	[redacted]	[redacted]	[redacted]
62	[redacted]	[redacted]	[redacted]
63	[redacted]	[redacted]	[redacted]
64	[redacted]	[redacted]	[redacted]
65	[redacted]	[redacted]	[redacted]
66	[redacted]	[redacted]	[redacted]
67	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cykl	PFS (BR, del17p)	Nowi pacjenci (odsetek)	Skumulowana liczba pacjentów PFS
68	[redacted]	[redacted]	[redacted]
69	[redacted]	[redacted]	[redacted]
70	[redacted]	[redacted]	[redacted]
71	[redacted]	[redacted]	[redacted]
72	[redacted]	[redacted]	[redacted]
73	[redacted]	[redacted]	[redacted]
74	[redacted]	[redacted]	[redacted]
75	[redacted]	[redacted]	[redacted]
76	[redacted]	[redacted]	[redacted]
77	[redacted]	[redacted]	[redacted]
78	[redacted]	[redacted]	[redacted]
79	[redacted]	[redacted]	[redacted]
80	[redacted]	[redacted]	[redacted]
81	[redacted]	[redacted]	[redacted]
82	[redacted]	[redacted]	[redacted]
83	[redacted]	[redacted]	[redacted]
84	[redacted]	[redacted]	[redacted]
85	[redacted]	[redacted]	[redacted]
86	[redacted]	[redacted]	[redacted]
87	[redacted]	[redacted]	[redacted]
88	[redacted]	[redacted]	[redacted]
89	[redacted]	[redacted]	[redacted]
90	[redacted]	[redacted]	[redacted]
91	[redacted]	[redacted]	[redacted]
92	[redacted]	[redacted]	[redacted]
93	[redacted]	[redacted]	[redacted]
94	[redacted]	[redacted]	[redacted]
95	[redacted]	[redacted]	[redacted]
96	[redacted]	[redacted]	[redacted]
97	[redacted]	[redacted]	[redacted]
98	[redacted]	[redacted]	[redacted]
99	[redacted]	[redacted]	[redacted]
100	[redacted]	[redacted]	[redacted]
101	[redacted]	[redacted]	[redacted]
102	[redacted]	[redacted]	[redacted]
103	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Cykl	PFS (BR, del17p)	Nowi pacjenci (odsetek)	Skumulowana liczba pacjentów PFS
104	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwzględniając oszacowane powyżej wartości wyznaczono średnioroczną liczbę pacjentów pozostających bez progresji choroby w danym roku w zależności od czasu trwania terapii.

Tabela 24.
Skumulowany odsetek pacjentów bez progresji choroby

Rok (leczenia)	Na koniec roku	W środku roku
I (cykle 1-13)	[redacted]	[redacted]
II (cykle 14-26)	[redacted]	[redacted]
III (cykle 27-39)	[redacted]	[redacted]
IV (cykle 40-52)	[redacted]	[redacted]
V (cykle 53-65)	[redacted]	[redacted]
VI (cykle 66-78)	[redacted]	[redacted]
VII (cykle 79-91)	[redacted]	[redacted]
VIII (cykle 92-104)	[redacted]	[redacted]

Po wykorzystaniu powyższych odsetków otrzymano ostatecznie liczbę nowych pacjentów z populacji docelowej.

Tabela 25.
Liczba nowych pacjentów z populacji docelowej w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy

Parametr	Rok 0. (2018)	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.	Rok 4.	Rok 5.	Rok 6.	Rok 7.
Populacja docelowa (chorobowość)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z pozostałych lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nowe przypadki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Założenie techniczne

2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

Zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego, jedynym komparatorem w niniejszej analizie jest ibrutynib. W związku z tym, w obliczeniach w scenariuszu istniejącym przyjęto, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej aktualnie leczeni są ibrutynibem (Tabela 26).

Tabela 26.
Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu istniejącym

Interwencja	Wartość
VEN + RTX	0%
Ibrutynib	100%

2.6.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym niniejszej analizy w ramach analizy podstawowej konserwatywnie przyjęto, że 2/3 (66,67%) pacjentów z populacji docelowej będzie stosować VEN + RTX, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać ibrutynib. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym wszyscy pacjenci w scenariuszu nowym będą otrzymywać VEN + RTX w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1).* Zestawienie wartości odnośnie rozpowszechnienia poszczególnych substancji w rozważanych scenariuszach zaprezentowano poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu nowym

Interwencja	Wartość
Analiza podstawowa (scenariusz C0)	
VEN + RTX	66,67%
Ibrutynib	33,33%
Analiza wrażliwości (scenariusz C1)	
VEN + RTX	100%
Ibrutynib	0%

2.7. Charakterystyka pacjentów

2.7.1. Średnia powierzchnia ciała pacjentów

Dane odnośnie średniej powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS [39, 40],
- oryginalny model [22],
- analiza przeprowadzona dla ibrutynibu [1].

W oryginalnym modelu średnia powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie [redacted] Natomiast w analizie przeprowadzonej dla preparatu Imbruvica® w analogicznym wskazaniu przyjęto wartość 1,9 m^2. Średnia powierzchnia ciała Polaków na podstawie danych GUS w przedziale wiekowym 60-69

(zgodnie z analizą ekonomiczną średni wiek pacjentów z populacji docelowej to ok. 64 lata) przy uwzględnieniu rozkładu płci zgodnie z CUA wynosi około 1,93 m^2. Wartość ta nieznacznie różni się od pozostałych danych. Jednak średnia powierzchnia ciała na podstawie danych GUS, przy uwzględnieniu średniego wieku, ale bez uwzględniania rozkładu płci wynosi 1,85 m^2 i już znacznie odbiega od wartości z oryginalnego modelu.

W wariancie podstawowym niniejszej analizy średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono najbardziej odbiegającą od niej wartość tj. wartość na podstawie danych GUS bez uwzględniania rozkładu płci (scenariusz D1). W analizach dla ibrutynibu raportowana średnia powierzchnia ciała zbliżona jest do wartości z oryginalnego modelu (1,9 m^2 vs [redacted]) zatem nie została uwzględniona w obliczeniach.

Dane odnośnie średniej powierzchni ciała uwzględnionej w poszczególnych scenariuszach analizy zaprezentowano poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Analiza podstawowa (scenariusz D0)	[redacted]	Model oryginalny [22]
Analiza wrażliwości I (scenariusz D1)	1,85 m^2	GUS [39, 40]

2.7.2. Średnia masa ciała pacjentów

Średnią masę ciała pacjentów zaczerpnięto z danych GUS [39, 40]. Uwzględniono masę ciała w przedziale wiekowym 60-69 (zgodnie z analizą ekonomiczną, średni wiek pacjentów z populacji docelowej to ok. 64 lata), która wynosi 75,73 kg.

2.8. Dawkowanie

2.8.1. Schemat VEN + RTX

Dawkowanie wenetoklaksu przyjęto na podstawie danych zawartych w ChPL dla preparatu Venclyxto® [3]. Zgodnie z jej zapisami, w okresie miareczkowania dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg [3]. Szczegółowe dane dotyczące dawkowania preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki zamieszczono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Dawkowanie preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki [3]

Tydzień	Dawka dobowa VEN
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Po okresie miareczkowania dawki zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę [3].

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL rytuksymab należy podawać, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni. Wenetoklaks należy przyjmować przez 24 miesiące począwszy od 1 dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu [3].

Dawkowanie RTX stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem przyjęto na podstawie randomizowanego badania MURANO (Seymour 2018) [21] oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność preparatu Venclyxto® z RTX w porównaniu do schematu BR u pacjentów z uprzednio leczoną PBL. W badaniu tym, po okresie miareczkowania dawki rozpoczęto podawanie RTX w dawce 375 mg/m^2 w pierwszym dniu pierwszego cyklu oraz 500 mg/m^2 w pierwszym dniu cykli od drugiego do szóstego [21].

Schemat dawkowania terapii z zastosowaniem VEN+RTX uwzględniony w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Dawkowanie schematu VEN + RTX

Substancja czynna	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Wenetoklaks	• 20–400 mg raz na dobę przez okres miareczkowania dawki (5 tygodni), • 400 mg raz na dobę po okresie miareczkowania dawki	24 miesiące począwszy od 1 dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu
Rytuksymab	• 375 mg/m^2 w pierwszym dniu pierwszego cyklu po okresie miareczkowania dawki, • 500 mg/m^2 w pierwszym dniu w cyklach od drugiego do szóstego po okresie miareczkowania dawki	6 cykli po okresie miareczkowania dawki wenetoklaksu

2.8.2. IBR (ibrutynib)

Dawkowanie ibrutynibu przyjęto na podstawie ChPL dla preparatu Imbruvica® [20]. Zgodnie z zawartymi w niej informacjami zalecana dawka w leczeniu pacjentów z PBL wynosi 420 mg raz na dobę. Leczenie IBR powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta [20].

2.8.3. Schematy stosowane w leczeniu po progresji

W ramach leczenia pacjentów po progresji założono, że pacjenci będą otrzymywać następujące schematy:

- FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab),
- BR (bendamustyna + rytuksymab),
- CLB (chlorambucyl),
- CLB + RTX (chlorambucyl + rytuksymab),
- HDMP + RTX (wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab)

W poniższej tabeli przestawiono dawkowanie uwzględnionych schematów leczenia, wraz ze źródłem (Tabela 31)

Tabela 31.
Dawkowanie schematów stosowanych po progresji

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Droga podania	Dni podania	Źródło
FCR	**Fludarabina**	25 mg/m^2 pc / 40 mg/ m^2	p.o / i.v.	1-3	Robak 2016 [7]
	Cyklofosfamid	250 mg/m^2 pc	p.o., i.v.	1-3	
	Rytuksymab	375 mg/m^2 pc (cykl 1) 500 mg/m^2 pc. (cykle 2-6)	i.v	1	
BR	**Bendamustyna**	70 mg/m^2 pc	i.v	1-2	MURANO (Seymour 2018) [21]
	Rytuksymab	375 mg/m^2 pc (cykl 1) 500 mg/m^2 pc (cykle 2-6)	i.v	1	
CLB	**Chlorambucyl**	0,8 mg/mc	p.o	1 i 15	Robak 2016 [7]. Knauf 2009 [26]
CLB + RTX	**Chlorambucyl**	0,5 mg/mc	p.o	1 i 15	Robak 2016 [7]
	Rytuksymab	375 mg/m^2 pc(cykl 1) 500 mg/m^2 pc(cykle 2-6)	i.v	1	
HDMP + RTX	**Wysokie dawki metyloprednizolonu**	1 g/m^2 pc	i.v	1-5	Castro 2008 [24], Pileckyte 2011 [25]
	Rytuksymab	375 mg/m^2 pc(cykl 1) 500 mg/m^2 pc(cykle 2-6)	i.v	1	Robak 2016 [7]

pc – powierzchnia ciała
mc – masa ciała
p.o – postać doustna
i.v. – wstrzyknięcie dożylne

2.9. Koszty

2.9.1. Koszt interwencji

2.9.1.1. Preparat Venclyxto®

Cenę zbytu netto preparatu Venclyxto® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. [redacted]

Tabela 32.
Koszt preparatu Venclyxto®

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	[redacted]
112 tabl. po 100 mg	24 905,24 zł	26 897,66 zł	28 242,54 zł	28 242,54 zł	[redacted]
14 tabl. po 100 mg	3 113,16 zł	3 362,21 zł	3 530,32 zł	3 530,32 zł	[redacted]
7 tabl. po 100 mg	1 556,58 zł	1 681,11 zł	1 765,17 zł	1 765,17 zł	[redacted]
7 tabl. po 50 mg	778,29 zł	840,55 zł	882,58 zł	882,58 zł	[redacted]
5 tabl. po 50 mg	555,92 zł	600,39 zł	630,41 zł	630,41 zł	[redacted]
14 tabl. po 10 mg	311,32 zł	336,23 zł	353,04 zł	353,04 zł	[redacted]
10 tabl. po 10 mg	222,37 zł	240,16 zł	252,17 zł	252,17 zł	[redacted]

2.9.1.2. Rytuksymab

[redacted]

Leki znajdujące się na liście leków refundowanych zawierające rytuksymab oraz ich ceny za 1 mg substancji czynnej oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych [14] zaprezentowano poniżej (Tabela 61).

Tabela 33.
Koszt rytuksymabu – wartość w analizie

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 09.2017-08.2018	Kwota refundacji 09.2017-08.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
MabThera	5909990418817	2 567,26 zł	3916306	37 254 002,44 zł	12,84 zł	9,51 zł
MabThera	5909990418824	6 418,15 zł	15541255	147 863 417,50 zł	12,84 zł	9,51 zł
			Średnia		**12,84 zł**	**9,51 zł**

W ramach programu lekowego B.12 – *Leczenie chłoniaków złośliwyc*h refundowany jest również lek zawierający rytuksymab o kodzie EAN 5902768001099. Jednak ze względu na to, że nie jest on dostępny w katalogu chemioterapii nie został on uwzględniony w niniejszej analizie.

2.9.2. Koszt ibrutynibu

[redacted]

Poniżej przedstawiono leki znajdujące się na liście leków refundowanych zawierające ibrutynib, a także ich ceny za 1 mg substancji czynnej oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych [14] (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszt ibrutynibu na podstawie obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 03.2018-08.2018	Kwota refundacji 03.2018-08.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
Imbruvica	5909991195137	26 130,09 zł	3 033 450	2 752 326,41 zł	2,07 zł	0,91 zł

2.9.3. Koszty podania leków

Wenetoklaks

W analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, natomiast każde kolejne podania leku nie generują kosztów (pacjent przyjmuje samodzielnie lek w warunkach domowych). W analizie wrażliwości przyjęto, że każde pierwsze podanie VEN po zwiększeniu dawki

(w okresie miareczkowania dawki) rozliczane jest w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Dane odnośnie wartości punktowej wymienionego świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [28]. Szczegółowe informacje odnośnie wyceny świadczenia uwzględnionego w niniejszych obliczeniach oraz kosztu podania wenetoklaksu zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Wycena świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Tabela 36.
Koszt podania wenetoklaksu w kolejnych cyklach – wartość uwzględniona w analizie

Cykl	Analiza podstawowa (scenariusz E0)	Analiza wrażliwości (scenariusz E1)
Cykl 1	486,72zł	1 946,88 zł
Cykl 2	0,00 zł	486,72 zł
Cykl 3	0,00 zł	0,00 zł
Cykl 4	0,00 zł	0,00 zł
Cykl 5	0,00 zł	0,00 zł
Cykl 6	0,00 zł	0,00 zł
Suma	**486,72 zł**	**2 433,60 zł**

Rytuksymab

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [41] podanie rytuksymabu w trakcie leczenia preparatem Venclyxto® będzie odbywać się w 1 dniu 28-dniowego cyklu leczenia począwszy od 2 cyklu leczenia preparatem Venclyxto® i będzie kontynuowane przez 6 cykli terapii. W niniejszej analizie przyjęto, że podanie RTX będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wartość punktową świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ [28] (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt podania rytuksymabu – wartość uwzględniona w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Koszt podania rytuksymabu uwzględniony w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Koszt podania rytuksymabu – wartość uwzględniona w analizie

Schemat	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt na cykl
Rytuksymab	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Ibrutynib

Ze względu na postać farmaceutyczną ibrutynibu (tabletki), która pozwala na samodzielne przyjmowanie ich przez pacjentów, w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów podania dla tego komparatora. W analizie założono, że leki są wydawane pacjentowi w ramach wizyt monitorujących.

2.9.4. Koszty monitorowania i diagnostyki

2.9.4.1. Program lekowy

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w przypadku terapii preparatem Venclyxto® oszacowano na podstawie badań wyszczególnionych w proponowanym programie lekowym *Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C.91.1*) [41].

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, w ramach przeprowadzenia kwalifikacji do leczenia preparatem Venclyxto® wymagane są następujące badania:

- badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:
  - morfologia krwi obwodowej wraz z rozmazem,
  - badanie na obecność: del17p i mTP53,
  - ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita),
  - poziom dehydrogenazy mleczanowej,
  - ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,
  - ocena masy guza, w tym badanie obrazowe (USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej lub w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI),
- ocena kardiologiczna, w tym EKG,
- przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb),
- test ciążowy.

W ramach monitorowania leczenia wykonywane będą następujące badania:

1. Co miesiąc:

- morfologia krwi z rozmazem,

2. Co 3 miesiące:
   - stężenie potasu,
   - stężenie kwasu moczowego,
   - stężenie fosforanów,
   - stężenie wapnia,
   - stężenie kreatyniny,
   - poziom dehydrogenazy mleczanowej,
   - ALT, AST,
   - stężenie bilirubiny całkowitej.

Dodatkowo w okresie leczenia rytuksymabem, co 28 dni przeprowadzana będzie ocena kardiologiczna, w tym EKG.

Koszt badań przy kwalifikacji do programu lekowego

Koszt świadczeń wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjenta do proponowanego programu lekowego oszacowano na podstawie aktualnej wyceny wymienionych badań. Do każdego z nich przypisano numer listy na podstawie *Charakterystyki grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych* (Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [29]). Następnie na podstawie warunków przedstawionych w ww. zarządzeniu przypisano odpowiednie świadczenia specjalistyczne do poszczególnych grup świadczeń wykonywanych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Tabela 39).

Tabela 39.
Badania przy kwalifikacji do leczenia uwzględnione w ramach proponowanego programu lekowego

Badanie			Lista	Świadczenie
badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:	**morfologia krwi obwodowej wraz z rozmazem**		W1	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu
	ocena wydolności nerek i wątroby	**kreatynina**	W1	
		eGFR	W1	
		kwas moczowy	W1	
		AST	W1	
		ALT	W1	
		bilirubina całkowita	W1	
	poziom dehydrogenazy mleczanowej		W1	
	ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta		W2	
	ocena masy guza, w tym badanie obrazowe	**USG jamy brzusznej**	W2	
		RTG klatki piersiowej	W2	

Badanie		Lista	Świadczenie
przesiewowe badanie w kierunku obecności wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym HBsAg, HBcAb)	**HBsAg**	W1	
	HBcAb	W1	
test ciążowy		W2	
ocena kardiologiczna, w tym EKG		2 x W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu

Uwzględniając dane zawarte w Zarządzeniu Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29] określono wycenę punktową wymienionych powyżej świadczeń. Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018, ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii oraz kardiologii (Tabela 40).

Tabela 40.
Wycena świadczeń wykonywanych w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,00 zł[a]	121,48 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł[b]	32,98 zł

a) wycena punktu dla świadczeń w zakresie hematologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),
b) wycena punktu dla świadczeń w zakresie kardiologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p lub/i mutacji TP53. Założono, że wszyscy pacjenci przed kwalifikacją do programu mieli wykonane badania na obecność del17p lub/i mutacji TP53, zatem nie będzie konieczności ich powtarzania.

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy założono, że żaden pacjent w czasie kwalifikacji do leczenia preparatem Venclyxto® nie będzie mieć wykonywanego badania TK oraz MRI. Podsumowanie badań uwzględnionych w ramach kwalifikacji do leczenia w scenariuszu podstawowym zamieszczono poniżej (Tabela 41).

Tabela 41.
Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego – scenariusz podstawowy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,00 zł[a]	121,48 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł[b]	32,98 zł
	Razem			**154,46 zł**

a) wycena punktu dla świadczeń w zakresie hematologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),
b) wycena punktu dla świadczeń w zakresie kardiologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018)

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym u wszystkich pacjentów w trakcie kwalifikacji do programu lekowego zostanie wykonane badanie TK lub MRI. Ponieważ badanie MRI jest droższe od badania TK, konserwatywnie przyjęto, że u wszystkich pacjentów zostanie przeprowadzone badanie MRI. Wartość punktową badania określono na podstawie Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna [31]. Całkowity koszt kwalifikacji do proponowanego programu lekowego uwzględniony w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego – analiza wrażliwości

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	121	1,00 zł[a-]	121,48 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł[b]	32,98 zł
5.03.00.0000102	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego	685	0,99 zł[c]	819,39 zł[d]
5.03.00.0000103	MR badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	969		
	Razem			**973,85 zł**

a) wycena punktu dla świadczeń w zakresie hematologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),
b) wycena punktu dla świadczeń w zakresie kardiologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),
c) wycena punktu dla rezonansu magnetycznego, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),
d) średnia z świadczenia 5.03.00.0000102 oraz 5.03.00.0000103

Koszty badań monitorujących w programie lekowym

W niniejszej analizie przyjęto, że wszystkie badania laboratoryjne oraz badanie EKG będą rozliczane w ramach ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych, zgodnie z informacjami zawartymi w Zarządzeniu Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29]. Wszystkie badania znajdują się na liście podstawowej W1 zawartej w wymienionym zarządzeniu. Szczegóły dotyczące sposobu rozliczania poszczególnych badań z uwzględnieniem częstości ich wykonywania zamieszczono poniżej (Tabela 43).

Tabela 43.
Badania monitorujące leczenie w proponowanym programie lekowym

Badanie	Lista	Świadczenie
Badania wykonywane każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:		
morfologia krwi z rozmazem	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
stężenie potasu	W1	
stężenie kwasu moczowego	W1	
stężenie fosforanów	W1	
stężenie wapnia	W1	
stężenie kreatyniny	W1	
poziom dehydrogenazy mleczanowej	W1	
Badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki (każdego miesiąca):		
morfologia krwi z rozmazem	W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu
Badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki (co 3 miesiące):		
stężenie potasu	W1	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu
stężenie kwasu moczowego	W1	
stężenie fosforanów	W1	
stężenie wapnia	W1	
stężenie kreatyniny	W1	
ALT	W1	
AST	W1	
stężenie bilirubiny całkowitej	W1	
Badania wykonywane w okresie leczenia rytuksymabem (co 28 dni):		
ocena kardiologiczna, w tym EKG	2 x W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu

Na podstawie powyższych informacji oszacowano częstość wykonywania każdego ze świadczeń w ciągu roku (Tabela 44).

Tabela 44.
Częstość wykonywania świadczeń monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Częstość w I roku	Częstość w II roku
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (świadczenie w zakresie hematologii)	8	5
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (świadczenie w zakresie hematologii)	6	8
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (świadczenie w zakresie kardiologii)	6	0

Uwzględniając dane zawarte w Zarządzeniu Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29] określono wycenę punktową wymienionych powyżej świadczeń. Średnia wartość punktu oszacowana została na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018, ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii oraz kardiologii (Tabela 45).

Tabela 45.
Wycena świadczeń monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65	1,00 zł[a]	65,26 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł[a]	33,13 zł
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł[b]	32,98 zł

a) wycena punktu dla świadczeń w zakresie hematologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018),
b) wycena punktu dla świadczeń w zakresie kardiologii, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018).

Oszacowany koszt badań monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym zaprezentowano poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Roczny koszt badań monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Częstość w I roku	Częstość w II roku	Cena	Koszt – I rok	Koszt II rok
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (świadczenie w zakresie hematologii)	8	5	65,26 zł	522,05 zł	326,28 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (świadczenie w zakresie hematologii)	6	8	33,13 zł	198,78 zł	265,04 zł
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (świadczenie w zakresie kardiologii)	6	0	32,98 zł	197,91 zł	0,00 zł
	Razem				**918,74 zł**	**591,32 zł**

Zestawienie kosztów monitorowania i diagnostyki w programie lekowym oszacowanych na podstawie wyszczególnionych w nim badań przedstawiono poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Wycena diagnostyki i monitorowania na podstawie badań wyszczególnionych w proponowanym programie lekowym

Parametr	I rok	II rok
	Analiza podstawowa	
Kwalif kacja	154,46 zł	-
Monitorowanie	918,74 zł	591,32 zł
Razem	**1 073,20 zł**	**591,32 zł**

Parametr	I rok	II rok
Analiza wrażliwości		
Kwalif kacja	973,85 zł	-
Monitorowanie	918,74 zł	591,32 zł
Razem	**1 892,59 zł**	**591,32 zł**

W analizie uwzględniono koszt monitorowania i diagnostyki oszacowany dla I roku (założenie konserwatywne).

Oprócz kosztu oszacowanego w oparciu o wycenę badań wymienionych w proponowanym programie lekowym [41] w analizie wrażliwości uwzględniono koszt monitorowania i diagnostyki na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 98/2018/DGL [28] odnośnie świadczenia *Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*. (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt monitorowania i diagnostyki oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL [28]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598,00	1,00 zł	2 598,00 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej zestawiono koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 49).

Tabela 49.
Koszt monitorowania diagnostyki w proponowanym programie lekowym uwzględniony w analizie

Scenariusz	Koszt roczny	Koszt na cykl
Analiza podstawowa (scenariusz F0)	1 073,20 zł	82,27 zł
Analiza wrażliwości I (scenariusz F1)	1 892,59 zł	145,09 zł
Analiza wrażliwości II (Scenariusz F2)	2 598,00 zł	199,16 zł

2.9.4.2. Ibrutynib

Koszt monitorowania pacjentów przyjmujących ibrutynib oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *5.08.08.0000101 - diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*. Wycenę punktową uwzględnionego świadczenia określono na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 98/2018/DGL Prezesa NFZ [28]. Koszt przypadający na jeden cykl leczenia ibrutynibem zaprezentowano poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ibrutynib – wartość w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny (punkty)	Cena punktu	Koszt świadczenia (roczny)	Koszt na cykl
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie brutyn b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*	2 598	1,00 zł	2 598,00 zł	199,16 zł

2.9.4.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano koszty monitorowania i diagnostyki w zależności od otrzymywanego schematu leczenia (Tabela 51).

Tabela 51.
Koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w analizie

Schemat	Koszt roczny	Koszt na cykl
Venclyxto® - analiza podstawowa (scenariusz F0)	1 073,20 zł	82,27 zł
Venclyxto® - analiza wrażliwości I (scenariusz F1)	1 892,59 zł	145,09 zł
Venclyxto – analiza wrażliwości II (scenariusz F2)	2 598,00 zł	199,16 zł
Ibrutynib	2 598,00 zł	199,16 zł

2.9.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Listę zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie określono na podstawie informacji zawartych w analizie klinicznej [33] oraz danych z modelu oryginalnego [22]. W obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w dowolnym ramieniu (VEN + RTX lub IBR).

W ramieniu pacjentów leczonych z zastosowaniem IBR częstość występowania anemii, neutropenii, zapalenia płuc oraz trombocytopenii była identyczna w obu źródłach danych. W modelu oryginalnym [22] nie wyszczególniono zdarzenia związanego z wystąpieniem u pacjentów zakażenia, natomiast z danych zaczerpniętych z analizy klinicznej wynika, że zakażenie wystąpiło u 24,10% pacjentów, w związku z tym również zostało uwzględnione w niniejszych obliczeniach. Zgodnie z informacjami zawartymi w suplemencie dołączonym do publikacji Byrd 2014 [42], do stanu związanego z zakażeniem zostały zaliczone następujące zdarzenia:

- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zapalenie płuc,
- zakażenie układu moczowego,
- zapalenie tkanki łącznej,
- infekcja dolnych dróg oddechowych,
- aspergiloza oskrzelowo-płucna,

- półpasiec,
- sepsa,
- infekcja dróg oddechowych,
- zakażenie bakterią stenotrophomonas.

Ze względu na fakt, że zapalenie płuc zostało wyszczególnione jako osobne zdarzenie niepożądane, pacjenci u których ono wystąpiło zostali wyłączeni z grupy pacjentów, u których odnotowano wszystkie zdarzenia zakwalifikowane jako zakażenia.

W ramieniu pacjentów leczonych schematem VEN + RTX tylko w przypadku anemii odnotowano taką samą częstość występowania zarówno w analizie klinicznej [33] jak i modelu oryginalnym [22]. W pozostałych przypadkach większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych raportowano w modelu oryginalnym [22]. W modelu oryginalnym nie raportowano odsetka pacjentów, u których wystąpiły infekcje i zakażenia pasożytnicze, zatem odsetek tych pacjentów zaczerpnięto z analizy klinicznej.

Uwzględniając różnice w danych raportowanych w analizie klinicznej [33] oraz modelu oryginalnym [22], w obliczeniach dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zdecydowano się uwzględnić to źródło, w którym odnotowano wyższą częstość występowania. Jest to założenie konserwatywne.

Szczegóły dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizie klinicznej [33] oraz modelu oryginalnym [22] wraz z wartościami uwzględnionymi w analizie zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Nazwa zdarzenia	Analiza kliniczna		Model oryginalny		Wartości uwzględnione w analizie	
	VEN+RTX	IBR	VEN+RTX	IBR	VEN+RTX	IBR
Anemia	10,82%	4,62%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Neutropenia	57,73%	16,41%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zapalenie płuc	5,15%	6,67%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Trombocytopenia	5,67%	5,64%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zakażenia	-	17,44%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	17,53%	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczane są jednorazowo każdemu pacjentowi w momencie rozpoczęcia leczenia.

Anemia

Koszt leczenia anemii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za rok 2016 [32]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii wyniósł 2 137,80 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 53).

Tabela 53.
Koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Koszt		**2 137,80 zł**

Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP na rok 2016 [32]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia neutropenii wyniósł 1 481,54 zł (Tabela 54).

Tabela 54.
Koszt leczenia neutropenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S55E - Gorączka niejasnego pochodzenia >65r.ż.	460	2 101,25 zł
S55F - Gorączka niejasnego pochodzenia <66r.ż.	2 007	1 339,50 zł
Koszt		**1 481,54 zł**

Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2016 rok[32]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zapalenia płuc wyniósł 1 997,56 zł (Tabela 55).

Tabela 55.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D47 - Zapalenie płuc z pw	9 834	2 598,19 zł
D48 - Zapalenie płuc bez pw	23 082	1 741,67 zł
Koszt		**1 997,56 zł**

Trombocytopenia

Koszt leczenia małopłytkowości przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczerpniętych ze Statystyk JGP za 2016 rok [32]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia małopłytkowości wyniósł 2 137,80 zł (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt leczenia trombocytopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14 832	4 767,08 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	23 943	1 672,57 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	17 197	517,84 zł
Koszt		**2 137,80 zł**

Zakażenie / infekcje i zakażenia pasożytnicze

Z informacji zawartych w suplemencie dołączonym do publikacji Byrd 2014 [42] wynika, że jako zakażenia zakwalifikowane zostały: infekcje i zakażenia dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, aspergiloza oskrzelowo-płucna, półpasiec, sepsa, zakażenie bakterią stenotrophomonas. W związku z powyższym, koszt leczenia zakażeń przyjęto na podstawie wartości hospitalizacji następujących grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP [32]):

- C57 – Inne choroby gardła, uszu i nosa,
- D48 – Zapalenie płuc bez powikłań i chorób współistniejących,
- L07 – Zakażenia nerek lub dróg moczowych,
- S56 – Posocznica o ciężkim przebiegu,
- S60 – Choroby zakaźne nie wirusowe.

Średnią wartość hospitalizacji grup JGP wyszczególnionych powyżej zważono liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zakażenia wyniósł 2 445,25 zł. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt leczenia zakażenia

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	55 884	975,27 zł
D48 - Zapalenie płuc bez powikłań i chorób współistniejących	23 082	1 741,67 zł
L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	18 684	1 373,12 zł
S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	16 208	9 468,88 zł
S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	23 048	2 643,99 zł
Koszt		**2 445,25 zł**

Infekcje i zakażenia pasożytnicze

Koszt leczenia infekcji i zakażeń pasożytniczych oszacowano na podstawie wartości hospitalizacji tych samych grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP na 2016 rok [32]) co w przypadku zakażenia. Średnią wartość hospitalizacji uwzględnionych grup JGP zważono liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2016 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zakażenia wyniósł 2 445,25 zł.

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 58) zestawiono przyjęte w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 58.
Zestawienie kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Nazwa zdarzenia	Koszt
Anemia	2 137,80 zł
Neutropenia	1 481,54 zł
Zapalenie płuc	1 997,56 zł
Trombocytopenia	2 137,80 zł
Zakażenie	2 445,25 zł
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	2 445,25 zł

Na podstawie oszacowanych kosztów (Tabela 58) oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 52) obliczono średni koszt leczenia tych zdarzeń przypadający na jednego pacjenta w zależności od stosowanego schematu leczenia (Tabela 59). W analizie koszty te naliczane są jednorazowo na początku leczenia.

Tabela 59.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości w analizie

Schemat	Koszt
VEN+RTX	[redacted]
IBR	[redacted]

2.9.6. Koszt leczenia po progresji

W niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci po wystąpieniu progresji choroby otrzymują kolejną linię aktywnego leczenia. W analizie przyjęto średni koszt na cykl leczenia, bez rozróżniania na wcześniej stosowaną interwencję. Koszt leczenia po progresji został wyliczony z uwzględnieniem przerw w stosowanym leczeniu (pomiędzy poszczególnymi schematami leczenia).

Odnaleziono analizę wpływu na budżet dla leku Zydelig® (idelalizyb) w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością del17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia [43], w której zaprezentowano dane odnośnie udziału stosowanych terapii wśród pacjentów w ≥3 linii. Dane te pochodzą z prezentacji Robak 2014 – Zasady postepowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, w której zestawiono dane IMS (Oncology Analyzer MAT December 2012) pochodzące z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) i dotyczące rozpowszechnienia stosowanych terapii w 1, 2 i ≥ 3 linii leczenia PBL.

Tabela 60.
Udział terapii w ≥3 linii leczenia PBL

Schemat	Liczba pacjentów	Udział
FCR	7	12%
BR	33	55%
CLB	13	22%
CLB + RTX	3	5%
HDMP + RTX	4	7%

Pacjenci w niniejszej analizie w przypadku progresji po leczeniu VEN+RTX lub IBR znajdują się na 3 lub dalszych liniach leczenia, dlatego powyższe dane wykorzystano do oszacowania kosztu leczenia po progresji.

2.9.6.1. Koszty leków

[redacted]

[redacted]

Leki znajdujące się na liście leków refundowanych zawierające analizowane substancje oraz ich ceny za 1 mg substancji czynnej oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych [14] zaprezentowano poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt substancji czynnych wchodzących w skład analizowanych schematów oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych [14]

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 09.2017-08.2018	Kwota refundacji 09.2017-08.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
Bendamustinum hydrochloridum						
Bendamustine Accord	5909991198183	2 721,60 zł	802 650	888 953,41 zł	5,44 zł	1,11 zł
Bendamustine Accord	5909991198145	680,40 zł	154 886	198 724,06 zł	5,44 zł	1,28 zł
Bendamustine Glenmark	5902020241508	2 717,06 zł	263 915	474 285,48 zł	5,43 zł	1,80 zł
Bendamustine Glenmark	5902020241492	679,27 zł	58 890	105 114,80 zł	5,43 zł	1,78 zł
Bendamustine Intas	5909991202439	425,25 zł	13 420	29 712,46 zł	3,40 zł	2,21 zł
Bendamustine Intas	5909991202415	1 701,00 zł	70 520	109 396,45 zł	3,40 zł	1,55 zł
Bendamustine Kabi	5909991296179	136,08 zł	0	0,00 zł	5,44 zł	-
Bendamustine Kabi	5909991296186	544,32 zł	0	0,00 zł	5,44 zł	-
Bendamustine STADA	5909991242039	425,25 zł	32 554	37 944,91 zł	3,40 zł	1,17 zł
Bendamustine STADA	5909991242022	1 701,00 zł	227 635	211 025,53 zł	3,40 zł	0,93 zł
Bendamustine Zentiva	5909991267292	680,40 zł	13 619	16 442,10 zł	5,44 zł	1,21 zł
Bendamustine Zentiva	5909991267285	2 721,60 zł	55 660	33 660,68 zł	5,44 zł	0,60 zł
Levact	5909990802210	680,40 zł	39 903	150 438,89 zł	5,44 zł	3,77 zł
Levact	5909990802234	2 721,60 zł	235 665	883 811,12 zł	5,44 zł	3,75 zł
Średnia					**5,09 zł**	**1,59 zł**
Rituximabum						
MabThera	5909990418817	2 567,26 zł	3 916 306	37 254 002,44 zł	12,84 zł	9,51 zł
MabThera	5909990418824	6 418,15 zł	15 541 255	147 863 417,50 zł	12,84 zł	9,51 zł
Średnia					**12,84 zł**	**9,51 zł**

Nazwa leku	Kod EAN	Limit finansowania	Sprzedaż [mg] 09.2017-08.2018	Kwota refundacji 09.2017-08.2018	Średni ważony koszt NFZ za mg	
					WLR	DGL
Fludarabini phosphas – postać dożylna						
Fludarabine Accord[a]	5909991262365	141,75 zł	43 755	67 223,20 zł	2,84 zł	1,54 zł
Fludarabine Actavis[a]	5909991226329	141,75 zł	23 722	39 784,59 zł	2,84 zł	1,68 zł
Fludarabine Tevaa	5909990082377	141,75 zł	212 978	410 404,35 zł	2,84 zł	1,93 zł
Średnia					**2,84 zł**	**1,84 zł**
Fludarabini phosphas – postać doustna						
Fludara Oral[b]	5909991183325	1 746,93 zł	112 452	982 195,03 zł	**8,73 zł**	**8,73 zł**
Cyclophosphamidum						
Endoxan[a]	5909990240913	11,54 zł	4 056 062	233 204,00 zł	0,06 zł	0,06 zł
Endoxan[a]	5909990241019	57,71 zł	74 563 850	4 152 187,44 zł	0,06 zł	0,06 zł
Endoxan[b]	5909990240814	76,15 zł	2 809 025	82 163,10 zł	0,03 zł	0,03 zł
Średnia[c]					**0,06 zł**	**0,05 zł**
Chlorambucilum						
Leukeran	5909990345618	253,55 zł	64 766	320 061,89 zł	**5,07 zł**	**4,94 zł**

a) postać dożylna
b) postać doustna
c) ze względu na taką samą dawkę w zależności od postaci, oszacowano jeden średni koszt za mg

W zależności od drogi podania, fludarabinę podaje się w dawce 25 mg bądź 40 mg na m^2 powierzchni ciała. Na podstawie liczby sprzedanych miligramów oszacowano odsetek pacjentów stosujących fludarabinę w postaci tabletek oraz w postaci wlewu dożylnego (Tabela 62).

Tabela 62.
Udział postaci dożylnej i doustnej w całkowitej liczbie sprzedanych miligramów

Postać	Leki	Liczba sprzedanych mg	Udział
Dożylna	Fludarabinea Accord Fludarabine Actavis Fludarabine Teva	280 455	71%
Doustna	Fludara Oral	112 452	29%

Koszt uwzględniający dawkowanie przypadający na 1 cykl leczenia z zastosowaniem analizowanych terapii zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 63).

Tabela 63.
Koszt analizowanych substancji czynnych przypadający na jeden cykl leczenia

Schemat	Substancje	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
		Leki - I cykl	Leki - II cykl i kolejne	Leki - I cykl	Leki - II cykl i kolejne	Średnia	
FCR	F	866,65 zł	866,65 zł	764,95 zł	764,95 zł	866,65 zł	764,95 zł
	C	81,68 zł	81,68 zł	78,94 zł	78,94 zł	81,68 zł	78,94 zł
	RTX	9 234,43 zł	12 312,58 zł	6 844,30 zł	9 125,74 zł	11 799,55 zł	8 745,50 zł
BR	BEND	1 365,72 zł	1 365,72 zł	428,17 zł	428,17 zł	1 365,72 zł	428,17 zł
	RTX	9 234,43 zł	12 312,58 zł	6 844,30 zł	9 125,74 zł	11 799,55 zł	8 745,50 zł
CLB	CLB	614,44 zł	614,44 zł	598,79 zł	598,79 zł	614,44 zł	598,79 zł
CLB+RTX	CLB	384,03 zł	384,03 zł	374,24 zł	374,24 zł	384,03 zł	374,24 zł
	RTX	9 234,43 zł	12 312,58 zł	6 844,30 zł	9 125,74 zł	11 799,55 zł	8 745,50 zł
HDMP + RTX	HDMP	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
	RTX	9 234,43 zł	12 312,58 zł	6 844,30 zł	9 125,74 zł	11 799,55 zł	8 745,50 zł

Z uwagi na fakt, iż schemat HDMP+RTX podawany jest w warunkach szpitalnych, przyjęto, że koszt metyloprednizolonu będzie zawarty w ramach kosztu hospitalizacji.

Oszacowany koszt leków jednego cyklu leczenia z zastosowaniem analizowanych schematów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszt jednego cyklu leczenia z zastosowaniem analizowanych schematów

Schemat	[redacted]	[redacted]
FCR	9 589,39 zł	12 747,89 zł
BR	9 173,67 zł	13 165,27 zł
CLB	598,79 zł	614,44 zł
CLB+ RTX	9 119,74 zł	12 183,58 zł
HDMP + RTX	8 745,50 zł	11 799,55 zł

2.9.6.2. Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapia [27].

Założono, że w przypadku podania leków w postaci dożylnej podanie będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3)* lub *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień).* W przypadku podania doustnego leki wydawane będą w ramach wizyt ambulatoryjnych i rozliczane świadczeniem *podstawowa porada*

ambulatoryjna dotycząca chemioterapii. W poniższej tabeli zestawiono wycenę punktową uwzględnionych świadczeń (Tabela 65).

Tabela 65.
Wycena świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3)

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Cena punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	648,96 zł	1,00 zł	648,96 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień)	594,88	1,00 zł	594,88 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	108,16	1,00 zł	108,16 zł

Przy uwzględnieniu dawkowania leków (szczegóły w rozdziale 2.8.3) oszacowano koszty podania leków na cykl uwzględniające liczbę dni podań (Tabela 65).

Tabela 66.
Koszt podania na cykl w zależności od schematu leczenia

Schemat	Liczba dni podania	Koszt na dzień	Koszt podania na cykl leczenia
FCR	3	648,96 zł	1 946,88 zł
BR	2	648,96 zł	1 297,92 zł
CLB	2	108,16 zł	216,32 zł
CLB+ RTX	2	1 x 648,96 zł + 1 x 108,16 zł, 648,96 zł w dniu podania chlorambucylu oraz rytuksymabu, 108,16 zł w dniu podania tylko chlorambucylu	757,12 zł
HDMP + RTX	5	3 x 648,96 zł + 2 x 594,88 zł, 648,96 zł w pierwszych 3 dniach podania na cykl oraz 594,88 zł w dniach 4 i 5	15 683,20 zł

2.9.6.3. Koszt monitorowania

Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 102/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2018r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [30] odnośnie punktowej wyceny świadczenia *5.08.05.0000008 - okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 67).

Tabela 67.
Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,00 zł	270,40 zł

Zgodnie z informacją zawartą w zarządzeniu, świadczenie: okresowa ocena skuteczności chemioterapii realizowane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym, w analizie przyjęto wartość środkową tego przedziału i założono, że monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się raz na dwa miesiące (6 razy w roku). Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Koszt monitorowania przypadający na 1 cykl leczenia schematem BR

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia	Koszt roczny	Koszt na cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40 zł	1 622,40 zł	124,37 zł

2.9.6.4. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono całkowite koszty przypadające na jeden cykl leczenia w zależności od stosowanego schematu. Na podstawie modelu ekonomicznego oszacowano, że średnia długość leczenia wynosi 5,67 cykli. Przy uwzględnieniu tej wartości oszacowano całkowite koszty leczenia każdym z analizowanych schematów (Tabela 69).

Tabela 69.
Podsumowanie kosztów leczenia analizowanych schematów

Schemat	[redacted]	Koszt na cykl	Koszt całkowity leczenia
FCR	[redacted]	11 660,64 zł	66 067,00 zł
	[redacted]	14 819,14 zł	83 962,46 zł
BR	[redacted]	10 595,96 zł	60 034,71 zł
	[redacted]	14 587,56 zł	82 650,37 zł
CLB	[redacted]	939,48 zł	5 322,93 zł
	[redacted]	955,14 zł	5 411,62 zł
CLB + RTX	[redacted]	10 001,24 zł	56 665,12 zł
	[redacted]	13 065,07 zł	74 024,24 zł
HDMP + RTX	[redacted]	24 553,07 zł	139 113,07 zł
	[redacted]	27 607,13 zł	156 416,76 zł

Na podstawie udziałów dotyczących stosowania schematów w ≥ 3 linii leczenia (Tabela 60) oszacowano średni koszt stosowania jednej terapii po progresji (Tabela 70).

Tabela 70.
Średni koszt jednej terapii stosowanej po progresji

Parametr	[redacted]	[redacted]
Średni koszt jednej terapii stosowanej po progresji	53 987,67 zł	70 554,84 zł

W obliczeniach uwzględniono przerwy pomiędzy kolejnymi terapiami, w czasie trwania których naliczono koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Założono, że koszt ten będzie rozliczany w ramach świadczenia specjalistycznego 2-go typu. Wartość punktową tego świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29]. Średnią wartość punktu oszacowano na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie hematologii. Wykorzystany w obliczeniach koszt świadczenia przedstawiono poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów w czasie przerw pomiędzy kolejnymi terapiami

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł	33,13 zł

Koszt jednego cyklu leczenia po progresji oszacowano jako średni koszt jednej terapii podzielony na średni czas trwania terapii ([redacted]) wydłużony o średni czas od zakończenia leczenia do progresji oszacowany na podstawie wyników modelu ekonomicznego w ramieniu BR ([redacted]). Ze względu na niepewność oszacowanych wartości dotyczących przede wszystkim stosowanych schematów leczenia po progresji oraz ich udziałów w populacji docelowej, przetestowano ten parametr w ramach analiz wrażliwości. W wariancie minimalnym założono, że 100% pacjentów po progresji stosuje najtańszy schemat tj. CLB (scenariusz G1), natomiast w wariancie maksymalnym założono, że 100% pacjentów stosuje najdroższy schemat tj. HDMP + RTX (scenariusz G2). Wartości rozważane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszt leczenia po progresji na cykl leczenia – wartość uwzględniona w analizie

Wariant	[redacted]	[redacted]
Wartość podstawowa	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny (Scenariusz G1)	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny (Scenariusz G2)	[redacted]	[redacted]

2.9.7. Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia

W niniejszej analizie założono, że pacjenci, którzy nie otrzymają kolejnej linii aktywnego leczenia do momentu zgonu będą odbywać jedną wizytę ambulatoryjną raz na cztery tygodnie. Przyjęto, że świadczenie to będzie rozliczane w ramach *świadczenia specjalistycznego 1-go typu*. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [29]. Średnią wartość punktu oszacowano na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2018 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń

w zakresie hematologii. Otrzymany w ten sposób koszt świadczenia zaprezentowano poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33	1,00 zł	33,13 zł

2.9.8. Koszt opieki terminalnej

U wszystkich pacjentów, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta. Przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni (jeden cykl modelu).

Koszt jednego osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz w hospicjum domowym oszacowano na podstawie średniej wartości punktu (wyliczonej w oparciu o dane zawarte w informatorze o umowach NFZ [14]) oraz informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [34] (Tabela 74).

Tabela 74.
Wycena osobodnia opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu[a]	Taryfa	Wycena osobodnia
Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	54,73 zł	6,10	333,85 zł
Osobodzień w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	53,09 zł	1,00	53,09 zł

a) wycena punktu dla świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowych, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018)

Odsetek pacjentów leczonych w ramach *świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* oraz w ramach *świadczenia w hospicjum domowym* oszacowano na podstawie danych z umów jakie zawarł płatnik publiczny ze świadczeniodawcami na 2018 rok. Uwzględniając długość cyklu (28 dni) oszacowano średni koszt opieki terminalnej przypadający na jeden cykl terapii (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Nazwa świadczenia	Wycena osobodnia[a]	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek konraktów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	333,85 zł	6259733	57,9%	28	9 347,70 zł

Nazwa świadczenia	Wycena osobodnia[a]	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek konraktów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w hospicjum domowym	53,09 zł	4556759	42,1%	28	1 486,57 zł
Średni ważony koszt				**6 035,97 zł**	

a) wycena punktu dla świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowych, dane za rok 2018 na podst. Informatora o umowach (stan na 2.07.2018)

2.10. Analiza wrażliwości

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

- wariant A: odsetek pacjentów, którzy otrzymali drugą i kolejne linie leczenia,
- wariant B: odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH,
- wariant C: rozpowszechnienie terapii VEN + RTX w scenariuszu nowym,
- wariant D: średnia powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant E: koszt podania preparatu Venclyxto®,
- wariant F: koszt monitorowania terapii preparatem Venclyxto®,
- wariant G: koszty leczenia po progresji
- wariant H: dane z CUA – rozkład kohorty.

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						
[redacted]	[redacted]						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Venclyxto® (wenetoklaks) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, podawany jest pacjentom w formie doustnej. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Venclyxto® [3] u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki wenetoklaksu w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Również po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki. W przypadku pozostałych pacjentów podanie wenetoklaksu nie generuje dodatkowych kosztów (pacjent przyjmuje lek samodzielnie w warunkach domowych).

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

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Venclyxto® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z PBL z potwierdzoną obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Tabela 88.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Venclyxto® 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?	Nie zdefiniowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano
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 zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
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	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielki i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. Ograniczenia

- Ograniczenia analizy ekonomicznej [37], w związku z zaczerpniętymi z niej parametrami, są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Nowe przypadki w populacji docelowej oszacowano w oparciu o skuteczność schematu BR, który uznano jako reprezentatywny dla skuteczności chemioimmunoterapii. W rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci z PBL otrzymują również inne schematy leczenia, których skuteczność może wpływać na rzeczywistą liczbę nowych pacjentów w każdym roku.
- Ze względu na ograniczenia techniczne i brak danych pozwalających wykonać takie oszacowania, w niniejszej analizie nie uwzględniono wpływu wprowadzenia ibrutynibu do refundacji w 2018 r. na liczbę nowych przypadków. Biorąc pod uwagę, że ibrutynib jest opcją bardziej skuteczną od standardowej chemioterapii, w rzeczywistości w prognozowanym horyzoncie czasowym analizy prawdopodobnie będzie pojawiać się mniej nowych przypadków ze względu na opóźnioną progresję choroby.
- Przyjęto, że rozpowszechnienie preparatu Venclyxto® w scenariuszu nowym będzie wynosić 2/3 liczebności populacji docelowej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym wszyscy pacjenci będą leczeni preparatem Venclyxto® w scenariuszu nowym. W rzeczywistości odsetek pacjentów, którzy będą się kwalifikowali do leczenia VEN + RTX może być inny.
- W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linie aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [37], w rzeczywistości, w warunkach polskich ten odsetek może być inny.
- Koszty leczenia po progresji oszacowano przy uwzględnieniu udziału terapii zgodnie z analizą wpływu na budżet dla leku Zylelig® (idelalizyb) [43]. Pochodzą one z publikacji Robak 2014 w której zestawiono dane IMS (Oncology Analyzer MAT December 2012) pochodzące z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) i dotyczące rozpowszechnienia stosowanych ≥ 3 linii leczenia PBL. Rzeczywisty udział terapii stosowanych u pacjentów po progresji w polskiej praktyce klinicznej może być inny. Ze względu na niepewność tego parametru został on przetestowany w ramach analiz wrażliwości.

[redacted]

[redacted]

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych są oszacowane na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP) lub wyceny wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, że przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie tych kosztów.
- Wszystkim pacjentom, którzy zmarli w analizowanym horyzoncie czasowym naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia pacjenta. W analizie przyjęto, że czas prowadzenia takiej opieki trwa 28 dni (jeden cykl modelu). W rzeczywistości czas opieki terminalnej może być zróżnicowany w przypadku poszczególnych pacjentów.
- Naliczając koszty związane z leczeniem w danym roku przyjęto, że do roku kalendarzowego zalicza się każdy rozpoczęty w danym roku tydzień. Założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) stosowanego w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptoz [2].

Według klasyfikacji WHO z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie ≥5,0×10^9/l we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową) [2].

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż 5,0×10^9/l [2].

W charakterystyce kliniczno-morfologicznej PBL, często już na początku choroby, dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych. Najpowszechniejszą z aberracji jest obecność delecji 13q14, którą stwierdza się u ok. 50% chorych, głównie w stanie mutacji genu łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH). Rzadziej występuje delecja 11q i trisomia chromosomu 12, które obserwuje się najczęściej u chorych z niezmutowanym genem IgVH i agresywną postacią choroby. Z kolei najrzadszymi formami spośród znanych anomalii cytogenetycznych są delecja 17p (del17p) i mutacja supresora nowotworowego TP53. W momencie rozpoznania PBL, del17p występuje u ok. 3,4-8,5% pacjentów, a w przypadku nawrotu lub opornej na leczenie choroby odsetek ten wzrasta do nawet 37%. Mutacja TP53 rzadko występuje jako izolowana forma zaburzeń cytogenetycznych - w ponad 50% przypadków rozpoznaje się ją łącznie z del17p [2].

Dawkowanie wenetoklaksu oraz rytuksymabu wchodzących w skład ocenianej interwencji określono odpowiednio na podstawie ChPL dla leku Venclyxto® [3] oraz badania MURANO [21], w którym analizowano bezpieczeństwo i skuteczność schematu VEN +RTX w porównaniu do schematu BR u

pacjentów z uprzednio leczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Dawkowanie ibrutynibu zostało przyjęte na podstawie ChPL dla preparatu Imbruvica® [20]..

W scenariuszu istniejącym niniejszej analizy wszyscy pacjenci z PBL z populacji docelowej otrzymują leczenie z zastosowaniem ibrutynibu. Założono, że w scenariuszu nowym rozpowszechnienie leku Venclyxto® w skojarzeniu z rytuksymabem będzie wynosić 2/3. Pozostali pacjenci będą otrzymywali ibrutynib. W analizie przetestowano również scenariusz w ramach którego wszyscy pacjenci w scenariuszu nowym będą leczeni schematem VEN + RTX. Przyjęto, że do leczenia PBL pacjenci będą włączani równomiernie w kolejnych cyklach. W każdym cyklu danego roku leczenie będzie rozpoczynać taka sama liczba pacjentów tak, aby w ostatnim tygodniu tego roku osiągnąć prognozowaną liczebność pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku.

Odnalezione w ramach analizy klinicznej dowody naukowe wskazują, iż VEN + RTX jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w populacji chorych z oporną/nawrotową PBL [33].

Profil bezpieczeństwa terapii VEN + RTX można uznać za akceptowalny. Stosowanie VEN+RTX nie zwiększa ryzyka występowania AE ogółem, zaprzestania terapii czy redukcji dawki z powodu AE. Może jednak wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AE stopnia 3. i 4., przy porównywalnym ryzyku wystąpienia SAE oraz zmniejszonym ryzyku zgonu. W grupie otrzymującej VEN+RTX znamiennie rzadziej raportowano AE stopnia 3. i 4. takie jak: gorączka neutropeniczna, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz nadciśnienie, natomiast częściej występowała neutropenia w porównaniu do pacjentów z grupy BR [33].

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem (*adjusted uITC*) metodą MAIC, wskazują że stosowanie VEN + RTX zamiast IBR wiąże się ze zwiększeniem odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym zwłaszcza odpowiedź całkowitą, co z kolei przekłada się na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy VEN+RTX a IBR w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [33].

Terapia skojarzona VEN+RTX jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, a zebrane dowody naukowe wskazują także że jest opcją o istotnym znaczeniu klinicznym. Terapia złożona VEN+RTX w porównaniu do aktualnie finansowanych ze środków publicznych opcji terapeutycznych zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie, w tym zwłaszcza odpowiedź całkowitą co przekłada się na wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów [33].

[redacted]

[redacted]

Preparat Venclyxto® stanowi przełom w terapii onkologicznej. Finansowanie preparatu Venclyxto® daje szansę na poprawę rokowania pacjentom w populacji docelowej. Preparat ten pozwoli na zwiększenie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie oraz przyczyni się do wydłużenia ich przeżycia całkowitego.

9. Bibliografia

1. Analiza weryfikacyjna dla leku Imbruvica®. Wniosek o objecie 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)". Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf (10.1.2019).
2. [redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53.
3. Charakterystyka produktu leczniczego - Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
4. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: http://onkologia.org.pl/ (28.1.2019).
5. Mato A, Nabhan C, Kay NE, Weiss MA, Lamanna N, Kipps TJ, Grinblatt DL, Flinn IW, Kozloff MF, Flowers CR, Farber CM, Kiselev P, Swern AS, Sullivan K, Flick ED, i in. (2016) Real-world clinical experience in the Connect® chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *British Journal of Haematology* 175(5):892–903.
6. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, Dearden CE, Richards SM, Catovsky D, Morgan GJ. (2011) Mutational Status of the *TP53* Gene As a Predictor of Response and Survival in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Results From the LRF CLL4 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 29(16):2223–2229.
7. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowiec D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
8. Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, Bowen D, Kay N, Shanafelt T. (2008) Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 49(1):49–56.
9. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, Call TG, Schwager SM, Ding W, Eichhorst B, Fischer K, Leis JF, Chanan-Khan AA, Hallek M, Slager SL, i in. (2017) Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & Lymphoma* 58(7):1630–1639.
10. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, Moran M, Lucas M, Lin T, Hackbarth ML, Proffitt JH, Lucas D, Grever MR, Byrd JC. (2004) Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 103(9):3278–3281.
11. Zenz T, Häbe S, Denzel T, Mohr J, Winkler D, Bühler A, Sarno A, Groner S, Mertens D, Busch R, Hallek M, Döhner H, Stilgenbauer S. (2009) Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood* 114(13):2589–2597.
12. Sciumè M, Vincenti D, Reda G, Orofino N, Cassin R, Giannarelli D, Gaidano G, Rossi D, Cortelezzi A. (2015) Low-dose alemtuzumab in refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia: Genetic profile and long-term outcome from a single center experience: Alemtuzumab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *American Journal of Hematology* 90(11):970–974.
13. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: /web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r (14.1.2019).
14. IkarPro. Dostęp: https://ikarpro.pl/pl/#/ (20.12.2018).
15. Summary of CLL treatment in years 2014-2016 (based on data from the CLLEAR database).
16. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, Mądro E, Hołojda J, Piotrowska M, Zaucha JM, Piszczek W, Szeremet A, Wojciechowska M, Steckiewicz P, Knopińska-Posłuszny W, Osowiecki M, Drozd-Sokołowska J, Kumiega B, i in. (2017) Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leukemia & Lymphoma* 58(10):2485–2488.
17. Dane dla polskich pacjentów po niepowodzeniu BCRi. Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych.

18. ChPL MabThera (rytuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf.
19. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696 (7.1.2019).
20. Charakterystyka produktu leczniczego - Imbruvica. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
21. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, i in. (2018) Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(12):1107–1120.
22. Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in replased/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Pharmerit International.
23. Raporty | KRN. Dostęp: http://onkologia.org.pl/raporty/ (21.1.2019).
24. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. (2008) Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 22(11):2048–2053.
25. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, Stoskus M, Gineikiene E, Sejoniene J, Degulys A, Zvirblis T, Griskevicius L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 52(6):1055–1065.
26. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, i in. (2009) Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 27(26):4378–4384.
27. Zarządzenie Nr 56/2018/DGL. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html (20.12.2018).
28. Zarządzenie Nr 98/2018/DGL. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-982018dgl,6825.html (14.1.2019).
29. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html (20.12.2018).
30. Zarządzenie Nr 102/2018/DGL. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1022018dgl,6830.html (20.12.2018).
31. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html (20.12.2018).
32. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki JGP. Dostęp: https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx (20.12.2018).
33. [redacted] Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53. HTA Consulting 2018.
34. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html (20.12.2018).
35. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388.
36. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/ (29.1.2018).
37. [redacted] Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53.
38. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. Dostęp: http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html (17.12.2018).
39. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r-,6,5.html (14.1.2019).
40. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Dostęp: http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html (14.1.2019).
41. Projekt programu lekowego - Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1) - z del17p lub/i mTP53.

42. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371(3):213–223.
43. Analiza wpływu na budżet. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5003-071-2017-zlc (15.10.2018).

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1. Liczebność populacji docelowej w 2019 roku 12
Tabela 2. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2018 roku 13
Tabela 3. Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii 14
Tabela 4. Liczba zachorowań na przewlekłe białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) 14
Tabela 5. Odsetek dorosłych pacjentów (18+) wśród wszystkich osób z białaczką limfatyczną 15
Tabela 6. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia 16
Tabela 7. Liczebność populacji obejmująca dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii 16
Tabela 8. Odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia 16
Tabela 9. Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi 17
Tabela 10. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie – pacjenci wcześniej nieleczeni 18
Tabela 11. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie – pacjenci uprzednio leczeni 18
Tabela 12. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi nie powiodło się – na podstawie danych dla programu lekowego B.92 19
[redacted] 20
[redacted] 20
Tabela 15. Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się 21
Tabela 16. Liczebność populacji dorosłych pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi 22
Tabela 17. Liczebność populacji, w której preparat Venclyxto® może mieć zastosowanie 22
Tabela 18. Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie 27
Tabela 19. Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii 31
Tabela 20. Odsetek dorosłych pacjentów w populacji z PBL 32
Tabela 21. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej analizy 33
Tabela 22. Oszacowana chorobowość populacji docelowej 33
Tabela 23. Skumulowana liczba pacjentów przeżywająca do danego cyklu bez progresji choroby 35
Tabela 24. Skumulowany odsetek pacjentów bez progresji choroby 38
Tabela 25. Liczba nowych pacjentów z populacji docelowej w poszczególnych latach horyzontu czasowego analizy 38
Tabela 26. Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu istniejącym 39
Tabela 27. Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu nowym 39
Tabela 28. Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie 40
Tabela 29. Dawkowanie preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki [3] 41
Tabela 30. Dawkowanie schematu VEN + RTX 41
Tabela 31. Dawkowanie schematów stosowanych po progresji 42
Tabela 32. Koszt preparatu Venclyxto® 43
Tabela 33. Koszt rytuksymabu – wartość w analizie 44
Tabela 34. Koszt ibrutynibu na podstawie obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych 44
Tabela 35. Wycena świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu 45

Tabela 36. Koszt podania wenetoklaksu w kolejnych cyklach – wartość uwzględniona w analizie 45
Tabela 37. Koszt podania rytuksymabu – wartość uwzględniona w analizie 45
Tabela 38. Koszt podania rytuksymabu – wartość uwzględniona w analizie 46
Tabela 39. Badania przy kwalifikacji do leczenia uwzględnione w ramach proponowanego programu lekowego 47
Tabela 40. Wycena świadczeń wykonywanych w ramach kwalifikacji do proponowanego programu lekowego 48
Tabela 41. Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego – scenariusz podstawowy 48
Tabela 42. Kwalifikacja do proponowanego programu lekowego – analiza wrażliwości 49
Tabela 43. Badania monitorujące leczenie w proponowanym programie lekowym 50
Tabela 44. Częstość wykonywania świadczeń monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym 50
Tabela 45. Wycena świadczeń monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym 51
Tabela 46. Roczny koszt badań monitorujących leczenie w proponowanym programie lekowym 51
Tabela 47. Wycena diagnostyki i monitorowania na podstawie badań wyszczególnionych w proponowanym programie lekowym 51
Tabela 48. Koszt monitorowania i diagnostyki oszacowany na podstawie Zarządzenia Nr 98/2018/DGL [28] 52
Tabela 49. Koszt monitorowania diagnostyki w proponowanym programie lekowym uwzględniony w analizie 52
Tabela 50. Koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ibrutynib – wartość w analizie 53
Tabela 51. Koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w analizie 53
Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie 54
Tabela 53. Koszt leczenia anemii 55
Tabela 54. Koszt leczenia neutropenii 55
Tabela 55. Koszt leczenia zapalenia płuc 56
Tabela 56. Koszt leczenia trombocytopenii 56
Tabela 57. Koszt leczenia zakażenia 57
Tabela 58. Zestawienie kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie 57
Tabela 59. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości w analizie 58
Tabela 60. Udział terapii w ≥3 linii leczenia PBL 58
Tabela 61. Koszt substancji czynnych wchodzących w skład analizowanych schematów oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ [13] oraz danych sprzedażowych [14] 59
Tabela 62. Udział postaci dożylnej i doustnej w całkowitej liczbie sprzedanych miligramów 60
Tabela 63. Koszt analizowanych substancji czynnych przypadający na jeden cykl leczenia 61
Tabela 64. Koszt jednego cyklu leczenia z zastosowaniem analizowanych schematów 61
Tabela 65. Wycena świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3) 62
Tabela 66. Koszt podania na cykl w zależności od schematu leczenia 62
Tabela 67. Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii 62
Tabela 68. Koszt monitorowania przypadający na 1 cykl leczenia schematem BR 63
Tabela 69. Podsumowanie kosztów leczenia analizowanych schematów 63
Tabela 70. Średni koszt jednej terapii stosowanej po progresji 63
Tabela 71. Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów w czasie przerw pomiędzy kolejnymi terapiami 64
Tabela 72. Koszt leczenia po progresji na cykl leczenia – wartość uwzględniona w analizie 64
Tabela 73. Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia 65
Tabela 74. Wycena osobodnia opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum 65
Tabela 75. Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie 65
[redacted] 67
[redacted] 68
[redacted] 68

[redacted] 69
[redacted] 69
[redacted] 70
[redacted] 71
[redacted] 72
[redacted] 72
[redacted] 73
[redacted] 73
[redacted] 73
Tabela 88. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Venclyxto® ze środków publicznych 76
Tabela 89. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet 91
Tabela 90. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości 93
[redacted] 94
[redacted] 95
[redacted] 95
[redacted] 96
Tabela 95. Rozkład kohorty – analiza podstawowa 98

11. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 89.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 1.3.4
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 1.3.1
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.3
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
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.3.2
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (…)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (…)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (…), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (…)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (…)	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (…) oraz prognoz (…)	Rozdz. 1.6
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	
Oszacowania (…) oraz prognozy (…) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4, 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.	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. 1.5
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalif kację 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:	
3. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publ kacji;	Rozdz. 9
4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem (Tabela 90).

Tabela 90.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Odsetek pacjentów otrzymujących II i kolejne linie leczenia	Wariant A0	34,30%	Rozdział 2.5
	Wariant A1	[redacted]	
Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH	Wariant B0	100,00%	Rozdział 2.5
	Wariant B1	[redacted]	
Rozpowszechnienie VEN + RTX w scenariuszu nowym	Wariant C0	2/3 (66,67%)	Rozdział 2.6.2
	Wariant C1	100,00%	
Średnia powierzchnia ciała	Wariant D0	[redacted]	Rozdział 2.7
	Wariant D1	1,85 m^2	
Koszt podania preparatu Venclyxto®	Wariant E0	cykl I: 486,72 zł cykl II: 0,00 zł	Rozdział 2.9.3
	Wariant E1	cykl I: 1 946,88 zł cykl II: 486,72 zł	
Koszt monitorowania terapii preparatem Venclyxto®	Wariant F0	82,27 zł	Rozdział 2.9.4.1
	Wariant F1	145,09 zł	
	Wariant F2	199,16 zł	
Koszty leczenia po progresji	Wariant G0	[redacted]	Rozdział 2.9.6
	Wariant G1	[redacted]	
	Wariant G2	[redacted]	
Efektywność preparatu Venclyxto®	Wariant H0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej	Rozdział A.2
	Wariant H1	Zrównanie PFS	
	Wariant H2	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
	Wariant H3	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie	

[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

A.2. Rozkład kohorty

Wydatki w niniejszej analizie oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej Ziobro 2019 [37] dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych cyklach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu trzyletniego. Poniżej w tabeli przedstawiamy rozkład kohorty uwzględniony w wariancie podstawowym niniejszej analizy, wygenerowane w analizie ekonomicznej przy głównych ustawieniach (Tabela 95). Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant H) uwzględniono alternatywny rozkład kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu przy założeniu zrównania PFS dla VEN + RTX oraz IBR oraz zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej, rozumianym jako wariant tej analizy, przy którym uzyskano maksymalną/minimalną różnicę w wydatkach całkowitych między interwencją a komparatorem. Tabele z tym rozkładem dostępne są w pliku obliczeniowym.

Tabela 95.
Rozkład kohorty – analiza podstawowa

Rok	Cykl	Wenetoklaks			Ibrutynib		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
1	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rok	Cykl	Wenetoklaks			Ibrutynib		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
1	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	21	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	22	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	23	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	26	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	27	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	28	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	29	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	31	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	32	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	33	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	34	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	35	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	36	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rok	Cykl	Wenetoklaks			Ibrutynib		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
3	37	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	38	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	39	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	40	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	41	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	42	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	43	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	44	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	45	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	46	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	47	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	48	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	49	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	50	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	51	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	53	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	54	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	55	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	56	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	57	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	58	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	59	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	60	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	61	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	62	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	63	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	64	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	65	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	66	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	67	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	68	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	69	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	70	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	71	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	72	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rok	Cykl	Wenetoklaks			Ibrutynib		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
6	73	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	74	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	75	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	76	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	77	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	78	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	79	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	80	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	81	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	82	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	83	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	84	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	85	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	86	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	87	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	88	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	89	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	90	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

OT: on treatment; PFS: progression-free survival;