

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Wersja 1.0



WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU Z OBINUTUZUMABEM W I LINII LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ



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: 31 marca 2020 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbvie Polska Sp. z o. o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

■ ■	33
3.4. Wydatki inkrementalne	33
■ ■	33
■ ■	34
3.5. Podsumowanie	35
4. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	36
4.1. Scenariusze analizy wrażliwości	36
4.2. Wyniki analizy wrażliwości ■	36
4.3. Wyniki analizy wrażliwości ■	37
4.4. Podsumowanie	38
5. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	39
5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	39
5.2. Aspekty etyczne i społeczne	39
6. WNIOSKI	41
7. OGRANICZENIA	42
8. DYSKUSJA	43
9. BIBLIOGRAFIA	45
10. SPIS ELEMENTÓW	48
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA	51
ANEKS A	53
A.1. Populacja docelowa	53
A.1.1. Źródła danych	53
A.1.2. Analiza danych	54
A.1.3. Przeprowadzone oszacowania liczebności populacji docelowej	66

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>)
CLB	Chlorambucyl
CrCl	Klirens kreatyniny (<i>Creatinine Clearance</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBI	Obinutuzumab
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBL	Przewlekła Białaczka Limfocytowa
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
TTNT	Czas do włączenia leczenia kolejnej linii (<i>Time To Next Treatment</i>)



- VEN** Wenetoklaks
- WHO** Skala sprawności chorego wg WHO
- 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 skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) stosowanego u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczonych, w stanie sprawności WHO =1, zgodnie z kryteriami włączenia do 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 wyniki z perspektywy NFZ oraz NFZ + pacjent są tożsame. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że wenetoklaks w terapii dodanej do obinutuzumabu będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1).

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), w stanie sprawności WHO =1, nie stosujący wcześniej leczenia PBL, zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

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 w skojarzeniu z obinutuzumabem w populacji docelowej ze środków publicznych.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych, w skład których wchodzi:

- koszty wenetoklaksu,
- koszty pozostałych leków (OBI i CLB),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

■ Wyniki i wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] finansowanie preparatu Venclyxto® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z PBL z obecnością chorób współtowarzyszących. Dodatkowo zastosowanie leku Venclyxto® w populacji docelowej znacząco przedłuży czas bez progresji, co przyczyni się do zmniejszenia wydatków płatnika w tym okresie (w porównaniu do scenariusza alternatywnego). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) stosowanego u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczonych, w stanie sprawności WHO=1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

1.2. Stan aktualny

Spośród opcji wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej, w I linii leczenia pacjentów z PBL finansowane ze środków publicznych są:

- **obinutuzumab** w ramach programu lekowego (B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem”),
- **rytuksymab** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.51),
- **bendamustyna** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.67),
- **chlorambucyl** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C C.8) oraz w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A),
- **cyklofosfamid** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C C.13) oraz w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A),
- **fludarabina** w ramach katalogu chemioterapii (WLR C C.25)
- **metylprednizolon** ramach listy otwartej (WLR A) [1].

Pacjentów leczonych w I linii PBL można podzielić m.in. na dwie grupy: osoby u których występują choroby współistniejące oraz osoby bez tych chorób. Obecność (lub nie) chorób współistniejących determinuje rodzaj zastosowanego leczenia. W przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi nie można zastosować opcji terapeutycznych uważanych za bardzo toksyczne. Dla tych pacjentów został stworzony obowiązujący program lekowy B.79.

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci, u których stwierdzono występowanie chorób współistniejących. Ponadto kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego są tożsame z kryteriami

włączenia do PL B.79, zatem populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do PL B.79.

1.2.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2019

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Aktualną liczebność populacji docelowej tj. liczebność populacji leczonej w ramach programu lekowego B.79. zaczerpnięto z portalu IkarPro. W 2019 roku w ramach PL B.79 leczonych było 356 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2019
Liczebność populacji docelowej	356

1.2.2. Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w populacji docelowej analizy tj. pacjentów aktualnie leczonych w programie lekowym B.79 zaczerpnięto z danych z portalu IkarPro. W 2019 roku wydatki na leczenie pacjentów w programie B.79 wyniosły 26,23 mln zł, w tym 25,27 mln zł to wydatki na OBI.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku

Świadczenie	Wartość
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	0,23 mln zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	0,50 mln zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0,00 mln zł
Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	0,22 mln zł
Obinutuzumabum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	25,27 mln zł
Razem	26,23 mln zł

1.2.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Venclyxto® refundowany jest w ramach programu lekowego B.103 *Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem* (ICD 10: C.91.1). Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie IKARpro [2] w ramach programu lekowego w roku 2019 wenetoklaksem leczonych było 70 pacjentów (Tabela 3).

Tabela 3.
Realizacja programu lekowego B.103

Nazwa świadczenia	I półrocze 2019	2019
Venetoclaxum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	15	70

Zaprezentowane powyżej dane dotyczą wenetoklaksu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii.

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

Produkt Venclyxto® w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową [3].

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

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 [3].

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

1.2.4.1. Populacja obejmująca dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL

Liczebność populacji obejmującej dorosłych pacjentów z PBL, którzy nie byli wcześniej leczeni oszacowano w oparciu o liczbę nowych zachorowań PBL. Szczegóły odnośnie wykorzystanych źródeł danych oraz przeprowadzonych oszacowań zamieszczono w rozdziale 2.5. Otrzymane wartości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 4).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2.4.3. 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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

1.2.4.3.2. 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 substancję czynną ibrutynib [15]. Lek ten jest refundowany w ramach programu lekowego B.92 *Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*. Zgodnie z raportem opublikowanym na stronie IKARpro [2], w latach 2018 oraz 2019 w ramach programu lekowego B.92 leczonych było odpowiednio 252 i 494 pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Program wczesnej dostępności dla ibrutynibu

[REDACTED]

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

1.2.4.5. Podsumowanie

Poniżej zestawiono wszystkie oszacowania dotyczące analizowanych subpopulacji. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 19.
Liczebność populacji, w której preparat Venclyxto® może mieć zastosowanie

Parametr	2020
Liczba dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii	[REDACTED]
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]

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie wenetoklaks jest finansowany w Polsce w ramach programów lekowych *B.103 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem* (ICD 10: C.91.1). Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej *1186.0, Venetoclax*.

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji [19] dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wenetoklaksu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

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

Nazwa grupy limitowej 1186.0, *Venetoclax*, do której należy wenetoklaks nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że wenetoklaks we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), pacjenci dotychczas nieleczeni, w stanie sprawności WHO = 1, również będzie refundowany w ramach grupy limitowej 1186.0, *Venetoclax*. Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie.

1.4. Założenia analizy

- Analiza została przeprowadzona w 2-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 aktualnych danych dotyczących liczby pacjentów stosujących terapię CLB+OBI w ramach programu lekowego B.79 - Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem.
- W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej leczenia są OBI w skojarzeniu z chlorambucylem.
- W scenariuszu nowym założono, że w I roku analizy ■■■■ pacjentów z populacji docelowej rozpocznie leczenie VEN+OBI, natomiast w II roku ■■■■ pacjentów.
- W obu scenariuszach analizy założono równomierne rozpoczynanie terapii przez pacjentów w ciągu roku.
- Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, szczegółową metodykę szacowania wydatków przedstawiono w analizie ekonomicznej [20].

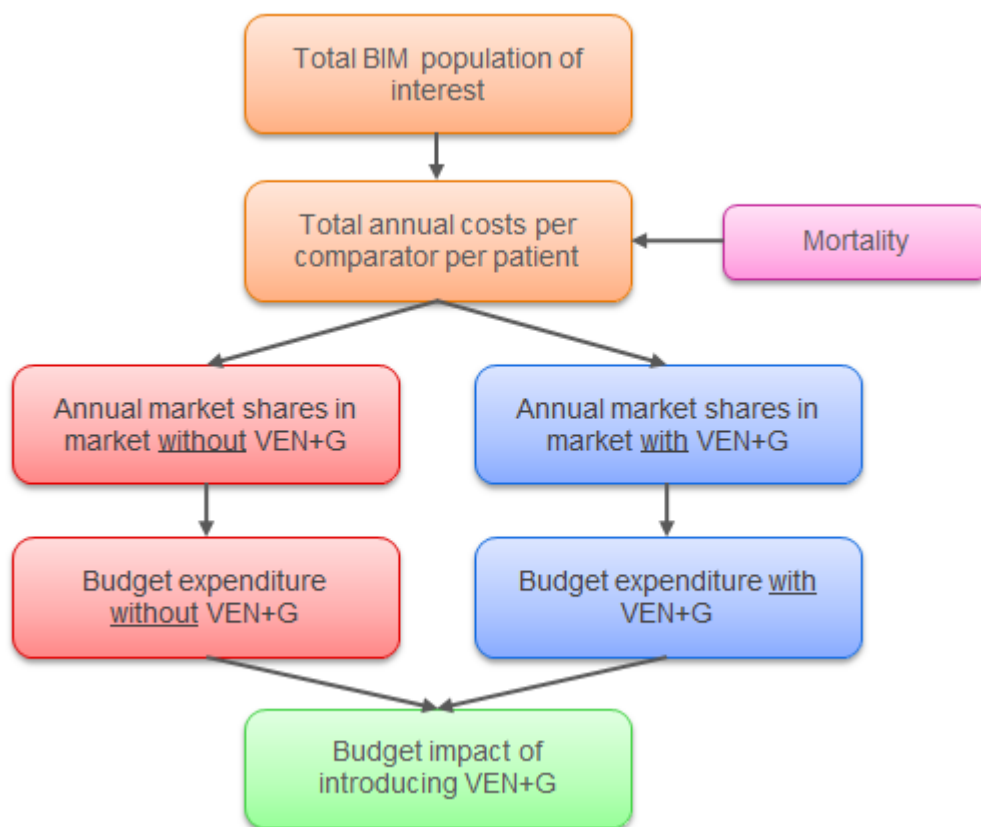
2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Venclyxto® stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie preparatu Venclyxto® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie.
4. 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 OBI ze środków publicznych.
5. 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 OBI ze środków publicznych.
6. 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.
7. 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. 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).

Rysunek 1.
Schemat struktury analizy wpływu na budżet



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 [21], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na brak odpłatności pacjentów w uwzględnionych w analizie kosztach, perspektywa wspólna płatnika i świadczeniobiorcy jest tożsama z perspektywą płatnika.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Venclyxto® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [22] 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.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością chorób współtowarzyszących, dotychczas nieleczeni, ze stanem sprawności WHO = 1. Obecność chorób współtowarzyszących definiowana jest jako:

- klirens kreatyniny (CrCl): >30 ml/min oraz <70 ml/min LUB
- liczba punktów wg skali CIRS > 6.

Należy zaznaczyć, iż kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego są tożsame z kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego B.79, zatem populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci, u których obecnie istnieje możliwość zastosowania leczenia CLB+OBI. Mając to na uwadze, populację docelową oszacowano przy uwzględnieniu danych z realizacji PL B.79. Liczbę pacjentów leczonych w poszczególnych latach obowiązywania PL B.79 zaczerpnięto z portalu IkarPRO. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.79

Parametr	2016	I półrocze 2017	2017	I półrocze 2018	2018	I półrocze 2019	2019
Liczba pacjentów leczonych obinutuzumabem w PL B.79*	5	66	143	155	260	215	356

*na podstawie liczby pacjentów, u których rozliczono świadczenie 5.08.09.0000110 OBINUTUZUMABUM – P- POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG

Na podstawie danych rocznych przeprowadzono prognozę liczby pacjentów leczonych w PL B.79 w poszczególnych latach okresu 2020-2022. Analiza dostępnych danych wskazuje na zmniejszające się roczne przyrosty liczby pacjentów leczonych. [REDACTED]

[REDACTED]. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Prognozowana liczba pacjentów leczonych w PL B.79

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020**	2021**	2022**
Liczba pacjentów leczonych obinutuzumabem w PL B.79*	5	143	260	356	■	■	■

*na podstawie liczby pacjentów, u których rozliczono świadczenie 5.08.09.0000110 OBINUTUZUMABUM – P- POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG

** wartości prognozowane

Mając na uwadze, iż kryteria kwalifikacji do obowiązującego PL B.79 oraz proponowanego PL są tożsame, przy uwzględnieniu przedstawionych powyżej oszacowań, liczebność populacji docelowej rozważanej w niniejszej analizie wynosi ■■■■■ pacjentów odpowiednio w 2020, 2021 i 2022 roku (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczebność populacji docelowej

Parametr	2020	2021	2022
Liczebność populacji docelowej	■	■	■

W celu walidacji przeprowadzonych oszacowań liczebności populacji docelowej oraz spełnienia minimalnych wymagań dla analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego, przeprowadzono również oszacowanie przy uwzględnieniu odnalezionych w wyniku przeszukania systematycznego danych literaturowych. Szczegóły przeprowadzonego oszacowania zostały opisane w aneksie (A.1.3).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego oraz po uwzględnieniu danych dostępnych w domenie publicznej (szczegóły w aneksie - A.1.3) oszacowano liczbę pacjentów UNFIT ze stanem sprawności WHO=1 ■■■■■ osoby odpowiednio w 2020, 2021 i 2022 roku. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z opinią ekspertów z zakresu leczenia PBL w Polsce [23] nie wszyscy pacjenci UNFIT ze stanem sprawności WHO=1 otrzymują leczenie w ramach programu lekowego B.79 (według ekspertów odsetek pacjentów nie leczonych obecnie w PL B.79 wynosi ■■■■■ podane powody braku uczestnictwa w programie lekowym to przeciwwskazania/toksyczność obinutuzumabu oraz powody logistyczne – transport do placówki). W związku z powyższym, przy uwzględnieniu oszacowanej liczebności pacjentów UNFIT ze stanem sprawności WHO=1 oraz odsetka pacjentów leczonych w PL B.79 podanego przez ekspertów, liczba pacjentów spełniających kryteria proponowanego programu lekowego określona na podstawie danych epidemiologicznych wynosi ■■■■■ ■■■■■ osób odpowiednio w roku 2020, 2021 i 2022.

■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■
■■■■■

2.6. Rozpowszechnienie

2.6.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje OBI w skojarzeniu z chlorambucylem (Tabela 23).

Tabela 23.
Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym

Interwencja	I rok	II rok
VEN + OBI	0%	0%
CLB + OBI	100%	100%

2.6.2. Scenariusz nowy

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, szacowany docelowy odsetek pacjentów z populacji docelowej leczonych VEN+OBI wyniesie [REDACTED]. Należy zaznaczyć, iż z powodów organizacyjno-administracyjnych (np. czas niezbędny do zakontraktowania świadczeń) w I roku obowiązywania decyzji refundacyjnej nie zostanie osiągnięty zakładamy poziom pacjentów leczonych VEN+OBI.

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że w I roku refundacji [REDACTED] pacjentów z populacji docelowej rozpocznie leczenie VEN+OBI, natomiast w II roku refundacji [REDACTED]. Ze względu na niepewność przyjętych założeń parametr dotyczący rozpowszechnienia przetestowano w ramach analizy wrażliwości, przyjmując, że rozpowszechnienie w każdym roku będzie o [REDACTED] punktów procentowych wyższe od rozpowszechnienia przyjętego w analizie podstawowej (wariant maksymalny) lub [REDACTED] punktów procentowych niższe (wariant minimalny). Wartości wykorzystane w analizie zestawiono w tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym

Wariant	Interwencja	I rok	II rok
Analiza podstawowa	VEN + OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
	CLB + OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny (scenariusz B1)	VEN + OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
	CLB + OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny (scenariusz B2)	VEN + OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
	CLB + OBI	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7. Koszty

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty monitorowania przy braku aktywnego leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

2.7.1. Koszt wenetoklaksu (Venclyxto®)

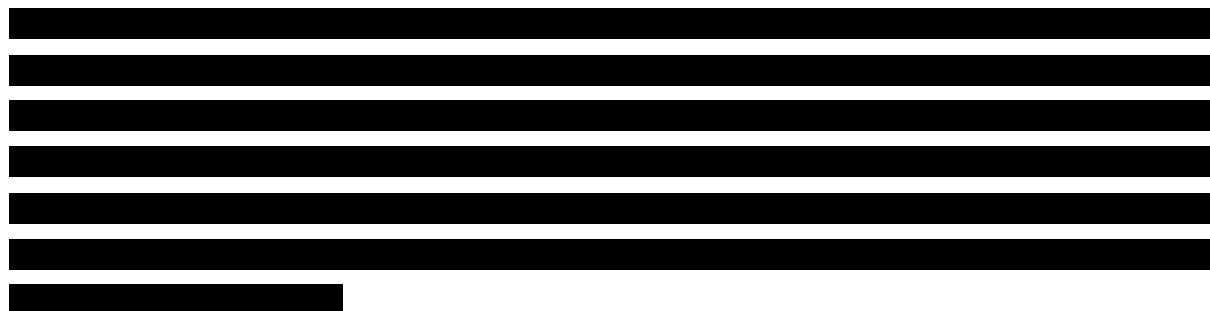
Koszty poszczególnych opakowań leku otrzymano do Zamawiającego. Schemat dawkowania wenetoklaksu przedstawiono poniżej.

Tabela 25.
Schemat dawkowania wenetoklaksu oraz dostępne opakowania leku

Tydzień terapii VEN+OBI	Dawka dobową	Opakowanie
4	20 mg	14 tabl. 10 mg
5	50 mg	7 tabl. 50 mg
6	100 mg	7 tabl. 100 mg
7	200 mg	14 tabl. 100 mg
8 i kolejne	400 mg	112 tabl. 100 mg

w tygodniach 1-3 podawane jest tylko OBI

Wyceny poszczególnych opakowań wenetoklaksu przyjęto przy uwzględnieniu obowiązującego porozumienia zawartego pomiędzy Zamawiającym a Ministrem Zdrowia [24]. Zapisy porozumienia uwzględniono przy wycenie kosztów ponoszonych na aktualnie leczonych pacjentów w obecnie obowiązującym programie lekowym B.103 *Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem*.



Szczegółowe informacje dotyczące cen poszczególnych opakowań preparatu Venclyxto® zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Uwzględnione w analizie koszty poszczególnych opakowań leku Venclyxto®

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania	Maksymalna cena dla świadczeniodawcy
112 tabl. 100 mg					
14 tabl. 100 mg					
7 tabl. 100 mg					
7 tabl. 50 mg					
14 tabl. 10 mg					

a) w przypadku leczenia chorych z populacji docelowej niniejszej analizy

b) w przypadku leczenia chorych z populacji docelowej obecnego programu lekowego B.103

2.7.2. Pozostałe leki

Wykaz pozostałych substancji czynnych wykorzystanych w poniższej analizie oraz ich koszt za mg zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [20]. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości wykorzystane w obliczeniach (Tabela 27).

Tabela 27.
Ceny jednostkowe pozostałych leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Cena za mg
Bendamustyna	2,41 zł
Chlorambucyl	4,31 zł
Cyklofosfamid	0,03 zł
Deksametazon	0,20 zł
Doksorubicyna	0,66 zł
Fludarabina	8,16 zł
Ibrutinib	0,91 zł
Kladrybina	23,25 zł
Metoloprednazon	0,07 zł
Obinutuzumab	12,33 zł

Substancja czynna	Cena za mg
Prednizolon	0,05 zł
Rytuksymab	6,03 zł
Winkrystyna	24,85 zł

2.7.3. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty uwzględnione w analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Wykorzystane wartości zostały zestawione w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Pozostałe kategorie kosztowe

Kategoria kosztowa	Wartość		
	VEN+OBI	CLB+OBI	
Podanie leku	Cykl 1	3 x 486,72 zł	3 x 486,72 zł
	Cykle 2-6	1 x 486,72 zł	1 x 486,72 zł
	Cykle 7-12	0 zł	-
Diagnostyka i monitorowanie	I linia leczenia	3 242,00 zł	2 207,00 zł
	po I linii leczenia	1 622,40 zł ^a	
	II linia leczenia	terapia VenR: 2 166,00 zł terapia ibrutinibem: 2 598,00 zł dowolny schemat chemioterapii: 1 622,40 zł	
	po II linii leczenia	1 622,40 zł	
	Kolejna linia leczenia – koszt pełnej terapii / koszt „na podanie leków” ^{a*}	BR	36 028,26 zł / 3 002,36 zł
Clb-R		35 633,05 / 5 938,84 zł	
zred FCR / CCR		37 886,77 / 6 314,46 zł	
RCD		25 691,30 / 6 111,70 zł	
R-CVP		25 991,69 / 4 331,95 zł	
R-CHOP		26 395,37 / 4 399,23 zł	
HDMP-R		13 717,38 / 1 524,15 zł	
Leczenia zdarzeń niepożądanych	1 829 zł	1 705 zł	
Opieka terminalna	6 077,43 zł		

^ainformacje odnośnie udziału poszczególnych schematów stosowanych w kolejnych liniach leczenia zamieszczono w analizie ekonomicznej, dodatkowo ze względów technicznych dostosowanego modelu ekonomicznego, koszt leczenia dla schematów Ibrutinib oraz VenR obliczany jest na arkuszach obliczeniowych modelu – szczegółowe informacje zawarto w analizie ekonomicznej

2.8. Pozostałe informacje

Model BIA jest częścią modelu ekonomicznego, pozostałe wykorzystane w oszacowaniach dane oraz szczegółową metodykę szacowania wydatków przedstawiono w analizie ekonomicznej [20].

Należy przy tym zaznaczyć, iż w ramach analizy ekonomicznej rozważano populację wszystkich pacjentów włączonych do badania CLL-14 oraz populację pacjentów ze stopniem sprawności WHO=1. Biorąc pod uwagę wnioski płynące z analizy klinicznej o niezależności skuteczności interwencji uwzględnionej w analizie od wyniku WHO, postępowanie takie pozwala na zachowanie większej wiarygodności uzyskanych wyników (m.in. z uwagi na fakt, iż przeprowadzone w modelu globalnym ekstrapolacje krzywych bazowały na danych surowych pacjentów z badania CLL-14). Należy jednak zaznaczyć, iż w analizie wpływu na budżet szacowane są wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ocenianej interwencji w określonej populacji pacjentów. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, populację docelową stanowią pacjenci ze stanem sprawności WHO=1, zatem jedynie tę populację pacjentów rozważano w niniejszej analizie wpływu na budżet płatnika.

2.9. 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: liczebność populacji docelowej,
- Wariant B: rozpowszechnienie VEN + OBI w scenariuszu nowym;

Pozostałe warianty analizy wrażliwości wynikające z analizy ekonomicznej:

- Wariant C: rozkład krzywej TTNT;
- Wariant D: maksymalny czas trwania terapii Clb w CLB+OBI;
- Wariant E: rozkład krzywej OS.

W BIA uwzględniono analizy wrażliwości, które w CUA rozważano dla populacji WHO = 1.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.4. Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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 wrażliwości

4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 37) przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 37.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru		Uzasadnienie
		2021	2022	
Liczebność populacji docelowej	A0	█	█	Rozdz. 2.5
	A1	█	█	
	A2	█	█	
Rozpowszechnienie VEN+OBI w scenariuszu nowym	B0	█	█	
	B1	█	█	
	B2	█	█	
Rozkład krzywej TTNT	C0	██		Rozdz. 2.6.2
	C1	██		
	C2	██		
Maksymalny czas trwania terapii Clb w CLB+OBI	D0	██		
	D1	██		
Rozkład krzywej OS	E0	██		
	E1	██		

4.2. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 38.
Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię Venclyxto®	██████████	██████████	██████████	██████████
	Wydatki całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
A1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
B2	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
C2	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				

4.3. Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
B2	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na terapię Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Venclyxto® (wenetoklaks) stosowany w skojarzeniu z obinutuzumabem, podawany jest pacjentom w formie doustnej. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Venclyxto® [25] u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim 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 obinutuzumabem 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 obinutuzumabem.

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.

5.2. 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 obinutuzumabem w populacji pacjentów z PBL.

Tabela 40.
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.

6. Wnioski

██████████
██████████
██████████
██████████ finansowanie preparatu Venclyxto® w populacji docelowej pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z PBL z obecnością chorób współtowarzyszących. Dodatkowo zastosowanie leku Venclyxto® w populacji docelowej znacząco przedłuży czas bez progresji, co przyczyni się do zmniejszenia wydatków płatnika w tym okresie (w porównaniu do scenariusza alternatywnego). ██████████
██████████
██████████

7. Ograniczenia

- Ograniczenia analizy ekonomicznej [20], w związku z zaczerpniętymi z niej parametrami, są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było by określenie rozpowszechnienia interwencji w scenariuszu nowym. Założono arbitralnie, że udział VEN + OBI w I roku wyniesie ■■■■, natomiast w II roku ■■■■. Ze względu na niepewność przyjętych założeń, parametr ten przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

8. Dyskusja

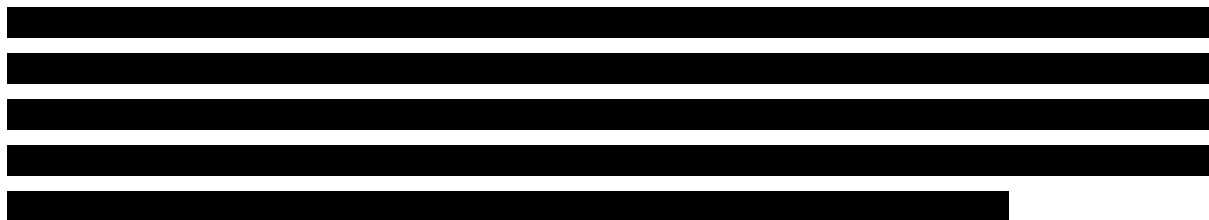
Celem analizy wpływu na budżet był określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro®, OBI) stosowanego u dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny >30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6), dotychczas nieleczonych, w stanie sprawności WHO =1, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

PBL to choroba nieuleczalna, a dostępne dzisiaj formy leczenia mają na celu wyłącznie wydłużenie oraz poprawę jakości życia pacjenta (wyjątek stanowi allo-HSCT). Naturalny przebieg choroby i obraz kliniczny pacjentów z PBL jest wysoce różnorodny. U części pacjentów choroba ma przebieg łagodny i nie wymaga leczenia, a czas przeżycia pacjenta to 10–20 lat (ok. 30% przypadków). U innych pacjentów początkowo łagodny przebieg, zakończony jest okresem ciężkich powikłań oraz zgonem w ciągu 5–10 lat. Z kolei u pozostałych pacjentów choroba przybiera postać agresywną i w ciągu 2–3 lat od momentu rozpoznania kończy się zgonem [1].

[REDACTED]

W scenariuszu istniejącym niniejszej analizy wszyscy pacjenci z PBL z populacji docelowej otrzymują leczenie z zastosowaniem OBI w skojarzeniu z chlorambucylem. Należy zaznaczyć, iż z powodów organizacyjno-administracyjnych (np. czas niezbędny do zakontraktowania świadczeń) w I roku obowiązywania decyzji refundacyjnej nie zostanie osiągnięty zakładamy poziom pacjentów leczonych VEN+OBI. W związku z tym przyjęto, że w scenariuszu nowym rozpowszechnienie leku Venclyxto® w skojarzeniu z OBI będzie wynosić [REDACTED] w I roku analizy oraz [REDACTED] w II roku analizy. Pozostali pacjenci będą otrzymywali CLB + OBI. W analizie przetestowano również alternatywne udziały VEN + OBI w

scenariuszu nowym (odpowiednio +/- ■ punktów procentowych względem scenariusza podstawowego).



9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. HTA Consulting.
2. IkarPro. <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.3.2020).
3. ChPL Venclyxto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
4. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. Analiza weryfikacyjna. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf (30.3.2020).
5. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> (30.3.2020).
6. Mato A, Nabhan C, Kay NE, i in. 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*. 2016; 175(5):892–903.
7. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, i in. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380(23):2225–2236.
8. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, i in. 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*. 2011; 29(16):2223–2229.
9. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, i in. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica*. 2016; 47(3):169–183.
10. Thurmes P, Call T, Slager S, i in. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2008; 49(1):49–56.
11. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, i in. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia & Lymphoma*. 2017; 58(7):1630–1639.
12. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, i in. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004; 103(9):3278–3281.
13. Zenz T, Häbe S, Denzel T, i in. 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*. 2009; 114(13):2589–2597.
14. Sciumè M, Vincenti D, Reda G, i in. 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*. 2015; 90(11):970–974.
15. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wyказu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.
16. Summary of CLL treatment in years 2014-2016 (based on data from the CLLLEAR database).
17. Iskierka-Jażdżewska E, Hus M, Giannopoulos K, i in. 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*. 2017; 58(10):2485–2488.
18. Dane dla polskich pacjentów po niepowodzeniu BCRi. Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych.
19. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (7.1.2019).
20. ██████████ Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego,

- wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
22. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (29.1.2018).
 23. Spotkanie Rady Doradczej. Zastosowanie wenetoklaksu i obinutuzumabu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Raport ze spotkania.
 24. Porozumienie zawarte pomiędzy AbbVie Sp. z o.o. a Ministrem Zdrowia w sprawie ceny Venclyxto w programie lekowym B.103 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem. Dane otrzymane od Zamawiającego.
 25. Charakterystyka produktu leczniczego - Venclyxto. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
 26. pubmeddev. PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.3.2020).
 27. Baza On-line | KRN. <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/> (19.3.2020).
 28. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, i in. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. *Hematologia*. 2016; 7(2):108–116.
 29. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, i in. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7(6):3280–3286.
 30. Kwiatkowski A. Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1994; 3(3):277–283.
 31. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. [Epidemiological analysis of leukemia survival in Cracow for cases registered in 1980-1990]. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2003; 57(4):671–682.
 32. Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, i in. [Incidence of neoplasms of the hematopoietic and lymphoreticular systems in the Lower Silesia. III. Neoplasms of the lymphoreticular system in various provinces]. *Acta Haematologica Polonica*. 1991; 22(2):251–260.
 33. Nabhan C, Chaffee KG, Slager SL, i in. Analysis of racial variations in disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Hematology*. 2016; 91(7):677–680.
 34. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, i in. Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica*. 2014; 99(1):140–147.
 35. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Delgado J, i in. The mutational landscape of small lymphocytic lymphoma compared to non-early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2018; 59(10):2318–2326.
 36. Bulian P, Tarnani M, Rossi D, i in. Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematological Oncology*. 2011; 29(2):91–99.
 37. Nørgaard CH, Søgaard NB, Bicler JL, i in. Limited value of routine follow-up visits in chronic lymphocytic leukemia managed initially by watch and wait: A North Denmark population-based study. *PLoS One*. 2018; 13(12):e0208180.
 38. Reiser M, Dörfel S, Hensel M, i in. Rituximab in combination with chemotherapy for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in clinical practice. *European Journal of Haematology*. 2018; 100(5):455–464.
 39. Leblond V, Aktan M, Ferrà Coll CM, i in. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study. *Haematologica*. 2018; 103(11):1889–1898.
 40. Laurenti L, Innocenti I, Autore F, i in. Chlorambucil plus rituximab as front-line therapy for elderly and/or unfit chronic lymphocytic leukemia patients: correlation with biologically-based risk stratification. *Haematologica*. 2017; 102(9):e352–e355.
 41. Gordon MJ, Churnetski M, Alqahtani H, i in. Comorbidities predict inferior outcomes in chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Cancer*. 2018; 124(15):3192–3200.
 42. Knauf W, Abenhardt W, Dörfel S, i in. Routine treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia by office-based haematologists in Germany-data from the Prospective Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematological Oncology*. 2015; 33(1):15–22.
 43. Nabhan C, Mato A, Flowers CR, i in. Characterizing and prognosticating chronic lymphocytic leukemia in the elderly: prospective evaluation on 455 patients treated in the United States. *BMC Cancer*. 2017; 17(1):198.
 44. Goede V, Cramer P, Busch R, i in. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014; 99(6):1095–1100.

45. Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, i in. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. 2016; 60:154–165.
46. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (25.3.2020).
47. AOTMiT. 17/2019: Imbruvica, ibrutinibum, kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego: „B.92: Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5882-17-2019-zlc> (25.3.2020).
48. AOTMiT. 060/2015: Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml EAN 5902768001105; w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10 C91.1). <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4026-060-2015-zlc> (30.3.2020).

10. Spis elementów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej	10
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2019 roku	10
Tabela 3.	Realizacja programu lekowego B.103	11
[REDACTED]	[REDACTED]	11
[REDACTED]	[REDACTED]	12
[REDACTED]	[REDACTED]	12
[REDACTED]	[REDACTED]	13
[REDACTED]	[REDACTED]	13
[REDACTED]	[REDACTED]	13
[REDACTED]	[REDACTED]	14
[REDACTED]	[REDACTED]	15
[REDACTED]	[REDACTED]	15
[REDACTED]	[REDACTED]	15
[REDACTED]	[REDACTED]	16
[REDACTED]	[REDACTED]	17
[REDACTED]	[REDACTED]	18
[REDACTED]	[REDACTED]	18
[REDACTED]	[REDACTED]	19
[REDACTED]	[REDACTED]	20
Tabela 19.	Liczebność populacji, w której preparat Venclyxto® może mieć zastosowanie.....	20
Tabela 20.	Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.79.....	24
Tabela 21.	Prognozowana liczba pacjentów leczonych w PL B.79	25
Tabela 22.	Liczebność populacji docelowej	25
Tabela 23.	Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym	26
Tabela 24.	Rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym	26
Tabela 25.	Schemat dawkowania wenetoklaksu oraz dostępne opakowania leku.....	27
Tabela 26.	Uwzględnione w analizie koszty poszczególnych opakowań leku Venclyxto®.....	28
Tabela 27.	Costy jednostkowe pozostałych leków uwzględnionych w analizie	28
Tabela 28.	Pozostałe kategorie kosztowe	29
[REDACTED]	[REDACTED]	31
[REDACTED]	[REDACTED]	32
[REDACTED]	[REDACTED]	32
[REDACTED]	[REDACTED]	33
[REDACTED]	[REDACTED]	34
[REDACTED]	[REDACTED]	34
[REDACTED]	[REDACTED]	35
[REDACTED]	[REDACTED]	35
Tabela 37.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	36

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości [redacted]	36
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości [redacted]	37
Tabela 40. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Venclyxto® ze środków publicznych	40
Tabela 41. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	51
[redacted]	53
[redacted]	54
[redacted]	54
[redacted]	55
[redacted]	55
[redacted]	56
[redacted]	57
[redacted]	57
[redacted]	62
[redacted]	64
[redacted]	66
[redacted]	70
[redacted]	72
[redacted]	74

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury analizy wpływu na budżet	23
[redacted]	58
[redacted]	59
[redacted]	60
[redacted]	60
[redacted]	61
[redacted]	68
Rysunek 1. Schemat struktury analizy wpływu na budżet	23
[redacted]	58
[redacted]	59
[redacted]	60

[REDACTED]	[REDACTED]60
[REDACTED]	[REDACTED]61
[REDACTED]	[REDACTED]68

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

Tabela 41.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział
§ 2.	
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.4
Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.3
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	
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;	
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 (...)	
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 (...)	
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	

Wymaganie	Rozdział
§ 6.2	
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4
§ 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	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	[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.	Nie dotyczy
§ 6.6	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
13. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9
14. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

[Redacted content]

A.1.2. Analiza danych

A.1.2.1 Polskie badania i rejestry

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.1.2.2 Czas do rozpoczęcia leczenia CLL

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.1.2.3 Występowanie chorób współtowarzyszących i stan sprawności pacjentów z CLL

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

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

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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