

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



**WENETOKLAKS (VENCLYXTO®) W SKOJARZENIU
Z RYTUKSYMABEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY ZOSTALI
UPRZEDNIO PODDANI CO NAJMNIEJ JEDNEJ TERAPII**

Wersja 2.00



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 sierpnia 2020 r.

Projekt zaktualizowano: 31 grudnia 2020 r.

W dniu 31 grudnia 2020 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan aktualny	11
1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2020.....	12
1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej.....	12
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. Kwalifikacja do grupy limitowej	24
1.5. Założenia analizy	25
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	28
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	28
2.2. Forma analizy.....	29
2.3. Perspektywa analizy	29
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	29
2.5. Populacja docelowa	29
2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej	34
2.6.1. Scenariusz istniejący.....	34
2.6.2. Scenariusz nowy	37
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. Pozostałe schematy	41
2.9. Koszty.....	44
2.9.1. Koszt interwencji	44
2.9.2. Koszty podania leków	51
2.9.3. Koszty monitorowania i diagnostyki	54
2.9.4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	57
2.9.5. Koszt leczenia po progresji	62

2.9.6.	Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia	73
2.9.7.	Koszt opieki terminalnej	73
2.10.	Analiza wrażliwości	74
3.	WYNIKI ANALIZY	76
3.1.	Populacja docelowa	76
3.1.1.	Scenariusz istniejący.....	76
3.1.2.	Scenariusz nowy	76
3.2.	Scenariusz istniejący.....	77
3.3.	Scenariusz nowy	78
3.4.	Wydatki inkrementalne.....	79
3.5.	Podsumowanie.....	79
4.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	81
4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	81
4.2.	Wyniki analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]	82
5.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	84
5.1.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	84
5.2.	Aspekty etyczne i społeczne	84
6.	PODSUMOWANIE	86
7.	WNIOSKI	87
8.	OGRANICZENIA.....	88
9.	DYSKUSJA	89
10.	BIBLIOGRAFIA	91
11.	SPIS TABEL I WYKRESÓW	95
12.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	99
ANEKS A.	101
A.1.	Wyniki analizy [REDAKTOWANE]	101
A.1.1.	Scenariusz istniejący.....	101
A.1.2.	Scenariusz nowy	102
A.1.3.	Wydatki inkrementalne.....	102
A.1.4.	Podsumowanie	103
A.1.5.	Analiza wrażliwości	103
A.2.	Rozkład kohorty	105

A.3. Koszty schematów w kolejnych liniach leczenia 109

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCRi	Inhibitor receptora limfocytów B (<i>B Cell Receptor inhibitor</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BR	Schemat leczenia złożony z bendamustyny oraz rytuksymabu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHOP	Schemat leczenia złożony z cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny oraz prednizonu
CIT	Chemoimmunoterapia
CLB	Chlorambucyl
CLB+PRE	Schemat leczenia złożony z chlorambucylu oraz prednizonu
CLB+RTX	Schemat leczenia złożony z chlorambucylu oraz rytuksymabu
CLLEAR	Czeski rejestr pacjentów z PBL (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia Registry</i>)
del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
ECOG	Skala sprawności chorego (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
FCR	Schemat chemioimmunoterapii złożony z fludarabiny, cyklofosfamidu oraz rytuksymabu
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (<i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
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>)
IBR	Ibrutynib
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mTP53	Mutacja genu TP53
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBL	Przewlekła Białaczka Limfocytowa
R-EPOCH	Schemat leczenia złożony z rytuksymabu, ołpozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu oraz doksorubicyny
R-CHOP	Schemat leczenia złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny oraz prednizonu
■	■
RTX	Rytuksymab
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, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

■ 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 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 którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, 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.

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

- koszty wenetoklaksu,
- koszty pozostałych leków (rytuksymabu, bendamustyny, ibrutynibu, fludarabiny oraz cyklofosfamidu),
- 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.



■ Wyniki

Populacja

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text block]

Scenariusz istniejący

[Redacted text block]

Scenariusz nowy

[Redacted text block]

■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto®, VEN) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) stosowanego w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

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 nieziarnicznych (*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 śledziona w wyniku upośledzonego procesu apoptozy [2].

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływownej,
- 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 $5,0 \times 10^9/l$ [2].

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

1.3. Stan aktualny

Spośród opcji wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej jako zalecane w \geq II linii leczenia PBL, aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są:

- w ramach programów lekowych (WLR B): **ibrutynib, wenetoklaks w monoterapii oraz terapii skojarzonej z rytuksymabem (oceniana interwencja)**;
- w ramach katalogu chemioterapii (WLR C): **bendamustyna, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab**;
- w ramach listy otwartej (WLR A): **cyklofosfamid** oraz **metyloprednizolon**,

przy czym dla tego ostatniego refundacja obejmuje wyłącznie preparaty o niskich dawkach, natomiast wysokie dawki u pacjentów z PBL rozliczane są najpewniej w ramach hospitalizacji. Idelalizyb nie jest aktualnie refundowany [2].

Oceniana interwencja (wenetoklaks z rytuksymabem) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w populacji zawężonej w stosunku wskazania rejestracyjnego i obejmuje pacjentów z:

- PBL bez del17p lub/i mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–1
 - i stwierdzoną opornością PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowanej jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia leczenia)
 - lub stwierdzonym wczesnym nawrotem PBL po 1 linii immunochemioterapii (definiowanym jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia)
- oporną/nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0-1 [2].

Wenetoklaks w monoterapii refundowany jest u dorosłych pacjentów z PBL z del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem, z kolei ibrutynib w monoterapii jest finansowany u dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową PBL z del17p i/lub mTP53 w stanie sprawności ECOG 0–2. Bendamustyna jest finansowana w II i kolejnych liniach leczenia u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny. Z kolei schematy leczenia zawierające fludarabinę, cyklofosfamid, rytuksymab lub HDMP (wysokie dawki metyloprednizolonu) dostępne zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym [2].

Opcje terapeutyczne takie jak akalabrutynib, duwelizyb i ofatumumab aktualnie nie są zarejestrowane na terenie UE i nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Alemtuzumab (MabCampath®) pacjenci z PBL mogą otrzymać bezpłatnie w ramach programu prowadzonego przez firmę Genzyme (*Campath Distribution Program*) [2].

1.3.1. Liczebność populacji docelowej w roku 2020

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie aktualnej liczebności populacji docelowej (stan na 2020 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 2020 roku wynosi [REDACTED] (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2020 roku (pacjenci rozpoczynający terapię w danym roku)

Parametr	Odsetek	Wartość
Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę chemioterapii	1	[REDACTED]
Liczba dorosłych pacjentów (≥ 18 lat)	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów otrzymujących II i kolejne linie	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Liczba pacjentów z opornością po co najmniej jednej linii leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Liczba pacjentów z wczesnym nawrotem po I linii leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Liczba pacjentów z późnym nawrotem po I linii leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Aktualna liczebność populacji docelowej - rok 2020	1	[REDACTED]

1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2020 roku [REDACTED] (Tabela 2). 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 2020 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	[REDACTED]

1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie preparat Venclyxto® jest refundowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1)”. Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie IkarPro [3] w roku 2019 leczonych z zastosowaniem wenetoklaksu było 70 pacjentów (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba pacjentów otrzymujących wenetoklaks w 2019 r. – dane z serwisu IkarPro

Nazwa świadczenia	Liczba osób
Venetoclaxum – O – doustnie (oral, per mouth) – 1 mg	70

1.3.4. 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 [4].

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu PBL u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii [4].

Produkt Venclyxto® w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:

- u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub
- u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B [4].

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

1.3.4.1. Populacja obejmująca dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL

Oszacowania liczby nowych dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową oparto na badaniu Didkowska 2016 [5], danych Głównego Urzędu Statystycznego [6] oraz danych NFZ opublikowanych w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Imbruvica® [7] (zlecenie nr 17/2019).

W analizie weryfikacyjnej dla preparatu Imbruvica® [7] (zlecenie nr 17/2019) opublikowano dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10 C91.1 w Polsce w latach 2014–2018 (Tabela 4).

Tabela 4.
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10 C91.1 w Polsce w latach 2014–2018 – dane z analizy weryfikacyjnej dla preparatu Imbruvica® [7]

Rok podjęcia leczenia	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba osób	15 740	16 707	17 985	18 902	19 798

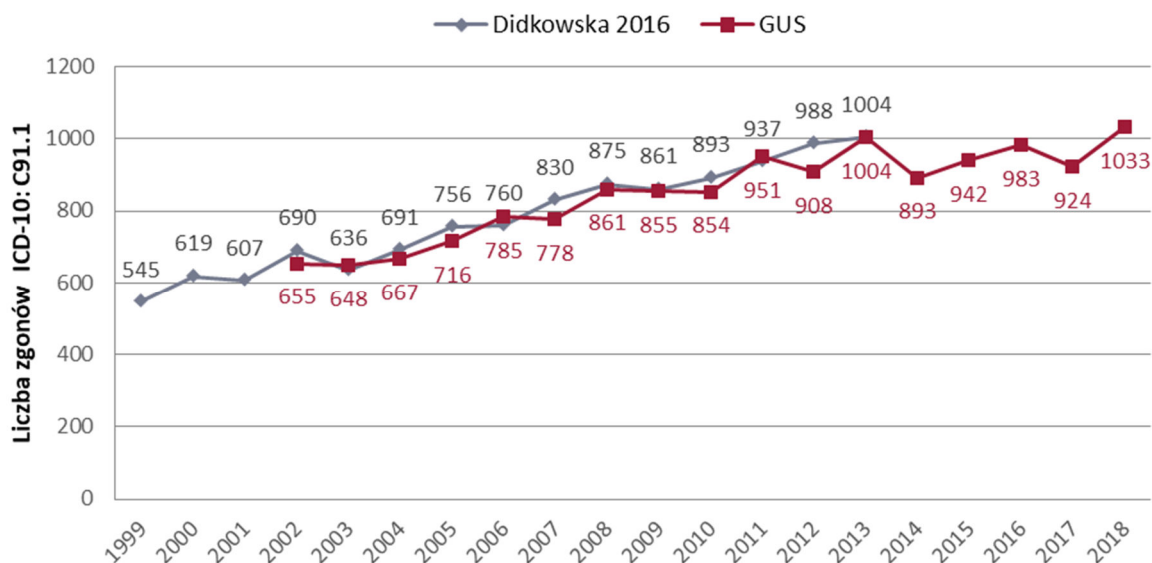
Na podstawie powyższych danych oszacowano metodą regresji liniowej liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.1 w Polsce w latach 2019-2020 (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10 C91.1 w Polsce – prognoza na lata 2019–2020

Rok podjęcia leczenia	2019	2020
Liczba osób	20 920	21 951

W publikacji Didkowska 2016 prezentowano dane dotyczące liczby zgonów z powodu PBL w Polsce w latach 1999-2013 określone na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Analogiczne dane raportowane są przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) dla lat 2002-2018. Na wykresie poniżej zestawiono dane z obu wymienionych źródeł (Wykres 1).

Wykres 1.
Liczba zgonów na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2018 – Didkowska 2016 i GUS



Jak widać na powyższym wykresie, istnieją rozbieżności między badaniem Didkowska 2016 a bazą GUS w zakresie liczby zgonów na PBL w latach 2002-2013. Jedynie w roku 2013 liczba zgonów z powodu PBL jest jednakowa. Według autorów badania Didkowska 2016 różnice są spowodowane odmienną praktyką kodowania przyczyn zgonu. W przypadku GUS kodowanie często ogranicza się do kodu szczegółowego C91.9 (białaczka limfatyczna nieokreślona) z powodu ograniczonej informacji wpisanej przez lekarza wystawiającego kartę zgonu. Powszechną praktyką KRN jest natomiast kodowanie PBL kodem szczegółowym C91.1. W toku prac nie udało się ustalić przyczyny większej liczby zgonów raportowanych przez GUS w latach 2003, 2006 oraz 2011 w stosunku do danych KRN. Z tego względu oszacowania populacyjne oparto na danych z obu źródeł, przyjmując dla lat 1999-2013 wartości za badaniem Didkowska 2016, a dla lat 2014-2018 wartości zgodne z Głównym Urzędem Statystycznym. Na tak określonym zbiorze dokonano prognozy liczby zgonów z powodu PBL w latach 2019–2020 metodą regresji liniowej (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba zgonów z powodu PBL w latach 1999–2020

Rok	Liczba zgonów z powodu PBL	Rok	Liczba zgonów z powodu PBL
1999	545	2010	893
2000	619	2011	937
2001	607	2012	988
2002	690	2013	1 004
2003	636	2014	893
2004	691	2015	942
2005	756	2016	983
2006	760	2017	924
2007	830	2018	1 033
2008	875	2019	1 074*
2009	861	2020	1 097*

* prognoza na podstawie wybranego zestawu danych

Liczbę pacjentów w Polsce pozostających przy życiu na koniec każdego roku z zakresu 2014-2020 obliczono jako różnicę liczby pacjentów z PBL oraz liczby zgonów z powodu PBL w danym roku. W kolejnym kroku obliczono dla każdego roku liczbę nowych pacjentów jako różnicę liczby pacjentów z PBL w danym roku oraz liczby pacjentów z PBL żyjących na koniec poprzedniego roku. Rezultaty omówionych powyżej kolejnych kroków obliczeń zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Oszacowanie liczby nowych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2005–2020

Rok	Liczba pacjentów z PBL ogółem	Liczba zgonów z powodu PBL	Liczba pacjentów żyjących na koniec roku	Liczba nowych rozpoznań PBL
n	X	Y	A[n] = X[n] - Y[n]	B[n] = X[n] - A[n-1]
2014	15 740	893	14 847	-
2015	16 707	942	15 765	1 860
2016	17 985	983	17 002	2 220
2017	18 902	924	17 978	1 900
2018	19 798	1 033	18 765	1 820
2019	20 920	1 074	19 846	2 155
2020	21 951	1 097	20 853	2 105

Odsetek pacjentów dorosłych wśród wszystkich pacjentów z PBL oszacowano analogicznie jak w przypadku populacji docelowej (Tabela 24). Oszacowaną w ten sposób liczbę dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Liczba dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL

Parametr	Odsetek
Liczba nowych rozpoznań PBL w roku 2020	2 105
Odsetek dorosłych pacjentów	91,46%
Liczba dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL	1 925

1.3.4.2. 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 2016–2020 zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii

Rok podjęcia leczenia	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba osób	3 251	3 258	3 382	3 342	3 374*	3 406*	3 438*	3 470*	3 503*
% przyrost liczby osób	-	0,22%	3,81%	-1,18%	0,95%	0,95%	0,95%	0,95%	0,95%

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

Odsetek pacjentów dorosłych oszacowano analogicznie jak w przypadku populacji docelowej (Tabela 24). Odsetek pacjentów, którzy otrzymają co najmniej drugą linię leczenia oszacowano na podstawie informacji zawartych w publikacji Mato 2016 [8]. 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 10).

Tabela 10.
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 11).

Tabela 11.
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	-	3 503
Liczba dorosłych pacjentów	91,46%	3 204
Liczba pacjentów, którzy otrzymali II i kolejne linie leczenia	34,30%	1 099
Liczba dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii	-	1 099

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

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

Odsetek pacjentów dorosłych oszacowano analogicznie jak w przypadku populacji docelowej (Tabela 24).

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 [8]. Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu pierwszą linię leczenia otrzymywało 588 pacjentów spośród 895 włączonych do badania. Wobec tego odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia wyniósł 65,70% (Tabela 12).

Tabela 12.
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 [9]. W badaniu Gonzalez 2011 [9] ocenie poddano 529 pacjentów. Delecję 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 [10]. Odsetek pacjentów nieodpowiednich do zastosowania terapii BCRi określono na podstawie badań: Thurmes 2008 [11] oraz Shanafelt 2017 [12]. W badaniu Thurmes 2008 [11] 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 [12] 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 13).

Tabela 13.
Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRI

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów z PBL, u których wystąpiło migotanie przedsionków	6,06%	Shanafelt 2017 [12]
Odsetek pacjentów z PBL, u których wystąpiło zapalenie jelit	20,11%	Thurmes 2008 [11]
Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRI	26,17%	

Poniżej zaprezentowano oszacowaną liczebność populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (Tabela 14).

Tabela 14.
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	-	3 503
Liczba dorosłych pacjentów	91,46%	3 204
Liczba pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną linię leczenia	65,70%	2 105
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	100%	2 105
Liczba pacjentów z del 17p i/lub mTP53 (w momencie diagnozy)	■	■
Liczba pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRI	26,17%	■
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRI jest nieodpowiednie (pacjenci wcześniej nieleczeni)		■

Pacjenci wcześniej leżeni

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 (91,46%), 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 [8] (34,30%).

Zgodnie z danymi pochodzącymi z czeskiego rejestru CLLEAR, odsetek pacjentów z del17p wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej drugą linię leczenia wynosi ■ zaś z mTP53 ■. 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 [13], Zenz 2009 [14] oraz Sciume [15]) 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

Liczebność populacji pacjentów uprzednio leczonych oszacowaną z wykorzystaniem powyższych odsetków zaprezentowano poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.

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	-	3 503
Liczba dorosłych pacjentów	91,46%	3 204
Liczba pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia	34,30%	1 099
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	100%	1 099
Liczba pacjentów z del 17p i/lub mTP53	■	■
Liczba pacjentów nieodpowiednich do zastosowania BCRi	26,17%	■
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie (pacjenci wcześniej leczeni)		■

1.3.4.3.2. 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 ibrutinib [16]. Lek ten jest refundowany w ramach programu lekowego B.92 *Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*. Zgodnie z raportem opublikowanym na stronie IKARpro [3] w latach 2018 oraz 2019 w ramach programu lekowego B.92 leczonych było odpowiednio 252 i 494 pacjentów. W analizie przyjęto, że w kolejnych latach liczba nowych pacjentów będzie się utrzymywać w czasie i będzie równa liczbie nowych pacjentów leczonych w programie w roku 2019 (tj. 242 nowych 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 [17]. Do rejestru włączono ■■■■■ pacjentów z PBL, zarówno leczonych, jak i tych którzy nie otrzymali leczenia. Pacjenci w ramach terapii otrzymali BCRi, ICTH (immunochemioterapię), chemioterapię, przeszczep lub kortykosteroidy. ■■■■■ pacjentów otrzymało od 1 do 6 linii leczenia, z czego ■■■■■ pacjentów było leczonych BCRi. Spośród pacjentów otrzymujących BCRi, ■■■■■ 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 16).

Tabela 16.
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	-	736
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	[REDACTED]	[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]

Program wczesnej dostępności dla ibrutynibu

Dodatkowo część pacjentów z PBL jest leczonych w ramach programu wczesnej dostępności dla leku ibrutynib działającego w okresie od marca 2014 roku do marca 2015 roku i sponsorowanego przez firmę Janssen-Cilag. W programie wczesnej dostępności dla leku ibrutynib uczestniczą również pacjenci z chłoniakiem limfocytarnym (SLL, *small lymphocytic lymphoma*). Udział wszystkich pacjentów w programie jest koordynowany przez Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukaemia Group*). Pacjenci włączeni do programu są pełnoletni. Ponadto są to pacjenci, u których ibrutynib nie stanowił leczenia pierwszego rzutu. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Iskierka-Jażdżewska 2017 [18], w okresie od marca 2014 roku do marca 2015 roku w ramach programu leczenie ibrutynibem rozpoczęło 240 pacjentów z nawrotową/oporną PBL. Z kolei wg informacji uzyskanej od PALG na koniec 2016 roku u [REDACTED] spośród [REDACTED] pacjentów odstawiono ibrutynib z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub innych przyczyn ([REDACTED] pacjentów zmarło) [19]. Program został zakończony w marcu 2015 roku i obecnie pozostają w nim tylko pacjenci, którzy kontynuują terapię i mają oni zapewnione leczenie ibrutynibem aż do progresji. Na podstawie danych uzyskanych od PALG obliczono, że liczba pacjentów mających zapewniony dostęp do ibrutynibu w ciągu roku maleje o [REDACTED]. Prognozowaną liczbę pacjentów pozostających w programie wczesnej dostępności dla ibrutynibu w kolejnych latach przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności

Rok	III-XII 2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wartości prognozowane

Przyjęto, iż badanie FISH wykonywane jest u wszystkich pacjentów (100%).

Oszacowaną na podstawie danych z programu wczesnej dostępności dla ibrutynibu liczebność pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się zaprezentowano poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.

Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi nie powiodło się – na podstawie danych odnośnie programu wczesnej dostępności ibrutynibu

Parametr	Odsetek	2020
Liczba dorosłych pacjentów w programie wczesnej dostępności	-	■
Liczba pacjentów nieodpowiadających na leczenie BCRi	■	■
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie FISH	■	■
Odsetek pacjentów z del 17p i/lub mutacją TP53	■	■
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się – na podstawie danych dla programu wczesnej dostępności ibrutynibu		■

1.3.4.3.3. Podsumowanie

Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się (Tabela 19).

Tabela 19.

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

Parametr	2020
Liczba dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie	■
<i>pacjenci wcześniej nieleczeni</i>	■
<i>pacjenci wcześniej leczeni</i>	■
Liczba dorosłych pacjentów z del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi nie powiodło się	■
<i>pacjenci z programu lekowego B.92</i>	■
<i>pacjenci z programu wczesnej dostępności ibrutynibu</i>	■
Razem	■

1.3.4.4. 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

W ramach programu lekowego B.103 od listopada 2019 roku możliwe jest leczenie pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których stwierdzono oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii lub wystąpił wczesny nawrót PBL po 1 linii immunochemioterapii. Jednak ze względu na krótki okres obowiązywania zapisu w programie dla pacjentów bez del17p i/lub mTP53 (od listopada 2019, tymczasem dostępne są dane do końca roku 2019) oraz brak informacji o udziale w programie lekowym pacjentów z del17p i/lub mTP53 oraz bez del17p i/lub mTP53, dane zaprezentowane w serwisie IKARpro [3] nie zostały wykorzystane do obliczeń. 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 [19]. 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 [17]. Odsetek ten wyniósł [REDACTED]

Oszacowanie populacji pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodło się zarówno leczenie BCRi, jak i immunochemioterapia przedstawiono poniżej (Tabela 20)

Tabela 20.
Liczebność populacji dorosłych pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi

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

1.3.4.5. 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 leczenia preparatem Venclxyto® w monoterapii zawiera się w populacji pacjentów, którzy mogą zostać zakwalifikowani do leczenia preparatem Venclxyto® w skojarzeniu z rytuksymabem. W związku tym finalna liczebność populacji obejmująca pacjentów, u których wnioskowana technologia może mieć zastosowanie, to około [REDACTED] pacjentów (Tabela 21).

Tabela 21.
Liczebność populacji, w której preparat Venclxyto® 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]

1.4. Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie wenetoklaks jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1)” [20].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [21] 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 w analizowanym wskazaniu również będzie refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1186.0, Venetoclax. Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie.

1.5. 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 wyniki z obu perspektyw 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 jedną dawkę chemioterapii oraz odnalezionych publikacji.
- Przyjęto równomierne włączanie pacjentów do proponowanego programu lekowego w ciągu roku.
- W scenariuszu istniejącym:
 - w populacji pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 rozpowszechnienie terapii określono w oparciu o dane z programu lekowego B.92 zamieszczone w serwisie IkarPro [3], a także przyjęto, że taki sam odsetek pacjentów będzie stosował leczenie z zastosowaniem VEN + RTX oraz leczenie z zastosowaniem VEN;
 - w populacji pacjentów bez delecji 17p oraz mutacji TP53 z opornością lub wczesnym nawrotem przyjęto taki sam odsetek pacjentów stosujących VEN + RTX oraz BR,
 - w populacji pacjentów bez delecji 17p oraz mutacji TP53 późnym nawrotem rozpowszechnienie terapii FCR oraz BR określono w oparciu o dane z prezentacji Robak 2014 [22].
- W scenariuszu nowym:
 - przyjęto, że w populacji pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 oraz w populacji pacjentów bez delecji oraz mutacji TP53 z opornością i wczesnym nawrotem rozpowszechnienie terapii będzie takie samo, jak w scenariuszu istniejącym,
 - w populacji pacjentów bez delecji oraz mutacji TP53 założono, że w I i II roku horyzontu analizy VEN + RTX stosować będzie odpowiednio 30% i 50% pacjentów, rozkład pozostałej liczby pacjentów pomiędzy schematy BR oraz FCR przyjęto tak jak w scenariuszu istniejącym.
- Dawkowanie wenetoklaksu określono na podstawie ChPL [4]. Dawkowanie rytuksymabu podawanego w skojarzeniu z VEN w ramach proponowanego PL oraz schematu BR określono na podstawie badania MURANO (Seymour 2018) [23]. Dawkowanie schematu FCR określono na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na rok 2019 dla przewlekłej białaczki limfocytowej (Hus 2020 [24]), natomiast dawkowanie IBR określono w oparciu o dane z badania RESONATE (zamieszczone w analizie klinicznej) [25].
- Dawkowanie pozostałych schematów uwzględnionych w niniejszej analizie przyjęto na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na rok 2019 dla przewlekłej białaczki limfocytowej (Hus 2020 [24]), oraz w oparciu o informacje zamieszczone na portalu *Onkologia i Hematologia Online* [26].
- Średnią powierzchnię ciała pacjentów z PBL przyjęto zgodnie z oryginalnym modelem analizy ekonomicznej [27].

- 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 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 analizy ekonomicznej.
- Koszty leków uwzględnionych w niniejszej analizie określono w oparciu o komunikat NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [28], odnalezione przetargi na dostawy leków oraz Obwieszczenie MZ [20] (szczegóły w rozdz. 2.9.1.2).
- Na potrzeby niniejszej analizy niezbędne było określenie efektów zdrowotnych dla schematów nieuwzględnionych w analizie ekonomicznej (tj. schematu FCR oraz VEN stosowanego w monoterapii). Opis wykorzystanych źródeł danych oraz przyjętej metodyki zamieszczono w analizie ekonomicznej [29].

W poniższej tabeli (Tabela 22) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 22.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii	AWA dla preparatu Imbruvica®	[1]
	Odsetek dorosłych pacjentów (≥ 18 lat)	Dane KRN	[30]
	Odsetek pacjentów otrzymujących II i kolejne linie leczenia	Mato 2016	[8]
	Odsetek pacjentów z wykonywanym badaniem FISH	Założenie	-
	Odsetek pacjentów z delecją	Dane czeskiego rejestru CLLEAR, Lozanski 2004, Sciume 2015, Zenz 2009	[13–15, 17]
	Odsetek pacjentów z opornością po co najmniej 1 linii leczenia (brak odpowiedzi do 6M)	Dane czeskiego rejestru CLLEAR, Mato 2016	[8, 17]
	Odsetek pacjentów z wczesnym nawrotem po 1. linii leczenia (progresja 6-24M)	Dane czeskiego rejestru CLLEAR, Mato 2016	[8, 17]

	Parametr	Źródło	Referencje
	Odsetek pacjentów z późnym nawrotem po 1. linii leczenia (progresja 6-24M)	Założenie	-
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Robak 2014, IkarPro	[3, 22]
	Scenariusz nowy	Założenie	-
Zużycie zasobów	Dawkowanie	ChPL dla preparatu Venclyxto®, badanie MURANO (Seymour 2018), badanie RESONATE, Hus 2020, portal <i>Onkologia i Hematologia Online</i>	[4, 23–26]
	Średnia powierzchnia ciała pacjentów	Model oryginalny analizy ekonomicznej	[27]
Koszty	Koszt leku Venclyxto®	Dane od Zamawiającego	-
	Koszty pozostałych leków	Komun kat NFZ, dane z przetargów, obwieszczenie MZ	[20, 28, 31]
	Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL, Zarządzenie Nr 24/2020/DGL	[32, 33]
	Koszty diagnostyki i monitorowania	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL, Zarządzenie Nr 24/2020/DGL	[32, 33]
	Koszty leczenia działań niepożądanych	Model, oryginalny, analiza kliniczna Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ, Statystyki JGP,	[25, 27, 34, 35]
	Koszty po progresji	Mato 2017, Robak 2014	[22, 36]
	Koszty monitorowania bez aktywnego leczenia	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ	[35]
	Koszty opieki terminalnej	IKAR pro, Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ	[3, 37]

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, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.
2. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 4 latach (tj. w latach 2020–2023).
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 I). 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®, 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 [38], 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 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Venclyxto® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [39] 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 [21], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

- wiek 18 lat i powyżej,
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL,

- co najmniej jedna uprzednia linia terapii.

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 jedną 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 23).

Tabela 23.
Liczba osób z PBL, które w danym roku 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%

* 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) [40]. Prezentowane dane obejmują lata 1999–2017, więc dokonano prognozy na lata 2018–2024, dopasowując funkcję trendu liniowego (Tabela 24). Do dalszych obliczeń przyjęto średnią wartość odsetka wynoszącą 91,46%, wyznaczoną na podstawie danych z lat 2022–2024.

Tabela 24.
Odsetek dorosłych pacjentów w populacji z PBL

Rok rozpoznania białaczki limfocytowej	2022*	2023*	2024*	Średnia z lat 2022–2024
Łączna liczba pacjentów	2 196	2 243	2 289	-
Liczba pacjentów 18+	2 004	2 051	2 098	-
Odsetek pacjentów 18+	91,3%	91,5%	91,6%	91,5%

* 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 na [REDACTED]

Ze względu na fakt, że obecność lub brak delecji 17p i/lub mutacji TP53 jest znaczącym czynnikiem wpływającym na wybór leczenia, oraz, że zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [2] w zależności od obecności lub braku tych aberracji rozważano inne komparatory dla VEN + RTX, w dalszej części oszacowań podzielono populację docelową ze względu na obecność lub brak del17p i/lub mTP53.

W analizie podstawowej przyjęto, iż wszyscy pacjenci włączani do programu lekowego mieli w przeszłości wykonane badanie FISH w celu wykrycia aberracji cytogenetycznych. Należy również zaznaczyć, iż dane z czeskiego rejestru CLLEAR [17] wskazują, że badanie FISH zostało wykonane u [REDACTED] na [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 [13], Zenz 2009 [14] oraz Sciume 2015 [15]) 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]. Zatem odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 wynosi [REDACTED]

Dodatkowo w przypadku pacjentów z del17p i/lub mTP53 wpływ na leczenie po niepowodzeniu co najmniej jednej linii ma rodzaj niepowodzenia leczenia tj. czy wystąpiła oporność na leczenie, rozumiana jako brak odpowiedzi do 6 miesięcy od zakończenia leczenia, czy pacjent miał nawrót choroby. Dodatkowo nawrót choroby może być wczesny definiowany jako progresja pomiędzy 6. a 24. miesiącem od zakończenia leczenia, lub późny, rozumiany jako progresja powyżej 24 miesięcy od zakończenia leczenia.

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono oporność po co najmniej jednej linii leczenia, rozumianej jako brak odpowiedzi do 6 miesięcy od zakończenia leczenia, uzyskano kompilując dane dotyczące liczby pacjentów na poszczególnych liniach leczenia z badania Mato 2016 oraz dane z czeskiego rejestru CLLEAR. Z czeskiego rejestru CLLEAR sczytano wartości krzywych PFS dla poszczególnych linii leczenia dla punktu 6 oraz 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Z uwagi na fakt, iż zgodnie z zapisami proponowanego PL do leczenia wenetoklaksem kwalifikują się pacjenci, u których stwierdzono brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 miesięcy od zakończenia leczenia (założono, że maksymalny czas trwania leczenia wynosi 6 msc.; założenie to wynika z faktu, że leczenie w przypadku większości obecnie stosowanych schematów, tj. FCR, BR, CLB + RTX czy CLB + OBI trwa do 6 cykli), odsetek pacjentów kwalifikujących się do wyżej opisanej subpopulacji oszacowano jako sumę średniej ważonej wartości (1-PFS) w punkcie 6 miesięcy oraz połowy różnicy między średnimi wartościami (1-PFS) z punktów 12 oraz 6 miesięcy. Odsetek pacjentów opornych wyniósł [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości rozważano wariant alternatywny (wariant C1), w którym przyjęto, iż odsetek pacjentów opornych na leczenie jest równy średniej wartości (1-PFS) dla poszczególnych krzywych sczytanych w punkcie 12 miesięcy [REDACTED].

Odsetek pacjentów z wczesnym nawrotem PBL po 1 linii leczenia, definiowany jako progresja pomiędzy 6. a 24. miesiącem od rozpoczęcia leczenia, oszacowano analogicznie, jak w przypadku oporności, wykorzystując dane z publikacji Mato 2016 oraz z czeskiego rejestru CLLEAR. Z czeskiego rejestru CLLEAR sczytano wartości krzywych PFS dla poszczególnych linii leczenia dla punktów 9, 12, 24, 27 oraz 30 miesięcy. Odsetek pacjentów z wczesnym nawrotem oszacowano jako różnicę średniej ważonej wartości (1-PFS) w punkcie 27 miesięcy oraz średniej ważonej wartości (1-PFS) w punkcie 9 miesięcy. Oszacowany odsetek wyniósł [REDACTED]. Alternatywny odsetek dla wczesnego nawrotu oszacowano jako różnicę średniej ważonej wartości (1-PFS) w punkcie 30 miesięcy oraz średniej ważonej wartości (1-PFS) w punkcie 12 miesięcy. Oszacowany odsetek wyniósł [REDACTED].

W przypadku pacjentów z PBL jedyną skuteczną metodą leczenia, prowadzącą do całkowitego wyleczenia jest przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Jednak zgodnie w wytycznych jest to opcja zarezerwowana dla osób młodych, dodatkowo przeszczepów wśród pacjentów z PBL przeprowadza się w Polsce niewiele. Zgodnie z danymi POLTRANSPLANTU w 2018 (najnowsze dostępne dane) przeprowadzono jedynie 13 przeszczepów u pacjentów z CLL. Zatem w niniejszej analizie przyjęto założenie, że u każdego z leczonych pacjentów wystąpi oporność na leczenie lub nawrót choroby. Odsetek pacjentów z późnym nawrotem oszacowano jako wynik odejmowania : 100%

- odsetek pacjentów z opornością – odsetek pacjentów z wczesnym nawrotem. Oszacowany odsetek wyniósł ██████ w opcji podstawowej oraz ██████ w opcji alternatywnej.

Szczegóły oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 25.
Podsumowanie oszacowania liczebności populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53

Parametr	Odsetek	2022	2023
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii	-	3570	3604
Liczba dorosłych pacjentów	91,46%	3265	3296
Liczba pacjentów otrzymujących II i kolejne linie	34,30%	1120	1131
Liczba pacjentów z wykonanym badaniem FISH	100,00%	1120	1131
Liczba pacjentów z del17p i mTP53	██████	██	██
Populacja docelowa analizy – liczba nowych pacjentów w roku		██	██

Tabela 26.
Podsumowanie oszacowania liczebności populacji pacjentów bez del17p i mTP53

Parametr	Odsetek	2022	2023
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii	-	3570	3604
Liczba dorosłych pacjentów	91,46%	3265	3296
Liczba pacjentów otrzymujących II i kolejne linie	34,30%	1120	1131
Liczba pacjentów z wykonanym badaniem FISH	100,00%	1120	1131
Liczba pacjentów bez del17p i mTP53	██████	██	██
Liczba pacjentów z opornością po co najmniej jednej linii leczenia (brak odpowiedzi do 6 miesięcy) (z liczby pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53)	██████	██	██
Liczba pacjentów z wczesnym nawrotem po co najmniej jednej linii leczenia (progresja 6-24 miesiące) (z liczby pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53)	██████	██	██
Liczba pacjentów z późnym nawrotem po co najmniej jednej linii leczenia (progresja powyżej 24 miesiąca) (z liczby pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53)	██████	██	██
Populacja docelowa analizy- liczba nowych pacjentów w roku		██	██

2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej

2.6.1. Scenariusz istniejący

2.6.1.1. Populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53

Obecnie w ramach programu lekowego B.103 schematem VEN+RTX mogą być leczeni pacjenci z PBL **bez obecności delecji 17p i mutacji TP53 z opornością lub wczesnym nawrotem** [41–43]. Zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną [25] komparatorem dla VEN+RTX w tej populacji jest schemat BR. Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie rozpowszechnienia obu schematów w scenariuszu istniejącym. Wobec tego założono, że wśród **pacjentów z opornością lub wczesnym nawrotem** połowa pacjentów będzie leczona z zastosowaniem schematu VEN+RTX, a połowa z zastosowaniem schematu BR.

Aktualnie VEN+RTX nie jest refundowany w populacji **bez obecności delecji 17p i mutacji TP53 z późnym nawrotem**. W subpopulacji tej aktualnie stosowany jest schemat BR oraz FCR. Podział na pacjentów stosujących BR lub FCR przyjęto zgodnie z informacjami prezentowanymi w prezentacji *Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej* (Robak 2014 [22]). Z prezentowanych danych wynika, że w II linii PBL 34 pacjentów stosowało schemat BR oraz 15 pacjentów schemat FCR. Natomiast w III linii leczenia było 33 pacjentów stosujących schemat BR oraz 7 stosujących schemat FCR. Na podstawie tych wartości oszacowano udziały BR i FCR w leczeniu pacjentów z późnym nawrotem w scenariuszu istniejącym. Otrzymane wartości zestawiono w tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Podział pacjentów z późnym nawrotem na stosujących BR i FCR w scenariuszu istniejącym

Schemat leczenia	II linia	III linia	Razem	Odsetek
BR	34	33	67	75,28%
FCR	15	7	22	24,72%

W poniższej tabeli podsumowano rozpowszechnienie interwencji w scenariuszu istniejącym w populacji pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53 (Tabela 28).

Tabela 28.
Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu istniejącym – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53

Populacja	VEN+RTX	BR	FCR
Oporność	50%	50%	-
Wczesny nawrót	50%	50%	-

Populacja	VEN+RTX	BR	FCR
Późny nawrót	0%	75,28%	24,72%

Poniżej zaprezentowano liczbę pacjentów z omawianej subpopulacji rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy (Tabela 29).

Tabela 29.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53 – scenariusz istniejący

Populacja	VEN+RTX	BR	FCR	Razem
2022				
Oporność	■	■		■
Wczesny nawrót	■	■		■
Późny nawrót		■	■	■
RAZEM	■	■	■	
2023				
Oporność	■	■		■
Wczesny nawrót	■	■		■
Późny nawrót		■	■	■
RAZEM	■	■	■	

2.6.1.2. Populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53

Aktualnie pacjenci z PBL z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 mogą otrzymywać leczenie z zastosowaniem IBR refundowanego w ramach programu lekowego B.92 oraz z zastosowaniem schematu VEN+RTX lub VEN w monoterapii finansowanych w ramach programu lekowego B.103 [41–43].

Z informacji zawartych w serwisie IkarPro [3] wynika, że w I połowie 2018 r., w całym roku 2018, w I połowie 2019 r. oraz w całym 2019 r. leczenie z zastosowaniem IBR otrzymało odpowiednio 110, 252, 354 oraz 494 pacjentów z PBL. Oznacza to, że w 2019 r. leczenie rozpoczęło 243 nowych pacjentów (średnia z liczby nowych pacjentów pomiędzy kolejnymi półrociami i pełnymi latami).

Tabela 30.
Liczba pacjentów leczonych IBR w ramach programu lekowego B.92

Parametr	I połowa 2018	2018	I połowa 2019	2019
Liczba pacjentów leczonych IBR – dane z serwisu IkarPro	110	252	354	494

Parametr	I połowa 2018	2018	I połowa 2019	2019
Nowi pacjenci między rokiem 2018, a 2019 (A)		242		
Nowi pacjenci między I połową 2018, a I połową 2019 (B)		244		
Nowi pacjenci rozpoczynający leczenie IBR (średnia z wartości A oraz B)		243		

Otrzymałą liczbę nowych pacjentów w roku leczonych z wykorzystaniem IBR odniesiono do średniej liczby pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 z populacji docelowej niniejszej analizy otrzymując aktualne udziały IBR (rozdz. 2.5). Otrzymane wartości zaprezentowano poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Rozpowszechnienie IBR w scenariuszu istniejącym – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53

Parametr	2022	2023
Liczebność populacji pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	■	■
Średnia liczebność pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w horyzoncie czasowym analizy	■	
Nowi pacjenci rozpoczynający leczenie IBR	■	
Rozpowszechnienie IBR w scenariuszu istniejącym	■	■

Zgodnie z oszacowaniami rozpowszechnienie IBR wynosi ■. Pozostali pacjenci stosują VEN+RTX lub VEN w monoterapii - ze względu na brak danych w oszacowaniach przyjęto, że taki sam odsetek pacjentów stosuje VEN+RTX i VEN w monoterapii.

W tabeli poniżej zaprezentowano rozpowszechnienie interwencji stosowanych wśród pacjentów z PBL z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 w scenariuszu istniejącym (Tabela 32).

Tabela 32.
Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu istniejącym – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53

Populacja	VEN+RTX	VEN w monoterapii	IBR
Del 17p i/lub mTP53	■	■	■

Poniżej zaprezentowano liczbę pacjentów z omawianej subpopulacji rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy (Tabela 33).

Tabela 33
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 – scenariusz istniejący

Populacja	2022	2023
VEN+RTX	■	■

Populacja	2022	2023
IBR	■	■
VEN w monoterapii	■	■
Razem	■	■

2.6.2. Scenariusz nowy

2.6.2.1. Populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53

Przyjęto, że w przypadku pacjentów z **opornością oraz wczesnym nawrotem** rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym będzie takie samo, jak w scenariuszu istniejącym.

Dodatkowo w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundowania ocenianej interwencji wśród pacjentów z **późnym nawrotem** część pacjentów stosujących aktualnie BR i FCR rozpocznie leczenie VEN+RTX. ■■■■■■

Tabela 34.
Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu nowym – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53

Populacja	VEN+RTX	BR	FCR
I rok			
Oporność	■	■	■
Wczesny nawrót	■	■	■
Późny nawrót	■	■■■■■	■■■■■
II rok			
Oporność	■	■	■
Wczesny nawrót	■	■	■
Późny nawrót	■	■■■■■	■■■■■

Poniżej zaprezentowano liczbę pacjentów z omawianej subpopulacji rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy (Tabela 35).

Tabela 35.
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53 – scenariusz nowy

Populacja	VEN+RTX	BR	FCR	Razem
2022				
Oporność	■	■	■	■
Wczesny nawrót	■	■	■	■
Późny nawrót	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■
2023				
Oporność	■	■	■	■
Wczesny nawrót	■	■	■	■
Późny nawrót	■	■	■	■
RAZEM	■	■	■	■

2.6.2.2. Populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53

W porównaniu do obecnej sytuacji refundacyjnej, niniejszy wniosek rozszerza zakres populacji pacjentów z PBL z delecją 17p i/lub mutacją TP53 objętej leczeniem VEN+RTX o pacjentów w stanie sprawności ECOG=2.

Na podstawie danych zawartych w publikacji Mato 2016 [8], odsetek pacjentów z PBL w stanie sprawności ECOG=2 leczonych na co najmniej drugiej linii, przyjęto na poziomie 7,2% ogółu pacjentów z PBL leczonych na co najmniej drugiej linii leczenia.



Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu nowym – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53

Rok	VEN+RTX	VEN w monoterapii	IBR
2022	■	■	■
2023	■	■	■

Poniżej zaprezentowano liczbę pacjentów z omawianej subpopulacji rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy (Tabela 37).

Tabela 37.

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 – scenariusz nowy

Populacja	2022	2023
VEN+RTX	■	■
IBR	■	■
VEN w monoterapii	■	■
Razem	■	■

2.7. Charakterystyka pacjentów

2.7.1. Średnia powierzchnia ciała pacjentów

Dane odnośnie średniej powierzchni ciała pacjentów odnaleziono w następujących źródłach:

- dane GUS [44, 45],
- oryginalny model [27],
- analiza przeprowadzona dla ibrutynibu [1].

W oryginalnym modelu średnia powierzchnia ciała została przyjęta na poziomie ■■■■■. Natomiast w analizie przeprowadzonej dla preparatu Imbruvica® w analogicznym wskazaniu przyjęto wartość 1,9 m². Średnia powierzchnia ciała Polaków na podstawie danych GUS w przedziale wiekowym 60-69 (zgodnie z analizą ekonomiczną średni wiek pacjentów z populacji docelowej ■■■■■) przy uwzględnieniu rozkładu płci zgodnie z CUA wynosi około 1,93 m². ■■■■■

W wariantcie 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 m² vs ■■■■■) zatem nie została uwzględniona w obliczeniach.

Dane odnośnie średniej powierzchni ciała uwzględnionej w poszczególnych scenariuszach analizy zaprezentowano poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.
Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Wartość	Źródło danych
Analiza podstawowa (scenariusz D0)	██████	Model oryginalny [27]
Analiza wrażliwości I (scenariusz D1)	1,85 m ²	GUS [44, 45]

2.7.2. Średnia masa ciała pacjentów

Średnią masę ciała pacjentów zaczerpnięto z danych GUS [44, 45]. Uwzględniono masę ciała w przedziale wiekowym 60-69 ██████████), 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® [4]. 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 [4]. Szczegółowe dane dotyczące dawkowania preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki zamieszczono poniżej (Tabela 39).

Tabela 39.
Dawkowanie preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki [4]

Tydzień	Dawka dobowe 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 [4].

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 [4].

Dawkowanie RTX stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem przyjęto na podstawie randomizowanego badania MURANO (Seymour 2018) [23] 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/m² w pierwszym dniu pierwszego cyklu oraz 500 mg/m² w pierwszym dniu cykli od drugiego do szóstego [23].

W przypadku wenetoklaksu podawanego w monoterapii po zakończeniu miareczkowania dawki zalecana dawka dobową leku wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie jest kontynuowane do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.

Schematy dawkowania terapii z zastosowaniem VEN+RTX oraz VEN w monoterapii uwzględnione w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 40).

Tabela 40.
Dawkowanie schematu VEN + RTX

Substancja czynna	Dawkowanie	Czas trwania leczenia
VEN + RTX		
Wenetoklaks	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 375 mg/m² w pierwszym dniu pierwszego cyklu po okresie miareczkowania dawki, • 500 mg/m² w pierwszym dniu w cyklach od drugiego do szóstego po okresie miareczkowania dawki 	6 cykli po okresie miareczkowania dawki wenetoklaksu
VEN w monoterapii		
Wenetoklaks	<ul style="list-style-type: none"> • 20–400 mg raz na dobę przez okres miareczkowania dawki (5 tygodni), • 400 mg raz na dobę po okresie miareczkowania dawki 	Do progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent nie toleruje leczenia

2.8.2. Pozostałe schematy

W celu określenia dawkowania dla pozostałych schematów uwzględnionych w analizie przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku dawkowanie zaczerpnięto z badań na podstawie których określono dane odnośnie efektywności terapii dla poszczególnych schematów leczenia,

- w drugim kroku dawkowanie określono w oparciu o zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na rok 2019 dla przewlekłej białaczki limfocytowej (Hus 2020 [24]),
- w trzecim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym oraz drugim) dawkowanie określono w oparciu o informacje zawarte na portalu *Onkologia i Hematologia Online* [26].

Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab)

Dawkowanie schematu BR określono na podstawie badania MURANO (Seymour 2018) [23]. Pacjenci z PBL otrzymywali bendamustynę w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała w 1. oraz 2. dniu każdego cyklu oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym dniu pierwszego cyklu i 500 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu cykli od drugiego do szóstego (Tabela 41).

Tabela 41.
Dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład schematu BR

Substancja czynna	Dawkowanie
Bendamustyna	70 mg/m ² powierzchni ciała w 1 oraz 2 dniu każdego cyklu terapii
Rytuksymab	375 mg/m ² powierzchni ciała w 1 dniu pierwszego cyklu, 500 mg/m ² powierzchni ciała w 1 dniu cykli leczenia od drugiego do szóstego

Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab)

Dawkowanie schematu FCR określono na podstawie badania Badoux 2011 [46]. Pacjenci otrzymywali fludarabinę w dawce 25 mg/m² w dniach 2–4 cyklu 1. oraz dniach 1–3 cykli 2–6, cyklofosfamid w dawce 250 mg/m² w dniach 2–4 cyklu 1. i dniach 1–3 cykli 2–6 oraz rytuksymab (RTX) w dawce 375 mg/m² w dniu 1 cyklu 1 i 500 mg/m² w dniu 1 cykli 2–6. W badaniu fludarabina podawana była we wstrzyknięciu dożylnym. Z informacji zawartych w wytycznych odnośnie postępowania diagnostyczno - terapeutycznego u chorych na nowotwory złośliwe wynika, że fludarabina w schemacie FCR może być stosowana albo w dawce 25 mg/m² w postaci wstrzyknięcia dożylnego albo w dawce 40 mg/m² w postaci doustnej w dniach 1–3 każdego cyklu. Aktualnie w Polsce jedyną refundowaną postacią tej substancji czynnej są tabletki [20]. W związku z tym dawkowanie dla schematu FCR przyjęto na podstawie informacji zawartych w wytycznych (Hus 2020 [24]) (Tabela 42).

Tabela 42.
Dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład schematu FCR

Substancja czynna	Dawkowanie
Fludarabina	40 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1–3
Cyklofosfamid	250 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1–3
Rytuksymab	375 mg/m ² powierzchni ciała w 1 dniu pierwszego cyklu, 500 mg/m ² powierzchni ciała w 1 dniu cykli leczenia od drugiego do szóstego

IBR (ibrutynib)

Dawkowanie IBR określono w oparciu o dane z badania RESONATE zamieszczone w analizie klinicznej [25]. W badaniu pacjenci otrzymywali IBR doustnie w dawce 420 mg/dobę do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Dane te są zgodne z informacjami zawartymi ChPL dla leku Imbruvia® [47]. Dawkowanie IBR wykorzystane w niniejszej analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 42).

Tabela 43.
Dawkowanie ibrutynibu

Substancja czynna	Dawkowanie
Ibrutynib	420 mg/m ² na dzień powierzchni ciała do progresji choroby

Schematy stosowane po progresji choroby

W niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci po wystąpieniu progresji choroby otrzymują kolejną linię aktywnego leczenia. Z tego powodu niezbędne było określenie dawkowania dla schematów uwzględnionych w leczeniu po progresji choroby, których nie wyszczególniono w rozdziale powyżej (2.8.1) tj.:

- CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon),
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon),
- CLB (chlorambucyl),
- CLB + RTX (chlorambucyl, rytuksymab),
- CLB + PRE (chlorambucyl, prednizon)
- R-EPOCH (rytuksymab, etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna).

Dawkowanie CLB oraz CLB + RTX odnaleziono w publikacji Hus 2020 [24], natomiast dawkowanie dla pozostałych schematów zaczerpnięto z portalu *Onkologia i Hematologia Online* [26]. W tabeli poniżej zaprezentowano dawkowanie poszczególnych schematów (Tabela 44).

Tabela 44.
Dawkowanie schematów stosowanych po progresji

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość i liczba cykli	Źródło
CHOP*	cyklofosfamid	300 mg/m ² pc	i.v.	1–5	21 dni, 6 cykli	[26]
	winkrystyna	1 mg/m ² pc	i.v.	1		
	doksorubicyna	25 mg/m ² pc	i.v.	1		

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Droga podania	Dni podania	Długość i liczba cykli	Źródło
R-CHOP	prednizon	40 mg/m ² pc	p.o.	1–5	21 dni, 6 cykli	[26]
	rytuksymab	375 mg/m ² pc	i.v.	1		
	cyklofosfamid	750 mg/m ² pc	i.v.	1		
	winkrystyna	1,4 mg/m ² pc	i.v.	1		
	doksorubicyna	50 mg/m ² pc	i.v.	1		
	prednizon	100 mg/m ² pc	p.o.	1–5		
CLB	chlorambucyl	0,8 mg/kg mc	p.o.	1	14 dni, 6 cykli	[24]
CLB + RTX	chlorambucyl	0,5 mg/kg mc	p.o.	1, 15	28 dni, 6 cykli	[24]
	rytuksymab (cykl pierwszy)	375 mg/m ² pc	i.v.	1		
	rytuksymab (cykle 2-6)	500 mg/m ² pc	i.v.	1		
CLB + PRE	Chlorambucyl	30 mg/m ² pc	p.o.	1	14 dni, 6 cykli	[26]
	prednizon	80 mg/m ² pc	p.o.	1–5		
R-EPOCH	rytuksymab	375 mg/m ² pc	i.v.	0	21 dni, 6 cykli	[26]
	etopozyd	50 mg/m ² pc	i.v.	1–4		
	prednizon	60 mg/m ² pc	p.o.	1–5		
	winkrystyna	0,4 mg/m ² pc	i.v.	1–4		
	cyklofosfamid	750 mg/m ² pc	i.v.	5		
	doksorubicyna	10 mg/m ² pc	i.v.	1–4		

*dawkowanie określone na podstawie schematu Mini CHOP
 pc – powierzchnia ciała
 p.o – postać doustna
 i.v. – wstrzyknięcie dożylnie

2.9. Koszty

2.9.1. Koszt interwencji

2.9.1.1. Preparat Venclyxto®

Koszt wenetoklaksu otrzymano od Zamawiającego. Zaproponowane ceny wenetoklaksu są zgodne z aktualnie obowiązującymi (obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. [20]). Szczegółowe informacje dotyczące cen poszczególnych opakowań preparatu Venclyxto® zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszt preparatu Venclyxto®

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania
112 tabl. 100 mg	21 840,00 zł	23 587,20 zł	24 766,56 zł	24 766,56 zł
14 tabl. 100 mg	2 730,00 zł	2 948,40 zł	3 095,82 zł	3 095,82 zł
7 tabl. 100 mg	1 365,00 zł	1 474,20 zł	1 547,91 zł	1 547,91 zł
7 tabl. 50 mg	682,50 zł	737,10 zł	773,96 zł	773,96 zł
14 tabl. 10 mg	273,00 zł	294,84 zł	309,58 zł	309,58 zł

[Redacted content]

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

2.9.1.2. Pozostałe leki

Na potrzeby analizy oszacowano koszty jednostkowe leków zawierających następujące substancje czynne:

- rytuksymab,
- bendamustyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd;
- ibrutynib,
- fludarabina,

- cyklofosfamid,
- chlorambucyl,
- winkrystyna,
- prednizon.

W celu określenia kosztów leków przyjęto następującą metodykę:

- w pierwszym kroku sprawdzono czy dane dotyczące realnego kosztu dla leków zawierających daną substancję czynną są dostępne w ramach komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [28],
- w drugim kroku (jeżeli nie odnaleziono danych w kroku pierwszym) dla leków zawierających daną substancję czynną poszukiwano przetargów na zakup leków,
- w trzecim kroku sprawdzono, czy ceny jednostkowe leków z odnalezionych przetargów zawierających daną substancję czynną nie są wyższe niż obowiązujący limit finansowania [20] (jeżeli były wyższe, to cenę jednostkową obliczono na podstawie obowiązującego limitu finansowania).

Koszt substancji czynnych na podstawie komunikatu NFZ

W opublikowanym przez NFZ komunikacie [28] odnaleziono dane dotyczące średniego kosztu rozliczenia dla rytuksymabu, bendamustyny, doksorubicyny i etopozydu. W analizie przyjęto średni realny koszt tych substancji czynnych na podstawie danych z maja 2020 r. (ostatni miesiąc, dla którego są dostępne dane w komunikacie NFZ). Średni koszt rytuksymabu, bendamustyny, doksorubicyny i etopozydu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.
Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ

Kod świadczenia	Substancja czynna	Droga podania	Jednostka	Koszt jednostki
5.08.09.0000054 5.08.10.0000055	rytuksymab	pozajelitowo	1 mg	5,66 zł 5,16 zł
5.08.10.0000075	bendamustyna	pozajelitowo	1 mg	2,34 zł
5.08.10.0000018	doksorubicyna	pozajelitowo	1 mg	0,65 zł
5.08.10.0000024	etopozyd	pozajelitowo	1 mg	0,17 zł

W przypadku rytuksymabu, który jest finansowany zarówno w ramach części B (programy lekowe), jak i C (chemioterapia), realna cena jednostkowa jest różna w zależności od tego, czy lek podano w ramach programu lekowego czy chemioterapii. W związku z tym w analizie przyjęto różne koszty rytuksymabu w zależności od tego czy będzie on stosowany w skojarzeniu z VEN (w ramach programu lekowego) czy w skojarzeniu z bendamustyną (w ramach chemioterapii). W tabeli poniżej zaprezentowano uwzględnione w analizie koszty omawianych substancji czynnych (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszty rytuksymabu, bendamustyny, doksorubicyny i etopozydu – wartości na podstawie komunikatu NFZ

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki
Rytuksymab (stosowany w programie lekowym)	1 mg	5,66 zł
Rytuksymab (stosowany w chemioterapii)	1 mg	5,16 zł
Bendamustyna	1 mg	2,34 zł
Doksorubicyna	1 mg	0,65 zł
Etopozyd	1 mg	0,17 zł

Dane z przetargów na zakup leków

Zgodnie z przyjętą metodyką, dla pozostałych substancji czynnych przeszukano bazy przetargów publicznych na zakup leków. Szczegółowe dane z odnalezionych przetargów przedstawia poniższa tabela (Tabela 49).

Tabela 49.
Dane z odnalezionych przetargów na zakup leków

Przetarg	Data otwarcia ofert	Dawka	Opakowanie	Wielkość zamówienia [mg]	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Koszt za 1 mg
Ibrutynib						
[48]	12.12.2019 r.	140 mg	90 kaps. twardej	756 000	686 279,95 zł	0,908 zł
[49]	12.11.2019 r.	140 mg	1 kaps.	315 000	285 962,40 zł	0,908 zł
[50]	28.10.2019 r.	140 mg	1 kaps.	3 276 000	2 973 879,79 zł	0,908 zł
[51]	10.10.2019 r.	140 mg	90 kaps. twardej	252 000	230 559,91 zł	0,915 zł
[52]	22.07.2019 r.	140 mg	90 kaps.	226 800	207 503,92 zł	0,915 zł
[53]	12.07.2019 r.	140 mg	90 kaps. twardej	1 260 000	1 152 799,56 zł	0,915 zł
[54]	09.01.2020 r.	140 mg	90 kaps. twardej	504 000	457 519,97 zł	0,908 zł
[55]	21.02.2020 r.	140 mg	90 kaps. twardej	1 890 000	1 715 700,00 zł	0,908 zł
[56]	24.02. 2020 r.	140 mg	90 kaps. twardej	756 000	686 280,00 zł	0,908 zł
[57]	31.03. 2020 r.	140 mg	90 kaps. twardej	3 402 000	3 088 260,00 zł	0,908 zł
[58]	05.05. 2020 r.	140 mg	1 kaps.	151 200	137 255,99 zł	0,908 zł
[59]	28.05. 2020 r.	140 mg	1 kaps.	1 058 400	960 791,93 zł	0,908 zł
Fludarabina						
[60]	24.06.2019 r.	10 mg	20 tabl.	3 000	26 203,99 zł	8,735 zł
[61]	19.06.2019 r.	10 mg	20 tabl.	24 000	209 631,89 zł	8,735 zł
[62]	18.03.2019 r.	10 mg	20 tabl.	10 000	87 346,50 zł	8,735 zł
[63]	05.04.2019 r.	10 mg	20 tabl.	20 000	174 693,24 zł	8,735 zł
[64]	09.12.2019 r.	10 mg	20 tabl.	20 000	163 296,00 zł	8,16 zł
[65]	15.07.2020 r.	10 mg	20 tabl.	2000	16 329,60 zł	8,16 zł

Przetarg	Data otwarcia ofert	Dawka	Opakowanie	Wielkość zamówienia [mg]	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Koszt za 1 mg
Cyklofosfamid						
[49]	12.11.2019 r.	50 mg	drażetki	25 000	756,00 zł	0,03 zł
[62]	18.03.2019 r.	50 mg	50 draż.	75 000	2 265,00 zł	0,03 zł
[49]	12.11.2019 r.	1 000 mg	1 fiolka	400 000	22 645,44 zł	0,056 zł
[62]	18.03.2019 r.	1 000 mg	1 fiolka	2 500 000	142 900,00 zł	0,057 zł
[66]	13.05.2019 r.	1 000 mg	1 fiolka	3 000 000	171 493,20zł	0,057 zł
[65]	15.07.2020 r.	200 mg	1 fiolka	50 000	2 887,50 zł	0,0578 zł
[65]	15.07.2020 r.	1000 mg	1 fiolka	770 000	44 429,00 zł	0,0577 zł
[65]	15.07.2020 r.	50 mg	50 draż.	7 500	227,94 zł	0,0304 zł
Chlorambucyl						
[67]	17.06.2019 r.	2 mg	25 tabl.	500	2 497,07 zł	4,994 zł
[68]	28.05.2019 r.	2 mg	25 tabl.	50	244,84 zł	4,897 zł
[60]	24.06.2019 r.	2 mg	25 tabl.	350	1 708,11zł	4,88 zł
[69]	07.12.2018 r.	2 mg	25 tabl.	5 000	24 650,40 zł	4,93 zł
[62]	18.03.2019 r.	2 mg	25 tabl.	150	727,68 zł	4,851 zł
Winkrystyna						
[70]	13.02.2020 r.	5mg/ 5ml	1 fiolka	75	1 863,97 zł	24,853 zł
[71]	24.02.2020 r.	5mg/ 5ml	1 mg	1 600	39 552,67 zł	24,720 zł
Prednizon						
[62]	18.03.2019 r.	10 mg	20 tabl.	20 000	1 623,00 zł	0,081 zł
[62]	18.03.2019 r.	5 mg	100 tabl.	25 000	1 125,50 zł	0,045 zł
[62]	18.03.2019 r.	20 mg	20 tabl.	120 000	6 492,00 zł	0,054 zł

Z informacji zawartych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia [20] wynika, że 1 września 2019 r. nastąpiła zmiana ceny IBR. W związku z tym, do dalszej analizy zdecydowano się wykorzystać koszt 1 mg substancji oszacowany na podstawie 5 ostatnich przetargów (wg daty otwarcia ofert) [55–59]. 1 lipca 2019 r. uległa również zmianie cena fludarabiny oraz chlorambucylu [20]. Wobec tego w obliczeniach dla fludarabiny wykorzystano dane tylko z najnowszego spośród odnalezionych przetargów [64]. Nie odnaleziono przetargów na zakup leków dla chlorambucylu opublikowanych po 1 lipca 2019 r. Dlatego w analizie koszt 1 mg chlorambucylu oszacowano jako średnią arytmetyczną cen z wcześniejszych przetargów. Dla cyklofosfamidu osobno wyznaczono koszt 1 mg substancji podawanej w postaci drażetek oraz w postaci dożylniej. Koszty poszczególnych substancji uwzględnione w dalszej analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszty ibrutynibu, fludarabiny, cyklofosfamidu oraz chlorambucylu – wartości na podstawie przetargów

Przetarg	Data otwarcia ofert	Dawka	Opakowanie	Wielkość zamówienia [mg]	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Koszt za 1 mg
Ibrutinib						
[55]	21.02.2020 r.	140 mg	90 kaps. twardych	1 890 000	1 715 700,00 zł	0,908 zł
[56]	24.02. 2020 r.	140 mg	90 kaps. twardych	756 000	686 280,00 zł	0,908 zł
[57]	31.03. 2020 r.	140 mg	90 kaps. twardych	3 402 000	3 088 260,00 zł	0,908 zł
[58]	05.05. 2020 r.	140 mg	1 kaps.	151 200	137 255,99 zł	0,908 zł
[59]	28.05. 2020 r.	140 mg	1 kaps.	1 058 400	960 791,93 zł	0,908 zł
Koszt uwzględniony w analizie						0,91 zł
Fludarabina						
[64]	09.12.2019 r.	10 mg	20 tabl.	20 000	163 296,00 zł	8,16 zł
[65]	15.07.2020 r.	10 mg	20 tabl.	2000	16 329,60 zł	8,16 zł
Koszt uwzględniony w analizie						8,16 zł
Cyklofosfamid						
[49]	12.11.2019 r.	50 mg	drażetki	25 000	756,00 zł	0,03 zł
[62]	18.03.2019 r.	50 mg	50 draż.	75 000	2 265,00 zł	0,03 zł
[49]	12.11.2019 r.	1 000 mg	1 fiolka	400 000	22 645,44 zł	0,056 zł
[62]	18.03.2019 r.	1 000 mg	1 fiolka	2 500 000	142 900,00 zł	0,057 zł
[66]	13.05.2019 r.	1 000 mg	1 fiolka	3 000 000	171 493,20zł	0,057 zł
[65]	15.07.2020 r.	200 mg	1 fiolka	50 000	2 887,50 zł	0,0578 zł
[65]	15.07.2020 r.	1000 mg	1 fiolka	770 000	44 429,00 zł	0,0577 zł
[65]	15.07.2020 r.	50 mg	50 draż.	7 500	227,94 zł	0,0304 zł
Koszt uwzględniony w analizie (drażetka)						0,03zł
Koszt uwzględniony w analizie (fiolka)						0,06 zł
Chlorambucyl						
[67]	17.06.2019 r.	2 mg	25 tabl.	500	2 497,07 zł	4,994 zł
[68]	28.05.2019 r.	2 mg	25 tabl.	50	244,84 zł	4,897 zł
[60]	24.06.2019 r.	2 mg	25 tabl.	350	1 708,11zł	4,88 zł
[69]	07.12.2018 r.	2 mg	25 tabl.	5 000	24 650,40 zł	4,93 zł
[62]	18.03.2019 r.	2 mg	25 tabl.	150	727,68 zł	4,851 zł
Koszt uwzględniony w analizie						4,91 zł
Winkrystyna						
[70]	13.02.2020 r.	5mg/ 5ml	1 fiolka	75	1 863,97 zł	24,853 zł
[71]	24.02.2020 r.	5mg/ 5ml	1 mg	1 600	39 552,67 zł	24,720 zł
Koszt uwzględniony w analizie						24,79 zł

Przetarg	Data otwarcia ofert	Dawka	Opakowanie	Wielkość zamówienia [mg]	Przyjęta oferta (kwota brutto)	Koszt za 1 mg
Prednizon						
[62]	18.03.2019 r.	10 mg	20 tabl.	20 000	1 623,00 zł	0,081 zł
[62]	18.03.2019 r.	5 mg	100 tabl.	25 000	1 125,50 zł	0,045 zł
[62]	18.03.2019 r.	20 mg	20 tabl.	120 000	6 492,00 zł	0,054 zł
Koszt uwzględniony w analizie						0,05 zł

Dane NFZ, limit finansowania

Zgodnie z przyjętą metodyką, dla każdego leku dla którego szukano informacji o cenach w przetargach, sprawdzono limit finansowania NFZ, zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych [20]. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli, dodatkowo zamieszczając informację o średniej cenie na podstawie danych z przetargów.

Tabela 51.
Limit finansowania leków przez NFZ oraz ceny z przetargów

Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Opakowanie	Limit finansowania		Cena z przetargów
				Koszt za opakowanie	Koszt za mg	
Ibrutynib	Imbruvica	140 mg	90 kaps.	24 551,27 zł	1,95 zł	0,91 zł
Fludarabina	Fludara Oral	10 mg	20 tabl.	1 632,96zł	8,16 zł	8,16 zł
Cyklofosfamid	Endoxan	50 mg	50 draż.	76,15 zł	0,03 zł	0,03 zł
		200 mg	1 fiolka	11,54 zł	0,06 zł	0,06 zł
		1 000 mg	1 fiolka	57,71 zł	0,06 zł	0,06zł
Chlorambucyl	Leukeran	2 mg	25 tabl.	215,51 zł	4,31 zł	4,91 zł
Winkrystyna	Vincristine Teva	1 mg/ml	1 fiolka	26,08 zł	26,08 zł	24,79 zł
Prednizon	Encorton	10 mg	20 tabl.	11,84 zł	0,06 zł	0,08 zł
		5 mg	100 tabl.	29,60 zł	0,06 zł	0,05 zł
		20 mg	20 tabl.	23,68 zł	0,06 zł	0,05 zł

Zgodnie z przyjętą metodyką w obliczeniach koszt ibrutynibu określono w oparciu dane z odnalezionych przetargów, natomiast koszt chlorambucylu przyjęto na podstawie obecnie obowiązującego limitu finansowania. Koszty 1 mg fludarabiny oraz cyklofosfamidu oszacowany na podstawie odnalezionych przetargów na zakup leków są równe obowiązującemu limitowi finansowania. W przypadku cyklofosfamidu w analizie wykorzystano koszt substancji oszacowany na podstawie ceny opakowania

zawierającego drażetki. W przypadku winkrystyny oraz prednizonu w analizie uwzględniono koszt oszacowany na podstawie ceny z odnalezionych przetargów.

Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie obliczonych cen jednostkowych leków zawierających poszczególne substancje czynne (Tabela 52).

Tabela 52.
Ceny jednostkowe pozostałych leków uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	Cena za mg
Rytuksymab (stosowany w programie lekowym)	5,66 zł
Rytuksymab (stosowany w ramach chemioterapii)	5,16 zł
Bendamustyna	2,34 zł
Dokсорubicyna	0,65 zł
Etopozyd	0,17 zł
Ibrutynib	0,91 zł
Fludarabina	8,16 zł
Cyklofosfamid	0,03 zł
Chlorambucyl	4,31 zł
Winkrystyna	24,79 zł
Prednizon	0,05 zł

2.9.2. 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 50/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 01 kwietnia 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [32]. Szczegółowe informacje odnośnie wyceny świadczenia uwzględnionego w niniejszych obliczeniach oraz kosztu podania wenetoklaksu zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 53.
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 54.
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 [72] podanie rytuksymabu w trakcie leczenia preparatem Venclxyto® będzie odbywać się w 1 dniu 28-dniowego cyklu leczenia począwszy od 2 cyklu leczenia preparatem Venclxyto® 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 50/2020/DGL Prezesa NFZ [32] (Tabela 55).

Tabela 55.
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

Bendamustyna + rytuksymab

Podanie bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem odbywa się co 4 tygodnie przez 2 dni. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto, że podanie schematu BR będzie rozliczane w ramach świadczenia

hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3). Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [33] (Tabela 56).

Tabela 56.
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)	668,43 zł	1,00 zł	668,43 zł

Uwzględniony w analizie koszt podania schematu BR przypadający na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt podania schematu BR – wartość uwzględniona w analizie

Schemat	Koszt podania na cykl
BR	1 336,86 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.

Fludarabina

Podanie fludarabiny odbywa się co 4 tygodnie przez 3 dni. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto, że podanie schematu FCR będzie rozliczane w ramach świadczenia *hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3)*. Wycenę punktową świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [33] (Tabela 58).

Tabela 58.
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)	668,43 zł	1,00 zł	668,43 zł

Uwzględniony w analizie koszt podania schematu FCR przypadający na jeden cykl leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszt podania schematu FCR – wartość uwzględniona w analizie

Schemat	Koszt podania na cykl
FCR	2 005,29 zł

2.9.3. Koszty monitorowania i diagnostyki

2.9.3.1. Program lekowy

Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym określono w oparciu o dane zawarte w Zarządzeniu Nr 75/2018/DGL z dnia 20 maja 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [73] (Tabela 60). Cenę punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł.

Tabela 60.
Diagnostyka w programie lekowym B.103

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu	Wartość / rok
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem – 1 rok terapii	3 242	1,00 zł	3 242,00 zł
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem – 2 i kolejny rok terapii	1 090	1,00 zł	1 090,00 zł

Poniżej zaprezentowano wykorzystany w obliczeniach koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na cykl leczenia (Tabela 61).

Tabela 61.
Koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na 1 cykl leczenia schematem VEN+RTX

Nazwa świadczenia	Koszt roczny	Koszt na cykl
I rok terapii	3 242,00 zł	248,53 zł

Nazwa świadczenia	Koszt roczny	Koszt na cykl
II i kolejne lata terapii	1 090,00 zł	83,56 zł

2.9.3.2. BR

Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [74] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 62).

Tabela 62.
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 63).

Tabela 63.
Koszt monitorowania przypadający na jeden 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

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 75/2018/DGL Prezesa NFZ [74]. Koszt przypadający na jeden cykl leczenia ibrutynibem zaprezentowano poniżej (Tabela 64).

Tabela 64.

Koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ibrutinib – 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 ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową*	2 598	1,00 zł	2 598,00 zł	199,16 zł

Fludarabina

Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [74] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 67, Tabela 62).

Tabela 65.

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 66).

Tabela 66.

Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematem FCR

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

2.9.3.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano koszty monitorowania i diagnostyki w zależności od otrzymywanego schematu leczenia (Tabela 67).

Tabela 67.
Koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w analizie

Schemat	Koszt roczny	Koszt na cykl
Venclyxto® - I rok	3 242,00 zł	248,53 zł
Venclyxto® - II i kolejne lata	1 090,00 zł	83,56 zł
BR	1 622,40 zł	124,37 zł
IBR	2 598,00 zł	199,16 zł
FCR	1 622,40 zł	124,37 zł

2.9.4. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Listę oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [29]. Wartości wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	VEN+RTX	BR	FCR	IBR	VEN
Neutropenia	■	■	■	■	■
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	■	■			
Anemia	■	■	■	■	■
Trombocytopenia	■	■	■	■	■
Gorączka neutropeniczna	■	■			
Zapalenie płuc	■	■		■	
Reakcje nadwrażliwości przy wlewie	■	■			
Zmniejszona liczba limfocytów					■
Zmniejszona liczba białych krwinek					■

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 2019 [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku.

Oszacowany w ten sposób koszt leczenia anemii wyniósł 2 225,97 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Koszt leczenia anemii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	5 402,23 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	1 721,34 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	580,17 zł
Koszt		2 225,97 zł

Gorączka neutropeniczna

Koszt leczenia gorączki neutropenicznej przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczepniętych ze statystyk JGP na rok 2019 [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia gorączki neutropenicznej wyniósł 5 705,31 zł (Tabela 70).

Tabela 70.
Koszt leczenia gorączki neutropenicznej

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	24 468	5 705,31 zł
Koszt		5 705,31 zł

Reakcja związana z infuzją

W przypadku leczenia reakcji związanej z infuzją przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną 1-go typu. Wartość punktową wizyty specjalistycznej przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [35] (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszt leczenia reakcji związanej z infuzją

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Liczba punktów	Wartość punktu	Koszt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	1 zł	40,00 zł

Neutropenia

Koszt leczenia neutropenii przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczepniętych ze statystyk JGP na rok 2019 [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia neutropenii wyniósł 5 705,31 zł (Tabela 72).

Tabela 72.
Koszt leczenia neutropenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	24 468	5 705,31 zł
Koszt		5 705,31 zł

Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za 2019 rok [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zapalenia płuc wyniósł 2 522,66 zł (Tabela 73).

Tabela 73.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
D47 - Zapalenie płuc z pw	8 365	3 314,44
D48 - Zapalenie płuc bez pw	24 087	2 247,69
Koszt		2 522,66 zł

Trombocytopenia

Koszt leczenia małopłytkowości przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji trzech grup JGP (zaczepniętych ze Statystyk JGP za 2019 rok [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia małopłytkowości wyniósł 2 225,97 zł (Tabela 74).

Tabela 74.
Koszt leczenia trombocytopenii

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	11 904	5 402,23 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	22 640	1 721,34 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	16 032	580,17 zł

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
Koszt		2 225,97 zł

Infekcje i zakażenia pasożytnicze

Z informacji zawartych w suplemencie dołączonym do publikacji Byrd 2014 [75] 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 (zaczepniętych ze statystyk JGP [34]):

- 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 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zakażenia wyniósł 3 366,43 zł. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt leczenia zakażenia

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
C57 - Inne choroby gardła, uszu i nosa	48 258	1 073,38 zł
D48 - Zapalenie płuc bez powikłań i chorób współistniejących	24 087	2 247,69 zł
L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	17 273	1 544,21 zł
S56 Posocznica o ciężkim przebiegu	20 724	10 224,83 zł
S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	24 846	3 083,63 zł
Koszt		3 366,43 zł

Zmniejszona liczba limfocytów

Koszt leczenia zmniejszonej liczby limfocytów przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczepniętych ze statystyk JGP na rok 2019 [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zmniejszonej liczby limfocytów wyniósł 5 705,31 zł (Tabela 72).

Tabela 76.
Koszt leczenia zmniejszonej liczby limfocytów

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	24 468	5 705,31 zł
Koszt		5 705,31 zł

Zmniejszona liczba krwinek białych

Koszt leczenia zmniejszonej liczby krwinek białych przyjęto jako średnią wartość hospitalizacji dwóch grup JGP (zaczerpniętych ze statystyk JGP na rok 2019 [34]) ważoną liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2019 roku. Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zmniejszonej liczby krwinek białych wyniósł 5 705,31 zł (Tabela 72).

Tabela 77.
Koszt leczenia zmniejszonej liczby krwinek białych

Nazwa świadczenia	Liczba hospitalizacji	Wartość hospitalizacji
S03 - Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	24 468	5 705,31 zł
Koszt		5 705,31 zł

Podsumowanie

W tabeli poniżej (Tabela 78) zestawiono przyjęte w analizie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 78.
Zestawienie kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Nazwa zdarzenia	Koszt
Anemia	2 225,97 zł
Gorączka neutropeniczna	5 705,31 zł
Reakcja związana z infuzją	40,00 zł
Neutropenia	5 705,31 zł
Zapalenie płuc	2 522,66 zł
Trombocytopenia	2 225,97 zł
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	3 366,43 zł
Zmniejszona liczba limfocytów	5 705,31 zł
Zmniejszona liczba krwinek białych	5 705,31 zł

Na podstawie oszacowanych kosztów (Tabela 78) oraz częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 68) obliczono średni koszt leczenia tych zdarzeń przypadający na jednego pacjenta w zależności od stosowanego schematu leczenia (Tabela 79). W analizie koszty te naliczane są jednorazowo na początku leczenia.

Tabela 79.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości w analizie

Populacja	Schemat	Koszt
Pacjenci bez delecji 17p i mutacji TP53	VEN+RTX	██████
	BR	██████
	FCR	██████
Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53	VEN+RTX	██████
	IBR	██████
	VEN w monoterapii	██████

2.9.5. Koszt leczenia po progresji

W niniejszej analizie przyjęto, że pacjenci po wystąpieniu progresji choroby otrzymują kolejną linię aktywnego leczenia. Koszt leczenia po progresji został wyliczony z uwzględnieniem przerw w stosowanym leczeniu (pomiędzy poszczególnymi schematami leczenia).

2.9.5.1. Udziały

VEN + RTX

Rozpowszechnienie schematów stosowanych w 3. i kolejnych liniach leczenia w przypadku progresji po leczeniu VEN+RTX zaczerpnięto z prezentacji prof. I. Hus zaprezentowanej na Webinarze „DOBRA PRAKTYKA KLINICZNA na czasie!” dnia 23 lipca 2020 roku. W poniższej tabeli zaprezentowano opcje leczenia stosowane w kolejnych liniach po progresji leczenia VEN+RTX (Tabela 80).

Tabela 80.
Schematy stosowane po progresji VEN+RTX na podstawie prezentacji prof. I. Hus

Schemat	Liczba pacjentów	Udział
BTKi (IBR)	12	28,6%
PI3Ki (Idealizib)	1	2,4%
VEN	14	33,3%
CIT	14	33,3%
inne	1	2,4%

Idelalizib nie jest refundowany w Polsce zatem nie został uwzględniony jako opcja leczenia po progresji. W przypadku pacjentów z brakiem delecji 17p i mutacji TP53 jedyną opcją leczenia jest chemioimmunoterapia (CIT). VEN w monoterapii oraz IBR nie są refundowane w tej subpopulacji. Dodatkowo założono, że nie ma możliwości zastosowania VEN+RTX po progresji VEN+RTX. Schematy wchodzące w skład CIT przyjęto zgodnie z publikacją Robak 2014 [76] (Tabela 81).

Tabela 81.
Schematy wchodzące w skład CIT

Schemat	Liczba pacjentów	Udział
R-CHOP	4	6,15%
CHOP	2	3,08%
CLB+PRE	3	4,62%
CLB+RTX	3	4,62%
BR	33	50,77%
CLB	13	20,00%
FCR	7	10,77%

W oszacowaniach przyjęto, że w kolejnych liniach leczenia po progresji leczenia VEN+RTX w populacji pacjentów z brakiem delecji 17p i mutacji TP53 będą stosowane schematy zgodnie z Tabela 81.

Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53 oprócz CIT, po progresji leczenia VEN+RTX mogą otrzymać IBR lub VEN w monoterapii. Odsetki z Tabela 80 przeskalowano, aby uwzględniały jedynie dostępne opcje leczenia. Następnie udział CIT podzielono na poszczególne schematy zgodnie z Tabela 81. Opcje leczenia uwzględnione w kolejnej linii po progresji leczenia VEN+RTX w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 82).

Tabela 82.
Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia VEN+RTX w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53

Schemat	Udział
IBR	30,00%
VEN w monoterapii	35,00%
R-CHOP	2,15%
CHOP	1,08%
CLB+PRE	1,62%
CLB+RTX	1,62%
BR	17,77%
CLB	7,00%
FCR	3,77%

IBR

Schematy leczenia stosowane po niepowodzeniu IBR zaczerpnięto z publikacji Mato 2017 [36]. Zaprezentowane w suplemencie do publikacji schematy stosowane po niepowodzeniu IBR lub idelalizibu (91% pacjentów stosowało IBR) dostosowano do warunków polskich tj. uwzględniono wyłącznie refundowane opcje leczenia oraz nie uwzględniono stosowania chemioterapeutyków w monoterapii. Finalnie założono, że po progresji leczenia IBR pacjent może otrzymać VEN (w skojarzeniu z RTX lub monoterapię) oraz schematy FCR, BR, R-CHOP oraz R-EPOCH. Udziały poszczególnych schematów zestawiono w tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.
Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia IBR

Schemat	Udział
VEN+RTX	29,55%
VEN w monoterapii	29,55%
FCR	4,55%
BR	15,91%
R-ChOP	13,64%
R-EPOCH	6,82%

BR

Schematy leczenia stosowanie po progresji leczenia BR zaczerpnięto z prezentacji prof. I. Hus zaprezentowanej na Webinarze „DOBRA PRAKTYKA KLINICZNA na czasie!” dnia 23 lipca 2020 roku. Prezentowane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 84).

Tabela 84.
Schematy stosowane po progresji BR na podstawie prezentacji

Schemat	Liczba pacjentów	Udział
BTKi (IBR)	60	58,3%
PI3Ki (Idelalizib)	9	8,7%
VEN	10	9,7%
CIT	22	21,4%
inne	2	1,9%

Idelalizib nie jest refundowany w Polsce, więc nie został uwzględniony jako opcja leczenia po progresji. Pacjenci z brakiem del17p i mTTP53 nie mają możliwości stosowania IBR (nie jest on refundowany w tej populacji pacjentów). Zatem jedynymi opcjami leczenia po progresji BR jest VEN+RTX (VEN w

monoterapii refundowany jest w grupie pacjentów z del17p i/lub mTP53) oraz CIT. Schematy wchodzące w skład CIT uwzględniono zgodnie z publikacją Robak 2014 [22] (patrz. Tabela 81).

Odsetki z Tabela 84 przeskalowano, aby uwzględniały jedynie dostępne opcje leczenia, a następnie udział CIT podzielono na poszczególne schematy zgodnie z Tabela 81. Założono, że po progresji leczenia BR pacjent nie może ponownie otrzymać BR.

Opcje leczenia uwzględnione w kolejnej linii po progresji leczenia BR zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 85).

Tabela 85.
Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia BR

Schemat	Udział
VEN+RTX	31,25%
R-CHOP	8,59%
CHOP	4,30%
CLB+PRE	6,45%
CLB+RTX	6,45%
CLB	27,93%
FCR	15,04%

FCR

Opcje leczenia stosowane po progresji leczenia FCR przyjęto analogicznie jak w przypadku BR. Odsetki z Tabela 84 przeskalowano, aby uwzględniały jedynie dostępne opcje leczenia, a następnie udział CIT podzielono na poszczególne schematy zgodnie z Tabela 81. Założono, że po progresji leczenia FCR pacjent nie może ponownie otrzymać FCR.

Opcje leczenia uwzględnione w kolejnej linii po progresji leczenia FCR zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 86Tabela 85).

Tabela 86.
Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia FCR

Schemat	Udział
VEN+RTX	31,25%
R-CHOP	5,29%
CHOP	2,64%
CLB+PRE	3,97%
CLB+RTX	3,97%
BR	43,63%

Schemat	Udział
CLB	9,25%

2.9.5.2. Koszty leków

Na podstawie danych dotyczących dawkowania, charakterystyki pacjentów oraz kosztów jednostkowych substancji czynnych oszacowano koszt przypadający na 1 cykl leczenia z zastosowaniem analizowanych terapii. Otrzymane wartości zaprezentowano poniżej w aneksie (patrz rozdz. A.3). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w pliku obliczeniowym niniejszej analizy (Zakładka: *Dane kosztowe*).

2.9.5.3. Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 24/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii [33].

Założono, że w przypadku podania leków w postaci dożyłnej 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 87).

Tabela 87.
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)	668,43 zł	1,00 zł	665,43 zł
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (4 i kolejny dzień)	612,73 zł	1,00 zł	612,73 zł
5.08.05.0000173	podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40	1,00 zł	111,40 zł

Koszt podania VEN w skojarzeniu z RTX i w monoterapii oraz koszt podania IBR przyjęto zgodnie z założeniami z rozdziału 2.9.2.

Przy uwzględnieniu dawkowania leków (szczegóły w rozdziale 2.8) oszacowano średnie koszty podania leków na cykl uwzględniające liczbę dni podań oraz długość leczenia (Tabela 87). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w pliku obliczeniowym niniejszej analizy (Załącznik: *Dane kosztowe*).

Tabela 88.
Koszt podania na cykl w zależności od schematu leczenia

Schemat	Średni koszt podania na cykl leczenia
IBR	0,00 zł
VEN w monoterapii	10,73 zł
R-CHOP	668,43 zł
CHOP	3 230,75 zł
CLB+RTX	779,83 zł
BEND+RTX	1 336,86 zł
CLB	222,80 zł
FCR	2 005,29 zł
R-EPOCH	3 843,48 zł
VEN+RTX	138,50 zł
CLB + PRE	134,35 zł

2.9.5.4. Koszt monitorowania

Koszt monitorowania leczenia chemioterapią oszacowano na podstawie informacji zawartych w Zarządzeniu Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [74] odnośnie punktowej wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 - *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (Tabela 89).

Tabela 89.
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 monitorowanie terapii VEN w skojarzeniu z RTX i w monoterapii oraz koszt monitorowania terapii IBR przyjęto zgodnie z założeniami z rozdziału 2.9.3.

Średni koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia uwzględniający długość leczenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 90). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w pliku obliczeniowym niniejszej analizy (Załącznik: *Dane kosztowe*).

Tabela 90.
Średni koszt monitorowania na cykl w zależności od schematu

Schemat	Średni koszt podania na cykl leczenia
IBR	199,16 zł
VEN w monoterapii	130,82 zł
R-CHOP	82,92 zł
CHOP	82,92 zł
CLB+RTX	124,37 zł
BEND+RTX	124,37 zł
CLB	124,37 zł
FCR	124,37 zł
R-EPOCH	82,92 zł
VEN+RTX	170,74 zł
CLB + PRE	168,13 zł

2.9.5.5. Całkowite koszty leczenia kolejnej linii

Koszt leczenia w kolejnej linii uzależniony jest od czasu leczenia w kolejnej linii. Średni czas leczenia w kolejnej linii w zależności od leczenia stosowanego przed progresją oszacowano na podstawie długości leczenia poszczególnymi schematami oraz ich udziałów w kolejnych liniach. Wartości dotyczące średniej długości leczenia:

- dla VEN + RTX, BR oraz IBR zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, natomiast
- dla FCR oraz VEN stosowanego w monoterapii określono na podstawie tej samej metodyki co w analizie ekonomicznej dla pozostałych schematów.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości wykorzystane w analizie (Tabela 91). Przyjęto uproszczone założenie, że czas leczenia nie zależy od linii leczenia.

Tabela 91.
Długość leczenia poszczególnymi schematami – wartości wykorzystane w analizie

Interwencja	Średni ToT (lata)	Średni ToT (cykle)
VEN+RTX - delecja	■	■
VEN+RTX - brak delecji	■	■
IBR	■	■
VEN w monoterapii	■	■
FCR	■	■
BR - delecja	■	■
BR - brak delecji	■	■

Średni czas leczenia schematów CIT nie uwzględnionych w analizie ekonomicznej oszacowano jako średni ważony (odsetkiem pacjentów) czas leczenia BR i FCR. Na podstawie założonych czasów leczenia i udziałów poszczególnych schematów oszacowano średni czas leczenia kolejnej linii w zależności od schematu stosowanego przed progresją. Następnie przy uwzględnieniu średniego kosztu leczenia za cykl oszacowano całkowite koszty leczenia w zależności od stosowanych schematów. Wykorzystane wartości oraz otrzymane wyniki zestawiono w tabelach (Tabela 92, Tabela 93, Tabela 94, Tabela 95,

Tabela 96, Tabela 97).

Tabela 92.
Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji VEN+RTX w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
IBR	30,00%	■	■
VEN mono	35,00%	■	■
R-CHOP	2,15%	■	■
CHOP	1,08%	■	■
CLB+RTX	1,62%	■	■
BR - delecja	17,77%	■	■
CLB	7,00%	■	■
FCR	3,77%	■	■
CLB+PRE	1,62%	■	■
Średni czas leczenia		■	
Średni całkowity koszt leczenia			■
Minimalny całkowity koszt leczenia			■
Maksymalny całkowity koszt leczenia			■

Tabela 93.
Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji VEN w monoterapii

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
IBR	30,00%	■	■
VEN+RTX - delecja	35,00%	■	■
R-CHOP	2,15%	■	■
CHOP	1,08%	■	■
CLB+RTX	1,62%	■	■
BR -delecja	17,77%	■	■
CLB	7,00%	■	■
FCR	3,77%	■	■
CLB+PRE	1,62%	■	■
Średni czas leczenia		■	
Średni całkowity koszt leczenia			■
Minimalny całkowity koszt leczenia			■
Maksymalny całkowity koszt leczenia			■

Tabela 94.
Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji IBR

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
VEN+RTX - delecja	29,55%	■	■
VEN w monoterapii	29,55%	■	■
FCR	4,55%	■	■
BR -delecja	15,91%	■	■
R-CHOP	13,64%	■	■
R-EPOCH	6,82%	■	■
Średni czas leczenia		■	
Średni całkowity koszt leczenia			■
Minimalny całkowity koszt leczenia			■
Maksymalny całkowity koszt leczenia			■

Tabela 95.
Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji VEN+RTX w populacji pacjentów bez del17p i mTP53

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
R-CHOP	6,15%	■	■
CHOP	3,08%	■	■
CLB+RTX	4,62%	■	■

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
BR - brak delecji	50,77%	■	■
CLB	20,00%	■	■
FCR	10,77%	■	■
CLB+PRE	4,62%	■	■
Średni czas leczenia		■	
Średni całkowity koszt leczenia			■
Minimalny całkowity koszt leczenia			■
Maksymalny całkowity koszt leczenia			■

Tabela 96.
Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji BR

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
VEN+RTX - brak delecji	31,25%	■	■
R-CHOP	8,59%	■	■
CHOP	4,30%	■	■
CLB+RTX	6,45%	■	■
CLB	27,93%	■	■
FCR	15,04%	■	■
CLB+PRE	6,45%	■	■
Średni czas leczenia		■	
Średni całkowity koszt leczenia			■
Minimalny całkowity koszt leczenia			■
Maksymalny całkowity koszt leczenia			■

Tabela 97.
Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji FCR

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
VEN+RTX - brak delecji	31,25%	■	■
R-CHOP	5,29%	■	■
CHOP	2,64%	■	■
CLB+RTX	3,97%	■	■
BR - brak delecji	43,63%	■	■
CLB	9,25%	■	■
CLB+PRE	3,97%	■	■
Średni czas leczenia		■	

Schemat	Udziały	Czas kolejnej linii	Całkowity koszt leczenia
Średni całkowity koszt leczenia			██████████
Minimalny całkowity koszt leczenia			██████████
Maksymalny całkowity koszt leczenia			██████████

Dodatkowo 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 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [77]. Średnią wartość punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł. Wykorzystany w obliczeniach koszt świadczenia przedstawiono poniżej (Tabela 98).

Tabela 98.
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	40	1,00 zł	40,00 zł

Koszt jednego cyklu leczenia po progresji oszacowano jako średni koszt jednej terapii podzielony na średni czas trwania terapii wydłużony o średni czas od zakończenia leczenia do progresji oszacowany:

- dla VEN + RTX, BR oraz IBR na podstawie wyników modelu ekonomicznego,
- dla FCR oraz VEN stosowanego w monoterapii z zastosowaniem tej samej metodyki co w modelu ekonomicznym.

W tabeli poniżej zastawiono średnie czasy od zakończenia leczenia do progresji uwzględnione w obliczeniach. (Tabela 99).

Tabela 99.
Średni czas od zakończenia leczenia do progresji – wartości wykorzystane w analizie

Interwencja	PFS (Lata)	PFS (cykle)
VEN+RTX - del	████	████
VEN+RTX - brak del	████	████
IBR - delecja	████	████
VEN mono	████	████
FCR	████	████
BR - delecja	████	████
BR - brak delecji	████	████

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 wariantcie minimalnym założono, że 100% pacjentów po progresji stosuje najtańszy schemat, natomiast w wariantcie maksymalnym założono, że 100% pacjentów stosuje najdroższy schemat. Wartości rozważane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 100).

Tabela 100.
Koszt leczenia po progresji na cykl leczenia – wartość uwzględniona w analizie

Interwencja	Wartość podstawowa	Wariant minimalny (Scenariusz F1)	Wariant maksymalny (Scenariusz F2)
VEN+RTX - delecja	████████	████████	████████
VEN monoterapia	████████	████████	████████
IBR	████████	████████	████████
VEN+RTX – brak delecji	████████	████████	████████
BR	████████	████████	████████
FCR	████████	████████	████████

2.9.6. 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 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ [77]. Średnią wartość punktu przyjęto na poziomie 1,00 zł. Otrzymany w ten sposób koszt świadczenia zaprezentowano poniżej (Tabela 101).

Tabela 101.
Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość	Koszt punktu	Koszt świadczenia
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40	1,00 zł	40,00 zł

2.9.7. 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 [78]) 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 [37] (Tabela 102).

Tabela 102.
Wycena osobodnia opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Średnia wartość punktu ważona wielkością kontraktu	Taryfa	Wycena osobodnia
Osobodzeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	5.15.00.0000146	55,52 zł	6,10	338,65 zł
Osobodzeń w hospicjum domowym	5.15.00.0000149	54,04 zł	1,00	54,04zł

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. Uwzględniając długość cyklu (28 dni) oszacowano średni koszt opieki terminalnej przypadający na jeden cykl terapii (Tabela 103).

Tabela 103.
Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Nazwa świadczenia	Wycena osobodnia	Sumaryczna liczba kontraktów	Odsetek kontraktów	Liczba dni	Koszt
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	338,65 zł	6 971 996	57,2%	28	9 482,07 zł
Świadczenia w hospicjum domowym	54,04 zł	5 214 523	42,8%	28	1 513,14 zł
Średni ważony koszt			6 072,24 zł		

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: odsetek pacjentów, ze stwierdzoną opornością, wczesnym oraz późnym nawrotem po pierwszej linii leczenia
- wariant D: średnia powierzchnia ciała pacjentów,
- wariant E: koszt podania preparatu Venclyxto[®],

- wariant F: koszty leczenia po progresji
- wariant G: dane z CUA – rozkład kohorty.

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w rozdziale 4. Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

3. Wyniki analizy

[Redacted text]

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

[Redacted text]

Tabela 104.
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	I rok	II rok
Del17p i/lub mTP53	■	■
VEN + RTX	■	■
IBR	■	■
VEN	■	■
Brak del17p oraz mTP53	■	■
VEN+RTX	■	■
BR	■	■
FCR	■	■
Razem	■	■

3.1.2. Scenariusz nowy

[Redacted text]

Tabela 105.
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	I rok	II rok
Del17p i/lub mTP53	■	■
VEN + RTX	■	■
IBR	■	■
VEN	■	■
Brak del17p oraz mTP53	■	■
VEN+RTX	■	■
BR	■	■
FCR	■	■
Razem	■	■

3.2. Scenariusz istniejący

Tabela 106.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
VEN (w skojarzeniu z RTX)	■	■
RTX (w skojarzeniu z VEN)	■	■
IBR	■	■
VEN w monoterapii	■	■
BR	■	■
FCR	■	■
Pozostałe koszty	■	■
Podanie leków	■	■
Monitorowanie i diagnostyka	■	■

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
<i>Kolejna linia leczenia</i>		
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia</i>		
<i>Opieka terminalna</i>		
<i>Leczenie zdarzeń niepożądanych</i>		
Razem		

3.3. Scenariusz nowy

Tabela 107.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
VEN (w skojarzeniu z RTX)		
RTX (w skojarzeniu z VEN)		
IBR		
VEN w monoterapii		
BR		
FCR		
Pozostałe koszty		
<i>Podanie leków</i>		
<i>Monitorowanie i diagnostyka</i>		
<i>Kolejna linia leczenia</i>		
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia</i>		
<i>Opieka terminalna</i>		
<i>Leczenie zdarzeń niepożądanych</i>		
Razem		

3.4. Wydatki inkrementalne

Tabela 108.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
VEN (w skojarzeniu z RTX)		
RTX (w skojarzeniu z VEN)		
IBR		
VEN w monoterapii		
BR		
FCR		
Pozostałe koszty		
<i>Podanie leków</i>		
<i>Monitorowanie i diagnostyka</i>		
<i>Kolejna linia leczenia</i>		
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia</i>		
<i>Opieka terminalna</i>		
<i>Leczenie zdarzeń niepożądanych</i>		
Razem		

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 109.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący – VEN+RTX		

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
Scenariusz nowy – VEN+RTX	■	■
Scenariusz istniejący – Razem	■	■
Scenariusz nowy – Razem	■	■

Tabela 110.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	■	■

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 przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem (Tabela 111).

Tabela 111.
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	████████	
Odsetek pacjentów, u których wykonano badanie FISH	Wariant B0	100,00%	Rozdział 2.5
	Wariant B1	████████	
Odsetek pacjentów z opornością / wczesnym nawrotem / późnym nawrotem po co najmniej jednej linii leczenia	Wariant C0	████████████████████	Rozdział 2.5
	Wariant C1	████████████████████	
Średnia powierzchnia ciała	Wariant D0	████████	Rozdział 2.7
	Wariant D1	1,86 m ²	
Koszt podania preparatu Venclyxto®	Wariant E0	cykl I: 486,72 zł cykl II: 0,00 zł	Rozdział 2.9.2
	Wariant E1	cykl I: 1 946,88 zł cykl II: 486,72 zł	
Koszty leczenia po progresji	Wariant F0	██	Rozdział 2.9.5
	Wariant F1	██	
	Wariant F2	██	
Efektywność preparatu Venclyxto®	Wariant G0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej	Rozdział A.2
	Wariant G1	Czas trwania leczenia zaobserwowany w badaniu MURANO (na podstawie krzywych ToT)	

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
	Wariant G2	Wariant analizy ekonomicznej, w którym uzyskano najwyższy koszt ponoszony na VEN w schemacie VEN+RTX	

*koszty leczenia w kolejnej linii po terapii VEN + RTX/IBR/VEN

**koszty leczenia w kolejnej linii po terapii VEN + RTX/BR/FCR

4.2. Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Tabela 112.

Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości,

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
F1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
F2	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
G1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				
G2	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®				
	Wydatki całkowite				

[Redacted content]

5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

5.1. 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® [4] 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 z zastosowaniem ocenianej interwencji. W związku z tym, ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z PBL z zastosowaniem VEN + RTX będą nadal w stanie prowadzić terapię lekiem Venclyxto® w połączeniu 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.

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 rytuksymabem w populacji pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Tabela 113.

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	Finasowanie technologii w ramach programu lekowego (zgodnie z ustawą o refundacji z dnia 12 maja 2011 roku) 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	Finasowanie 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. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Wnioski

[Redacted content]

8. Ograniczenia

- Ograniczenia analizy ekonomicznej [29], w związku z zaczerpniętymi z niej parametrami, są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [79], w rzeczywistości, w warunkach polskich ten odsetek może być inny.
- Rozpowszechnienie schematów stosowanych w ≥ 3 linii leczenia w przypadku progresji po leczeniu VEN+RTX, BR oraz FCR określono w oparciu o dane z prezentacji prof. Hus zaprezentowanej na Webinarze „DOBRA PRAKTYKA KLINICZNA na czasie!” dnia 23 lipca 2020 roku oraz publikacji Robak 2014 [22]. Schematy leczenia stosowane po niepowodzeniu IBR zaczerpnięto z publikacji Mato 2017 [36]. W przypadku VEN stosowanego w monoterapii przyjęto, że rozpowszechnienie schematów będzie takie jak w przypadku VEN + RTX (przy założeniu, że po leczeniu VEN pacjenci w kolejnej linii mogą otrzymać VEN + RTX). Ze względu na niepewność tego parametru został on przetestowany w ramach analiz wrażliwości.
- 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.

9. Dyskusja

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, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

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

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ 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 rąbkim 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 $5,0 \times 10^9/l$ [2].

Dawkowanie wenetoklaksu oraz rytuksymabu wchodzących w skład ocenianej interwencji określono odpowiednio na podstawie ChPL dla leku Venclyxto® [4] oraz badania MURANO [23], w którym analizowano bezpieczeństwo i skuteczność schematu VEN +RTX w porównaniu do schematu BR u pacjentów z uprzednio leczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Dawkowanie BR oraz IBR określono w oparciu o informacje z badań, z których zaczerpnięto dane odnośnie efektywności poszczególnych schematów leczenia [23, 25]. Ze względu na fakt, iż w badaniu Badoux 2011 [46] fludarabina była podawana w postaci dożylniej (postać nier refundowana aktualnie w Polsce [20]), dawkowanie tego schematu określono w oparciu o informacje zamieszczone w *Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na rok 2019* dla przewlekłej białaczki limfocytowej (Hus 2020 [24]).

Obecnie w ramach programu lekowego B.103 schematem VEN+RTX mogą być leczeni pacjenci z PBL bez obecności delekcji 17p i mutacji TP53 z opornością lub wczesnym nawrotem [20]. Zgodnie z przeprowadzoną analizą kliniczną [25] komparatorem dla VEN+RTX w tej populacji jest schemat BR. Nie odnaleziono danych na podstawie, których możliwe było określenie rozpowszechnienia obu

schematów w scenariuszu istniejącym. Wobec tego założono, że wśród pacjentów z opornością lub wczesnym nawrotem połowa pacjentów będzie leczona z zastosowaniem schematu VEN+RTX, a połowa z zastosowaniem schematu BR. W populacji bez obecności delecji 17p i mutacji TP53 z późnym nawrotem aktualnie VEN+RTX nie jest refundowany. W subpopulacji tej aktualnie stosowany jest schemat BR oraz FCR. Podział na pacjentów stosujących BR lub FCR przyjęto zgodnie z informacjami prezentowanymi w prezentacji *Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej* (Robak 2014 [22]). Pacjenci z PBL z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 mogą otrzymywać leczenie z zastosowaniem IBR refundowanego w ramach programu lekowego B.92 oraz z zastosowaniem schematu VEN+RTX lub VEN w monoterapii finansowanych w ramach programu lekowego B.103 [20]. Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi na podstawie danych z portalu IkarPro [3] rozpowszechnienie IBR wynosi ██████████. Pozostali pacjenci stosują VEN+RTX lub VEN w monoterapii, ze względu na brak danych w oszacowaniach przyjęto, że taki sam odsetek pacjentów stosuje VEN+RTX i VEN w monoterapii.

W analizie przyjęto, że w przypadku pacjentów z opornością oraz wczesnym nawrotem rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym będzie takie samo, jak w scenariuszu istniejącym. Dodatkowo w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundowania ocenianej interwencji wśród pacjentów z późnym nawrotem część pacjentów stosujących aktualnie BR i FCR rozpocznie leczenie VEN+RTX. ██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

Wyniki analizy wskazują na ██████████ wydatków płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, iż finansowanie leku Venclyxto® pozwoli na poszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową poddanych uprzednio co najmniej jednej terapii. Dodatkowo należy wspomnieć o korzyściach związanych z poprawą jakości życia wśród pacjentów z wnioskowanej populacji. Schemat VEN + RTX jest opcją terapeutyczną o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [25]. Stąd też zasadnym wydaje się finansowanie wnioskowanej technologii w populacji docelowej niniejszej analizy.

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.

10. Bibliografia

1. Analiza weryfikacyjna dla leku Imbruvica®. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf (10.1.2019).
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. HTA Consulting (2020).
3. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (20.12.2018).
4. Charakterystyka produktu leczniczego - Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf.
5. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Marańda E. (2016) Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013. *Hematologia* 7(2):108–116.
6. Główny Urząd Statystyczny - Baza Demografia - Wyniki badań bieżących. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx>.
7. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvia (ibrutinib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”. Analiza weryfikacyjna (Zlecenie 17/2019). AOTMiT. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf.
8. 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.
9. 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.
10. Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błóński J, Jamrozik K, Roliński J, Smolewski P, Wołowicz D. (2016) Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL. *Acta Haematologica Polonica* 47(3):169–183.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r) (14.1.2019).
17. Summary of CLL treatment in years 2014–2016 (based on data from the CLLEAR database).
18. 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.
19. Dane dla polskich pacjentów po niepowodzeniu BCRi. Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych.
 20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. - Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> (28.8.2020).
 21. 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).
 22. Robak T. (2014) Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. Dostęp: www.termedia.pl/pobierz/7256e7c09b2c7014f51416e5ab9a25c3/.
 23. 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.
 24. Hus I, Wołowicz D. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Przewlekła białaczka limfocytowa. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf.
 25. ██████████ Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. HTA Consulting (2020).
 26. Onkologia i Hematologia Online. Dostęp: <http://www.onkologia-online.pl/> (28.8.2020).
 27. Cost-effectiveness of venetoclax and rituximab combination therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). Pharmerit International.
 28. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2020 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7776.html> (24.8.2020).
 29. ██████████ Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.
 30. Raporty | KRN. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (21.1.2019).
 31. Strona główna - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/> (28.8.2020).
 32. Zarządzenie Nr 50/2020/DGL. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502020dgl,7162.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502020dgl,7162.html) (29.6.2020).
 33. Zarządzenie Nr 24/2020/DGL. Dostęp: [/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242020dgl,7135.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242020dgl,7135.html) (29.6.2020).
 34. Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (25.8.2020).
 35. Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html> (25.8.2020).
 36. Mato, Hill, Lamanna. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Dostęp: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32010-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32010-1/fulltext).
 37. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ. Dostęp: [http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz,6798.html) (20.12.2018).
 38. 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>.
 39. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (29.1.2018).
 40. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/> (28.1.2019).
 41. 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. - Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r>.

- lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r (25.6.2020).
42. Sprostowanie do obwieszczenia 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. - Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> (25.6.2020).
 43. Komunikat dotyczący obwieszczeń Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych - Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-dotyczacy-obwieszczen-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow> (25.6.2020).
 44. 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).
 45. 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).
 46. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, Burger J, Koller C, Lerner S, Kantarjian H, Wierda WG. (2011) Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 117(11):3016–3024.
 47. Charakterystyka produktu leczniczego - Imbruvica. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf.
 48. NZZ/65/P/19 Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/272287> (29.6.2020).
 49. Postępowanie: Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE)WSZ-EP-35/2019 - dostawa leków biorących udział w programach lekowych, chemioterapii oraz wspomagających na rok 2020 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/257047> (29.6.2020).
 50. Postępowanie: ZP-19-112UN LEKI 47 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/259535> (29.6.2020).
 51. Postępowanie: DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII ORAZ PROGRAMÓW LEKOWYCH WRAZ ZE SPRZĘTEM JEDNORAZOWYM STOSOWANYM DO PRZYGOTOWANIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/260251> (29.6.2020).
 52. Postępowanie: Ogłoszenie o zamówieniu (PL/UE) Dostawa produktów leczniczych. Nr postępowania: 30/05/19. - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/229274> (29.6.2020).
 53. Postępowanie: NZZ/31/P/19 - Dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, materiałów opatrunkowych i sprzętu jednorazowego użytku - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/231922> (29.6.2020).
 54. Postępowanie: Zp/70/PN-68/19 Zp/70/PN-68/19 „Dostawa produktów leczniczych i materiałów opatrunkowych”-Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/287498> (24.8.2020).
 55. Postępowanie: COZL/DZP/AW/3411/PN-3/20 „Dostawa leków (Immunoglobulina ludzka, Ibrutinib, Tuberculin vaccine) na potrzeby COZL”- Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/302546> (24.8.2020).
 56. Postępowanie: EZP/05/20 Zakup (dostawa) produktów leczniczych i surowców recepturowych - 24 pakiety, EZP/05/20- Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/304154> (24.8.2020).
 57. Postępowanie: EZP/20/20 Zakup, dostawa produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych – 518 pakietów- Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/312613> (24.8.2020).
 58. Postępowanie: LAS-81/92-PN/21-2020 Dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie nr: LAS-81/92-PN/21-2020- Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/331935> (24.8.2020).
 59. Postępowanie: ZP/PN/10/2020 Dostawa produktów leczniczych od 01.07.2020 do 30.06.2021 r.- Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/338829> (24.8.2020).
 60. Postępowanie: „Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka” - Zp/30/PN-28/19 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/225842> (29.6.2020).
 61. Postępowanie: WSzSL/DZ-33/19 PRZETARG NIEOGRANICZONY NA DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/224663> (29.6.2020).
 62. Postępowanie: Zakup (dostawa) produktów leczniczych (leków) i wyrobów medycznych- 532 pakiety, nr sprawy EZP/24/19 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/195262> (29.6.2020).

63. Postępowanie: D25M/251/N/8-17rj/19 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych - substancji stosowanych w terapii onkologicznej - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/203917> (29.6.2020).
64. Postępowanie: ZP/p/40/2019 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROÓBHEMATOLOGICZNYCH ORAZ LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU STWARDNIENIA ROZSIANEGO - Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/280271> (29.6.2020).
65. Postępowanie: Zp/30/PN-29/20 „Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych, rękawic, wyrobów medycznych, mleka” - Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/351452> (24.8.2020).
66. Postępowanie: (PL/UE) Sukcesywna dostawa produktów leczniczych, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz produktów do pielęgnacji skóry z podziałem na 572 zadania.-ZP/PN/21/19/LA/AJ - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/215891> (29.6.2020).
67. Postępowanie: NZZ/24/P/19 Dostawa produktów leczniczych, materiałów opatrunkowych i wyrobów medycznych - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/223779> (29.6.2020).
68. Postępowanie: 9/2019 Dostawa produktów farmaceutycznych z podziałem na 80 części dla Powiatowego Szpitala im. Władysława Biegańskiego w Iławie - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/219123> (29.6.2020).
69. Postępowanie: Przetarg nieograniczony o wartości szacunkowej o równowartości powyżej 221 000 euro na dostawy leków - znak sprawy: A/10/PN/18 - Platforma Zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/168592> (29.6.2020).
70. Postępowanie: ZP/PN/56/12/2019 Dostawa produktów leczniczych stosowanych w ramach chemioterapii oraz w ramach programów lekowych, produktów leczniczych różnych i wyrobów medycznych dla potrzeb WCSKJ Nr ref.:ZP/PN/56/12/2019, Publikacja Ogł. DUUE: 2020/S 006-008113 z dnia 09.01.2020 r.- Platforma zakupowa. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/299227> (24.8.2020).
71. Postępowanie: COZL/DZP/AW/3411/PN-11/20 Dostawa produktów leczniczych onkologicznych (Bleomycin, Cisplatin, Cladribine, Cytarabine, Dacarbazine, Doxorubicin, Epirubicin) na potrzeby COZL. Dostęp: <https://platformazakupowa.pl/transakcja/304879> (24.8.2020).
72. Projekt programu lekowego - Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1).
73. Zarządzenie Nr 16/2020/DGL. Dostęp: </zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-162020dgl,7120.html> (29.6.2020).
74. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl-tekst-ujednolicony,7180.html> (25.8.2020).
75. 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.
76. Robak T. (2014) Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. Praktyka Hematologiczna Dostęp: <file:///C:/Users/mziobro/AppData/Local/Temp/Tadeusz%20Robak%20-Zasady%20postepowania%20w%20przewleklej%20bialaczce%20limfocytowej.pdf>.
77. Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz> (29.6.2020).
78. Wyszukiwanie świadczeń - Informator o umowach. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> (29.6.2020).
79. ██████████ Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53. HTA Consulting 2018.

11. Spis tabel i wykresów

Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2020 roku (pacjenci rozpoczynający terapię w danym roku).....	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2020 roku	12
Tabela 3.	Liczba pacjentów otrzymujących wenetoklaks w 2019 r. – dane z serwisu IkarPro	13
Tabela 4.	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10 C91.1 w Polsce w latach 2014–2018 – dane z analizy weryfikacyjnej dla preparatu Imbruvica® [7]	14
Tabela 5.	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10 C91.1 w Polsce – prognoza na lata 2019–2020.....	14
Tabela 6.	Liczba zgonów z powodu PBL w latach 1999–2020.....	15
Tabela 7.	Oszacowanie liczby nowych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w latach 2005–2020	16
Tabela 8.	Liczba dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL	16
Tabela 9.	Liczba osób z PBL, które otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii	16
Tabela 10.	Odsetek pacjentów, którzy otrzymali dwie lub więcej linii leczenia	17
Tabela 11.	Liczebność populacji obejmująca dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii	17
Tabela 12.	Odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia.....	18
Tabela 13.	Odsetek pacjentów nieodpowiednich do leczenia BCRi	19
Tabela 14.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie – pacjenci wcześniej nieleczeni	19
Tabela 15.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z PBL z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenie BCRi jest nieodpowiednie – pacjenci uprzednio leczeni	20
Tabela 16.	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	21
Tabela 17.	Liczba pacjentów w programie wczesnej dostępności	21
Tabela 18.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi nie powiodło się – na podstawie danych odnośnie programu wczesnej dostępności ibrutynibu	22
Tabela 19.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53, u których leczenia BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się	22
Tabela 20.	Liczebność populacji dorosłych pacjentów bez del17p i/lub mTP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie BCRi	23
Tabela 21.	Liczebność populacji, w której preparat Venclyxto® może mieć zastosowanie.....	24
Tabela 22.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	26
Tabela 23.	Liczba osób z PBL, które w danym roku otrzymały przynajmniej jedną linię chemioterapii	30
Tabela 24.	Odsetek dorosłych pacjentów w populacji z PBL	31
Tabela 25.	Podsumowanie oszacowania liczebności populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53	33
Tabela 26.	Podsumowanie oszacowania liczebności populacji pacjentów bez del17p i mTP53.....	33
Tabela 27.	Podział pacjentów z późnym nawrotem na stosujących BR i FCR w scenariuszu istniejącym	34
Tabela 28.	Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu istniejącym – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53	34
Tabela 29.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53 – scenariusz istniejący.....	35
Tabela 30.	Liczba pacjentów leczonych IBR w ramach programu lekowego B.92.....	35
Tabela 31.	Rozpowszechnienie IBR w scenariuszu istniejącym – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	36

Tabela 32.	Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu istniejącym – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	36
Tabela 33	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 – scenariusz istniejący.....	36
Tabela 34.	Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu nowym – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53	37
Tabela 35.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53 – scenariusz nowy	38
Tabela 36.	Rozpowszechnienie analizowanych interwencji w scenariuszu nowym – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	38
Tabela 37.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy – populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 – scenariusz nowy	39
Tabela 38.	Średnia powierzchnia ciała pacjentów – wartości uwzględnione w analizie	40
Tabela 39.	Dawkowanie preparatu Venclyxto® w okresie miareczkowania dawki [4].....	40
Tabela 40.	Dawkowanie schematu VEN + RTX.....	41
Tabela 41.	Dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład schematu BR.....	42
Tabela 42.	Dawkowanie substancji czynnych wchodzących w skład schematu FCR	42
Tabela 43.	Dawkowanie ibrutynibu.....	43
Tabela 44.	Dawkowanie schematów stosowanych po progresji.....	43
Tabela 45.	Koszt preparatu Venclyxto®	45
	45
Tabela 47.	Koszt substancji czynnych na podstawie danych NFZ	46
Tabela 48.	Koszty rytuksymabu, bendamustyny, doksorubicyny i etopozydu – wartości na podstawie komunikatu NFZ.....	47
Tabela 49.	Dane z odnalezionych przetargów na zakup leków	47
Tabela 50.	Koszty ibrutynibu, fludarabiny, cyklofosfamidu oraz chlorambucylu – wartości na podstawie przetargów	49
Tabela 51.	Limit finansowania leków przez NFZ oraz ceny z przetargów	50
Tabela 52.	Ceny jednostkowe pozostałych leków uwzględnionych w analizie	51
Tabela 53.	Wycena świadczenia hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu.....	52
Tabela 54.	Koszt podania wenetoklaksu w kolejnych cyklach – wartość uwzględniona w analizie	52
Tabela 55.	Koszt podania rytuksymabu – wartość uwzględniona w analizie.....	52
Tabela 56.	Wycena świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3).....	53
Tabela 57.	Koszt podania schematu BR – wartość uwzględniona w analizie	53
Tabela 58.	Wycena świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3).....	54
Tabela 59.	Koszt podania schematu FCR – wartość uwzględniona w analizie	54
Tabela 60.	Diagnostyka w programie lekowym B.103.....	54
Tabela 61.	Koszt diagnostyki i monitorowania przypadający na 1 cykl leczenia schematem VEN+RTX	54
Tabela 62.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii	55
Tabela 63.	Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematem BR.....	55
Tabela 64.	Koszt monitorowania pacjentów otrzymujących ibrutynib – wartość w analizie.....	56
Tabela 65.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii	56
Tabela 66.	Koszt monitorowania przypadający na jeden cykl leczenia schematem FCR	56
Tabela 67.	Koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w analizie	57
Tabela 68.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie....	57
Tabela 69.	Koszt leczenia anemii.....	58
Tabela 70.	Koszt leczenia gorączki neutropenicznej.....	58
Tabela 71.	Koszt leczenia reakcji związanej z infuzją	58
Tabela 72.	Koszt leczenia neutropenii.....	59
Tabela 73.	Koszt leczenia zapalenia płuc	59
Tabela 74.	Koszt leczenia trombocytopenii	59

Tabela 75.	Koszt leczenia zakażenia	60
Tabela 76.	Koszt leczenia zmniejszonej liczby limfocytów	61
Tabela 77.	Koszt leczenia zmniejszonej liczby krwinek białych	61
Tabela 78.	Zestawienie kosztów związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie	61
Tabela 79.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – wartości w analizie	62
Tabela 80.	Schematy stosowane po progresji VEN+RTX na podstawie prezentacji prof. I. Hus	62
Tabela 81.	Schematy wchodzące w skład CIT	63
Tabela 82.	Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia VEN+RTX w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53	63
Tabela 83.	Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia IBR	64
Tabela 84.	Schematy stosowane po progresji BR na podstawie prezentacji	64
Tabela 85.	Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia BR	65
Tabela 86.	Schematy uwzględnione w analizie po progresji leczenia FCR	65
Tabela 87.	Wycena świadczenia hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1–3)	66
Tabela 88.	Koszt podania na cykl w zależności od schematu leczenia	67
Tabela 89.	Wycena świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii	67
Tabela 90.	Średni koszt monitorowania na cykl w zależności od schematu	68
Tabela 91.	Długość leczenia poszczególnymi schematami – wartości wykorzystane w analizie	69
Tabela 92.	Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji VEN+RTX w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53	69
Tabela 93.	Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji VEN w monoterapii	70
Tabela 94.	Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji IBR	70
Tabela 95.	Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji VEN+RTX w populacji pacjentów bez del17p i mTP53	70
Tabela 96.	Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji BR	71
Tabela 97.	Średni czas leczenia w kolejnej linii po progresji FCR	71
Tabela 98.	Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów w czasie przerw pomiędzy kolejnymi terapiami	72
Tabela 99.	Średni czas od zakończenia leczenia do progresji – wartości wykorzystane w analizie	72
Tabela 100.	Koszt leczenia po progresji na cykl leczenia – wartość uwzględniona w analizie	73
Tabela 101.	Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia	73
Tabela 102.	Wycena osobodnia opieki w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum	74
Tabela 103.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	74
Tabela 104.	Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w kolejnych latach analizy – scenariusz istniejący	76
Tabela 105.	Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynająca leczenie w kolejnych latach analizy – scenariusz nowy	77
Tabela 106.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	77
Tabela 107.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy	78
Tabela 108.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa	79
Tabela 109.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa	79
Tabela 110.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika	80
Tabela 111.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	81
Tabela 112.	Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, ██████████	82
Tabela 113.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Venclxyto® ze środków publicznych	85
Tabela 114.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet	99
Tabela 115.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	101
Tabela 116.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy	102
Tabela 117.	Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa	103
Tabela 118.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika	103

Tabela 119. Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, [REDACTED]	104
Tabela 120. Rozkład kohorty w populacji pacjentów bez del17p oraz mTP53 – analiza podstawowa	105
Tabela 121. Rozkład kohorty w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 – analiza podstawowa ...	107
[REDACTED]	109

Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zgonów na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2018 – Didkowska 2016 i GUS	14
--	----

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

Tabela 114.

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 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. 2.5
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.3.1
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. 4

Wymaganie	Rozdział
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączn k do analizy
§ 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	
[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.	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. 1.4
§ 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 publikacji;	Rozdz. 10
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. Wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

A.1.1. Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Tabela 115.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
VEN (w skojarzeniu z RTX)	[REDACTED]	[REDACTED]
RTX (w skojarzeniu z VEN)	[REDACTED]	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]	[REDACTED]
VEN w monoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]
BR	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Podanie leków</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie i diagnostyka</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Kolejna linia leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Opieka terminalna</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Leczenie zdarzeń niepożądanych</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.2. Scenariusz nowy

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

Tabela 116.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
VEN (w skojarzeniu z RTX)	[REDACTED]	[REDACTED]
RTX (w skojarzeniu z VEN)	[REDACTED]	[REDACTED]
IBR	[REDACTED]	[REDACTED]
VEN w monoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]
BR	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Podanie leków</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie i diagnostyka</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Kolejna linia leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Opieka terminalna</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Leczenie zdarzeń niepożądanych</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.3. Wydatki inkrementalne

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

Tabela 117.
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego – analiza podstawowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
VEN (w skojarzeniu z RTX)	████████	████████
RTX (w skojarzeniu z VEN)	████████	████████
IBR	████████	████████
VEN w monoterapii	██	██
BR	████████	████████
FCR	████████	████████
Pozostałe koszty	████████	████████
<i>Podanie leków</i>	████████	████████
<i>Monitorowanie i diagnostyka</i>	████████	████████
<i>Kolejna linia leczenia</i>	████████	████████
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia</i>	████████	████████
<i>Opieka terminalna</i>	████████	████████
<i>Leczenie zdarzeń niepożądanych</i>	████████	████████
Razem	████████	████████

A.1.4. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 118.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne	████████	████████

A.1.5. Analiza wrażliwości



Tabela 119.
Całkowite wydatki płatnika [mln zł] – analiza wrażliwości, [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wydatki całkowite		Wydatki inkrementalne	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
B1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
C1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
D1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
E1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F2	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G1	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G2	Wydatki na terapię preparatem Venclyxto®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Rozkład kohorty

Wydatki związane z leczeniem schematami: VEN + RTX, BR oraz IBR w niniejszej analizie oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej [29] dotyczących rozkładu kohorty w kolejnych cyklach od momentu rozpoczęcia terapii danym schematem dla horyzontu czteroletniego. Rozkład kohorty w kolejnych cyklach od rozpoczęcia terapii schematem FCR oraz VEN stosowanego w monoterapii wyznaczono w oparciu o metodykę wykorzystaną w analizie ekonomicznej [29]. Poniżej w tabelach przedstawiamy rozkład kohorty uwzględniony w wariancie podstawowym niniejszej analizy, (Tabela 120, Tabela 121). Dodatkowo w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant G) uwzględniono alternatywne rozkłady kohorty:

- czas trwania leczenia zaobserwowany w badaniu MURANO (na podstawie krzywych ToT) (wariant G1) oraz
- wariant analizy ekonomicznej, w którym otrzymano najwyższy koszt ponoszony na VEN stosowany w schemacie VEN+RTX – w populacji pacjentów bez del17 i mTP53 rozkład kohorty określony w oparciu o ██████████, natomiast w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 rozkład kohorty określony w oparciu o ██████████ (wariant G2).

Tabele z tym rozkładem dostępne są w pliku obliczeniowym niniejszej analizy.

Tabela 120.
Rozkład kohorty w populacji pacjentów bez del17p oraz mTP53 – analiza podstawowa

Rok	Cykl	VEN + RTX			BR			FCR		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
1	0	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	1	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	2	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	3	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	4	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	5	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	6	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	7	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	8	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	9	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	10	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	11	██	██	██	██	██	██	██	██	██
1	12	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	13	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	14	██	██	██	██	██	██	██	██	██
2	15	██	██	██	██	██	██	██	██	██

Rok	Cykl	VEN + RTX			BR			FCR		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
2	16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	21	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	22	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	23	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	24	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	25	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	26	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	27	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	28	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	29	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	30	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	31	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	32	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	33	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	34	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	35	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	36	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	37	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	38	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	39	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	40	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	41	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	42	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	43	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	44	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	45	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	46	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	47	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	48	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	49	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	50	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	51	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Tabela 121.
Rozkład kohorty w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 – analiza podstawowa

Rok	Cykl	VEN + RTX			IBR			VEN		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
1	0	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	1	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	2	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	3	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	5	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	6	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	21	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	22	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	23	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	24	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	25	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	26	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	27	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	28	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	29	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	30	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Rok	Cykl	VEN + RTX			IBR			VEN		
		OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon	OT	PFS	Zgon
3	31	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	32	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	33	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	34	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	35	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	36	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	37	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	38	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	39	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	40	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	41	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	42	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	43	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	44	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	45	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	46	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	47	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	48	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	49	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	50	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	51	■	■	■	■	■	■	■	■	■

OT: on treatment; PFS: progression-free survival

A.3. Koszty schematów w kolejnych liniach leczenia

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

