

Ibrutynib (Imbruvica<sup>®</sup>)  
w leczeniu dorosłych chorych z  
nieleczoną wcześniej przewlekłą  
białaczką limfocytową

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2021



**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zamawiający**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Itzecka 24, 02-135 Warszawa  
tel.: 48 (22) 237 60 00



# Streszczenie

## Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

## Metodyka

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2022.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie ibrutynibu w leczeniu populacji docelowej w ramach rozszerzenia programu lekowego.

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.

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z historycznych danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1, danych KRN dotyczących odsetka dorosłych pacjentów wśród wszystkich pacjentów z białaczkami limfatycznymi oraz danych literaturowych dotyczących rozpowszechnienia delecji 17p i/lub mutacji TP53 i/lub mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin. Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR oszacowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

[Redacted text block]

[REDACTED]

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem nowego programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu użyteczności kosztów bez dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

[REDACTED]

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), rozkład PFS, strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów oraz intensywność dawkowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wnioski

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutinibu w leczeniu docelowej populacji chorych [REDACTED]

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020), *National Institute of Health and Care Excellence* z 2020 r. (NICE 2020), *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

## Słowa kluczowe

ibrutynib, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza wpływu na budżet



## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Streszczenie</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Słowa kluczowe</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>Spis treści</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Skróty i akronimy</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>1 Cel analizy</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>3 Metodyka</b> .....   | <b>15</b> |
| 3.1 Źródła danych .....   | 15        |
| 3.2 Populacja .....   | 16        |
| 3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....   | 16        |
| 3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....   | 20        |
| 3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....   | 26        |
| 3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją ..... | 26        |
| 3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....  | 27        |
| 3.3 Perspektywa analizy .....   | 27        |
| 3.4 Horyzont czasowy analizy .....  | 29        |
| 3.5 Scenariusze .....   | 29        |
| 3.5.1 Scenariusz istniejący .....   | 29        |
| 3.5.2 Scenariusz nowy .....   | 30        |
| 3.6 Opis modelu .....   | 31        |
| 3.6.1 Struktura modelu .....  | 32        |
| 3.6.2 Populacja .....   | 34        |
| 3.6.3 Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji .....   | 35        |
| 3.6.4 Dane kliniczne .....  | 37        |
| 3.6.5 Skuteczność kliniczna .....   | 37        |
| 3.6.6 Tablice trwania życia .....   | 46        |
| 3.6.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....  | 47        |
| 3.7 Parametry kosztowe .....  | 48        |
| 3.7.1 Dawkowanie .....  | 48        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.7.2 Koszty zakupu leków .....                                      | 50        |
| 3.7.3 Koszty podania leków .....                                     | 51        |
| 3.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania .....                       | 52        |
| 3.7.5 Koszt ostatniej linii leczenia .....                           | 53        |
| 3.7.6 Koszt opieki terminalnej .....                                 | 53        |
| 3.7.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....                    | 54        |
| 3.8 Dyskontowanie .....  | 60        |
| 3.9 Założenia analizy .....  | 60        |
| 3.10 Walidacja modelu .....  | 62        |
| 3.11 Analiza wrażliwości .....                                       | 62        |
| ■ [redacted] .....   | 65        |
| ■ [redacted] .....   | 66        |
| ■ [redacted] .....   | 66        |
| ■ [redacted] .....   | 68        |
| ■ [redacted] .....   | 69        |
| ■ [redacted] .....   | 71        |
| ■ [redacted] .....   | 73        |
| ■ [redacted] .....   | 73        |
| ■ [redacted] .....   | 75        |
| ■ [redacted] .....   | 76        |
| ■ [redacted] .....   | 78        |
| <b>6 Analiza racjonalizacyjna .....</b>                              | <b>80</b> |
| <b>7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....</b> | <b>81</b> |
| <b>8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne .....</b>                | <b>82</b> |
| <b>9 Ograniczenia i dyskusja .....</b>                               | <b>83</b> |
| <b>10 Podsumowanie i wnioski .....</b>                               | <b>86</b> |
| <b>11 Aneks .....</b>  | <b>88</b> |
| 11.1 Aspekty etyczne .....   | 88        |
| 11.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) ..... | 90        |
| <b>Spis tabel .....</b>  | <b>92</b> |
| <b>Spis rycin .....</b>  | <b>95</b> |
| <b>Piśmiennictwo .....</b>   | <b>96</b> |

---

## Skróty i akronimy

|        |   |
|--------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| BC     | analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )   |
| BR     | bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem  |
| CHB    | chlorambucyl  |
| ChPL   | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| CI     | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )  |
| CLL    | przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> )                 |
| IBR    | ibrutynib   |
| ICUR   | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ) |
| ITT    | populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i> )              |
| LYG    | zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> ).  |
| MZ     | Minister Zdrowia  |
| NFZ    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| NICE   | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                      |
| OBI    | obinutuzumab  |
| █      | █   |
| QALY   | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )                    |
| WENE   | wenetoklaks   |
| WHO    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                         |

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Analizę kosztów terapii ibrutynibem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

| Kryterium             | Charakterystyka  |
|-----------------------|--|
| populacja (P)         | dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL) w słabym stanie zdrowia (unfit), niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p/mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (ang. <i>immunoglobulin heavy chain variable</i> , IGHV) |
| interwencja (I)       | ibrutynib (IBR)  |
| komparator (C)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna + rytuksymab (BR),</li> <li>• chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI),</li> <li>• chlorambucyl (CHB)</li> </ul>  |
| perspektywa           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; analiza podstawowa);</li> <li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości)</li> </ul>   |
| horyzont czasowy      | 2 lata   |
| Scenariusz istniejący | <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak finansowania ze środków publicznych ibrutynibu w docelowej populacji chorych</li> </ul>  |
| Scenariusz nowy       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• finansowanie ibrutynibu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych</li> </ul>   |
| Wyniki (O)            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją ibrutynibu</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>  |

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r.ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r.ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20; przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia); toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20, w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

**Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).**

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

**W związku z powyższym ibrutynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

Zestawienie wnioskowanej ceny leku Imbruvica® przedstawiono w [REDACTED] i w [REDACTED].

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

## 3 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

### 3.1 Źródła danych

#### **Populacja docelowa dla ibrutinibu i zużycie zasobów**

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową spełniających kryteria włączenia do programu lekowego przyjęto historyczne dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Biuletynie Informacji

Publicznej AOTMiT. Na podstawie tych danych dokonano prognozy liczby leczonych pacjentów z CLL na lata 2022-2023, tj. przewidywane lata obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla ibrutynibu w leczeniu 1. linii CLL. Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano przy użyciu danych literaturowych.

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

#### Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (Analiza ekonomiczna). Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano Zarządzenia Prezesa NFZ, aktualne Obwieszczenie MZ [REDACTED]

## 3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ) 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, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

### 3.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz informacjami przedstawionymi na stronie Europejskiej Agencji Leków, ibrutynib (Imbruvica®) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL);



- w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;
- w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Ibrutynib w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

### 3.2.1.1 Populacja z nawracającym lub opornym MCL

Sposób szacowania wielkości populacji z chłoniakiem z komórek płaszczka zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.37.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją ibrutynibu (Imbruvica®) w ramach programu lekowego: Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Różnice w uzyskanych liczebnościach wynikają z aktualizacji danych (AWA Ibrutynib MCL 2016).

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MCL w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, których można leczyć ibrutynibem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii z rejestru HMRN (dane na lata 2007-2016) (HMRN).

Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,7 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski (38 354 173 osób, GUS), liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 419.

Zgodnie z danymi z rejestru HMRN (Smith 2018), 41,8% pacjentów z MCL jest leczonych w ramach drugiej lub kolejnej linii terapii. Stosując powyższy odsetek do uprzednio wyznaczonej populacji chorych na MCL, liczebność populacji pacjentów z MCL, u których ibrutynib może być stosowany oszacowano na 593 (patrz Tab. 4). Założono, że wartość ta jest stała dla kolejnych lat analizy.

Tab. 4. Oszacowanie liczby pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem.

| Parametr  | Wartość          | Źródło             |
|---|------------------|--------------------|
| Populacja Polski  | 38 354 173       | GUS                |
| Współczynnik 10-letniej chorobowości                        | 3,7/100 000 osób | HMRN               |
| Populacja pacjentów z MCL                                   | 1 419            | iloczyn powyższych |
| Odsetek pacjentów leczonych w co najmniej II linii leczenia | 41,8%            | Smith 2018         |
| Liczba pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL               | 593              | iloczyn powyższych |

### 3.2.1.2 Populacja z CLL

W celu oszacowania rocznej liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL w Polsce ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia pierwszej linii lub takich, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Ibrutinib CLL 2016). Podane informacje dotyczyły lat 2012 - 2015. Przyjęto, że liczba pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia raportowana przez NFZ obejmuje wszystkich pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii CLL w Polsce, zarówno wcześniej nieleczonych (I linia terapii), jak i w ≥II linii terapii. W kolejnym kroku dokonano prognozy liczby leczonych pacjentów z CLL na kolejne lata. Zgodnie z informacjami zawartymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2019 roku (AWA Ibrutinib 2019) w prognozie uwzględniono coroczny wzrost liczby leczonych pacjentów z założeniem potęgowego trendu wzrostu. Dane NFZ, jak i ich projekcje na kolejne lata przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.**

| Rok  | Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 | Uwagi    |
|------|---|----------|
| 2012 | 3 251   | Dane NFZ |
| 2013 | 3 258   |          |
| 2014 | 3 382   |          |
| 2015 | 3 342   |          |
| 2016 | 3 378   |          |
| 2017 | 3 394   | Prognoza |
| 2018 | 3 408   |          |
| 2019 | 3 420   |          |
| 2020 | 3 430   |          |
| 2021 | 3 439   |          |
| 2022 | 3 448   |          |
| 2023 | 3 456   |          |

Powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 we wszystkich grupach wiekowych, natomiast ibrutinib dopuszczony jest do stosowania w populacji dorosłych pacjentów. W związku z tym koniecznym było określenie odsetka dorosłych pacjentów. Ze względu na brak specyficznych danych dotyczących zapadalności na przewlekłą białaczkę limfocytową pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych, do oszacowania wspomnianego odsetka wśród nowo rozpoznanych pacjentów z CLL wykorzystano dane dotyczące zapadalności na białaczki limfatyczne (ICD-10: C91) rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie (KRN). Dostępne w rejestrze dane obejmują lata 1999-2018, w związku z tym dokonano prognozy na lata 2018-2024, dopasowując funkcję trendu liniowego. Ze względu na brak dostępu do danych w grupie wiekowej 18+, konserwatywnie wykorzystano dane raportowane w grupie 15+ - patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Oszacowania odsetka chorych w wieku 15+ z białaczką limfatyczną (ICD-10: C91) w kolejnych latach w oparciu o dane KRN za okres 1999-2018.

| Rok  | Nowe zachorowania na białaczkę limfatyczną we wszystkich grupach wiekowych | Nowe zachorowania na białaczkę limfatyczną w grupie wiekowej 15+ | Odsetek pacjentów 15+ | Uwagi    |
|------|--|--|-----------------------|----------|
| 1999 | 1 197  | 1 018  | 85,05%                | Dane KRN |
| 2000 | 1 237  | 1 036  | 83,75%                |          |
| 2001 | 1 132  | 955  | 84,36%                |          |
| 2002 | 1 131  | 970  | 85,76%                |          |
| 2003 | 1 283  | 1 115  | 86,91%                |          |
| 2004 | 1 427  | 1 283  | 89,91%                |          |
| 2005 | 1 445  | 1 262  | 87,34%                |          |
| 2006 | 1 415  | 1 230  | 86,93%                |          |
| 2007 | 1 381  | 1 222  | 88,49%                |          |
| 2008 | 1 531  | 1 318  | 86,09%                |          |
| 2009 | 1 628  | 1 437  | 88,27%                |          |
| 2010 | 1 614  | 1 436  | 88,97%                |          |
| 2011 | 1 555  | 1 392  | 89,52%                |          |
| 2012 | 1 658  | 1 483  | 89,45%                |          |
| 2013 | 2 234  | 2 054  | 91,94%                |          |
| 2014 | 1 989  | 1 831  | 92,06%                |          |
| 2015 | 1 883  | 1 699  | 90,23%                |          |
| 2016 | 1 754  | 1 572  | 89,62%                |          |
| 2017 | 1 801  | 1 618  | 89,84%                |          |
| 2018 | 1 953  | 1 749  | 89,55%                |          |
| 2019 | 2 045  | 1 861  | 91,04%                | Prognoza |
| 2020 | 2 090  | 1 907  | 91,21%                |          |
| 2021 | 2 136  | 1 952  | 91,38%                |          |
| 2022 | 2 182  | 1 998  | 91,54%                |          |
| 2023 | 2 228  | 2 043  | 91,69%                |          |

Liczbę pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL w kolejnych latach oszacowano korygując liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (prognoza danych NFZ) zaprezentowane w Tab. 5 o odpowiednie odsetki pacjentów w wieku 15+ (prognoza danych KRN) zaprezentowane w Tab. 6. Ostateczną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w latach 2022 - 2023 przedstawiono w tabeli poniżej i wynosi ona odpowiednio 3 156 i 3 169 chorych.

Tab. 7. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.

| Rok  | Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 | Odsetek pacjentów w wieku 15+ | Liczebność populacji docelowej |
|------|---|-------------------------------|--------------------------------|
| 2022 | 3 448   | 91,54%                        | 3 156                          |

| Rok  | Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 | Odsetek pacjentów w wieku 15+ | Liczebność populacji docelowej |
|------|---|-------------------------------|--------------------------------|
| 2023 | 3 456   | 91,69%                        | 3 169                          |

### 3.2.1.3 Populacja z makroglobulinemią Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma jest chorobą rzadką i zgodnie z danymi rejestru *Orpha.net* współczynnik zapadalności równy jest 1/260 tys. (Orphanet). Nie odnaleziono natomiast bezpośrednich danych o chorobowości WM w Polsce. Mediana przeżycia chorych na WM wynosi przeciętnie około 5 lat (Jurczyszyn 2004). Zgodnie z danymi KRN liczba nowych chorych na WM rocznie wynosi 87 (dane za rok 2018, KRN).

Wobec braku danych o chorobowości oraz odsetku pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia przyjęto konserwatywne założenia do oszacowania populacji, w których wnioskowana technologia może być zastosowana. Liczebność populacji z WM określono uwzględniając liczbę nowych chorych rocznie (87, KRN 2012) oraz wspomnianą 5-letnią medianę przeżycia. Przyjęto, że liczba pacjentów z WM wynosić będzie 435.

### 3.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2015 oraz danych KRN dotyczących odsetka pacjentów z białaczkami limfatycznymi w wieku 15+, przedstawionych w rozdz. 3.2.1.2. Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL (bez względu na linię leczenia) w kolejnych latach oszacowano na 3 156 i 3 169 chorych odpowiednio w 2022 i 2023 roku (patrz Tab. 7).

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

W kolejnym kroku roczną prognozowaną liczbę chorych z CLL poddawanych 1. linii pomnożono przez odsetek pacjentów, u których będzie dokonywana ocena czynników prognostycznych determinująca możliwość kwalifikacji do leczenia ibrutinibem, tj. ocena obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 i/lub delecji 11q i/lub i/lub obecności niezmutowanych genów IgVH. Obecnie w Polsce leczenie odpowiednie dla chorych z wymienionymi cechami genetycznymi nie jest w pierwszej linii refundowane, w związku z czym stwierdzono, że nie jest właściwe przewidywanie rozpowszechnienia wspomnianych badań diagnostycznych w oparciu o dane historyczne. Dopiero rozpoczęcie refundacji ibrutinibu, lub innego leku dedykowanego tej grupie chorych będzie stanowiło uzasadnienie dla rutynowego oznaczania wymienionych cech u chorych wcześniej nieleczonych.

Przedstawione oszacowania posłużyły następnie jako punkt wyjścia do określenia liczebności populacji docelowej. Oszacowania te z podziałem na subpopulacje pacjentów omówiono kolejno w poniższych punktach.

#### **Chorzy z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53**

Odsetek chorych z delecją 17p wśród wszystkich pacjentów z CLL przyjęto na podstawie średniej z badania Alliance oraz badania CLL8 i wynosi on 7,25% - patrz tabela poniżej.

**Tab. 9. Odsetek chorych z delecją 17p z badań Alliance oraz CLL8.**

| Parametr                   | Wartość | Źródło   |
|----------------------------|---------|----------|
| Odsetek chorych z del(17p) | 6%      | Alliance |

| Parametr | Wartość | Źródło                  |
|----------|---------|-------------------------|
|          | 8,5%    | CLL8 (przedział: 7-10%) |
| Średnia  | 7,25%   | Średnia z powyższych    |

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tab. 10. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.

| Parametry                                       | Rok 2022   | Rok 2023   | Źródło   |
|---|------------|------------|--|
| Dorośli pacjenci z CLL leczeni w dowolnej linii | 3 156      | 3 169      | Ekstrapolacja danych NFZ oraz KRN (patrz Tab. 7) |
| [REDACTED]                                      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]                                       |
| [REDACTED]                                      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]                                       |
| [REDACTED]                                      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]                                       |
| Pacjenci z delecją 17p                          | 7,25%      |            | Badanie Alliance i CLL8 (patrz Tab. 9)           |
| [REDACTED]                                      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]                                       |
| [REDACTED]                                      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED]                                       |

### Chorzy z obecnością niezmutowanych genów IGVH (uIGVH)

Odsetek nieleczonych chorych na CLL, u których stwierdza się obecność niezmutowanych genów *IGVH* (uIGVH) oszacowano na podstawie przeglądu opublikowanych badań opisujących polskie kohorty chorych, w ramach których dokonano oznaczenia uIGVH u powyżej 50 pacjentów, indeksowanych w bazie PubMed. Pod uwagę brano wyłącznie badania obserwacyjne - prospektywne, retrospektywne i przekrojowe; nie uwzględniano

badania klinicznych (eksperymentalnych). Podejście takie daje obraz rzeczywistego rozprzestrzenienia choroby w Polsce. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 7 badań spełniających przyjęte kryteria włączenia (Tab. 11). Częstość uIGHV w opisywanych grupach nieleczonych chorych kształtowała się w zakresie od 42,9% (Lech-Marańda 2012) do 61,8% (Zaleska 2016). 6 z 7 odnalezionych badań były badaniami jednoośrodkowymi. Z uwagi na ryzyko wielokrotnego uwzględnienia tych samych pacjentów nie uśredniano oszacowań uzyskanych w tych samych ośrodkach. Ostatecznie, za wartość podstawową przyjęto 52,3% - oszacowanie uzyskane w jedynym odnalezionym badaniu wieloośrodkowym, obejmującym jednocześnie najliczniejszą kohortę pacjentów (Putowski 2017).

Tab. 11. Odsetek pacjentów z uIGHV w polskich kohortach nieleczonych pacjentów z CLL - przegląd badań.

| Badanie                  | Liczebność kohorty | Liczba pacjentów, u których oceniono poszukiwaną cechę | Odsetek pacjentów z uIGHV | Uwagi   |
|--------------------------|--------------------|--|---------------------------|---|
| Putowski 2017            | 370                | 367  | 52,3%                     | Badanie wieloośrodkowe, największa liczebność kohorty |
| Zaleska 2016             | 212                | 102  | 61,8%                     | Badanie jednoośrodkowe - Lublin                       |
| Lech-Marańda 2013        | 292                | 253  | 47,0%                     | Badania jednoośrodkowe - Łódź                         |
| Lech-Marańda 2012        | 160                | 140  | 42,9%                     |   |
| Długosz-Danecka 2018     | 86                 | 52   | 55,8%                     |   |
| Butrym 2016              | 124                | 90   | 47,8%                     | Badania jednoośrodkowe - Wrocław                      |
| Butrym 2013, Butrym 2012 | 90                 | 90   | 47,8%                     |   |

W celu uniknięcia dwukrotnego uwzględnienia tych samych pacjentów w oszacowaniach populacji docelowej, liczebność pacjentów z uIGHV skorygowano o odsetek pacjentów z del17p i/lub TP53. Z uwagi na brak odnalezionych polskich danych dotyczących tego parametru, posłużono się danymi z populacji duńskiej przedstawionymi w publikacji Rotbain 2020. Celem tego retrospektywnego badania, w którym wzięło łącznie udział 4 135 pacjentów, była ocena wpływu mutacji IGHV na przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie wśród chorych z CLL. Zgodnie z przedstawionymi w tej publikacji informacjami, 7% pacjentów z uIGHV miało del17p. Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentów posiadających jednocześnie mutację TP53 i uIGHV. W związku z tym, szacowaną liczebność populacji z uIGHV skorygowano o odsetek podany w publikacji Rotbain 2020 dotyczący obecności jednocześnie del17p i uIGHV. Podejście takie jest konserwatywne i przeszacowuje populację docelową dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu.

Prognozowaną na lata 2022-2023 liczebność wcześniej nieleczonych pacjentów z uIGHV, wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania, przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności uIGHV.

| Parametry  | Rok 2022      | Rok 2023      | Źródło   |
|--|---------------|---------------|--|
| Pacjenci z CLL, leczeni (w dowolnej linii)                       | 3 156         | 3 169         | Ekstrapolacja danych NFZ oraz KRN (patrz Tab. 7) |
| [REDAKTOWANE]  | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]                                    |
| [REDAKTOWANE]  | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]                                    |
| [REDAKTOWANE]  | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE]                                    |
| Pacjenci z CLL leczeni w 1. linii, z uIGHV                       | 52,3%         | [REDAKTOWANE] | Putowski 2017 (patrz Tab. 11)                    |
| Pacjenci z CLL leczeni w 1. Linii, z uIGHV bez del17p i/lub TP53 | 93%           | [REDAKTOWANE] | Rotbain 2020                                     |

[REDAKTOWANE] Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem dla ibrutinibu, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, lek ten będzie mógł być zastosowany u chorych nie kwalifikujących się do leczenia schematem FCR. Aby oszacować liczbę pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia tym schematem, skorzystano z oszacowań częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia w I linii CLL dokonanych przez ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. W poniższej tabeli przedstawiono uśrednione odpowiedzi ekspertów, natomiast dokładne wyniki ankiety zamieszczono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
|---------------|---------------|---------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |



|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |            |            |

### 3.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53. Zgodnie z publicznie dostępnymi danymi NFZ, w ramach rzeczzonego programu lekowego leczonych jest 492 pacjentów (dane za rok 2019, statystyki NFZ).

### 3.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzą do programu lekowego w danym roku analizy.

### 3.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

| Populacja  |                                | Liczebność populacji |        | Odnosnik     |
|--|--------------------------------|----------------------|--------|--------------|
|  |                                | I rok                | II rok |              |
| Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana       | MCL                            | 593                  | 593    | Rozdz. 3.2.1 |
|  | CLL                            | 3 156                | 3 169  |              |
|  | makroglobulinemia Waldenströma | 435                  | 435    |              |
|  |                                |                      |        |              |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana |                                | 492                  |        | Rozdz. 3.2.3 |
|  |                                |                      |        |              |
|  |                                |                      |        |              |
|  |                                |                      |        |              |

### 3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 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, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Chory nie ponosi kosztów leczenia (w tym kosztu leku i jego podania) zarówno ibrutinibem (wnioskowane finansowanie w ramach programu lekowego z kategorią odpłatności dla pacjenta: bezpłatne), jak i komparatorami (substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii lub w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego<sup>1</sup>; kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne; Obwieszczenie MZ). Spośród terapii stosowanych w ramach II linii leczenia chory ponosi koszt leczenia jedynie w przypadku terapii metyloprednizolonem (finansowany w ramach katalogu A.; pozostałe terapie finansowane w ramach katalogów B. i C.). W związku z powyższym, perspektywę wspólną, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywę NFZ i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2, 70% stanowili chorzy w wieku  $\geq 70$  lat (mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl). Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

---

<sup>1</sup> Chlorambucyl finansowany jest również w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości dopłaty świadczeniobiorcy równej 0 PLN (brak dopłaty chorego).

## 3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2022.

## 3.5 Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach.
- nowy, w którym założono finansowanie preparatu Imbruvica® w leczeniu populacji docelowej w ramach rozszerzenia programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)”.

W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji ibrutinibu w ramach wnioskowanego programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczasowo leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

### 3.5.1 Scenariusz istniejący

**Scenariusz istniejący** leczenia dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” zdefiniowano jako stosowanie bendamustyny + rytuksymabu (BR), chlorambucylu + obinutuzumabu (CHB+OBI) lub chlorambucylu w monoterapii (CHB).

**Scenariusz istniejący** przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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.

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

### 3.5.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania ibrutynibu w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”.

**Scenariusz nowy** przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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.

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[Redacted]

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

[Redacted]

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

### 3.6 Opis modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Z modelu ekonomicznego, przygotowanego przez firmę [Redacted] i dostarczonego przez producenta leku, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., wykorzystano dane, które były niezdykontowane. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem rozszerzeniem programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu efektywności kosztowej (Analiza ekonomiczna).

Model miał na celu porównanie ibrutinibu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem i chlorambucylem wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w słabym stanie zdrowia. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, a także kosztów leczenia działań niepożądanych.

W modelu zastosowano dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego na podstawie badania RESONATE-2 (Burger 2015). Obecna analiza została przygotowana w oparciu o analizę wyników z tego badania dla okresu obserwacji 48 miesięcy (mediana).

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.6.1 Struktura modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

|            |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.6.2 Populacja

Populację docelową w modelu stanowią chorzy starsi, w złym stanie zdrowia (*unfit*), z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Analizowana populacja jest podobna do populacji chorych włączonych badań RESONATE-2. Populacja ta może nie odzwierciedlać w pełni szerokiego zakresu wskazań dla ibrutinibu zgodnego z Charakterystyką Produktu Leczniczego, ale jest zgodna z najlepszymi dowodami naukowymi dla ibrutinibu.

Badanie RESONATE-2 to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane, randomizowane badania kliniczne fazy III prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano zastosowanie ibrutinibu z chlorambucylem. Do badania RESONATE-2 włączono chorych w wieku co najmniej 65 lat z wcześniej nieleczoną, wymagającą leczenia przewlekłą białaczką limfocytową (93%) lub chłoniakiem z małych limfocytów (7%).

Charakterystyka wyjściowa chorych (mediana wieku 73 lata, odsetek mężczyzn 63%) w badaniu zostało oparta na charakterystyce wyjściowej w populacji badania RESONATE-2.

Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniu RESONATE-2

| Charakterystyka pacjentów | RESONATE-2 |
|---------------------------|------------|
| Wiek, lata mediana (SD)   | 73 (5,81)  |
| Wiek $\geq 70$ lat        | 71%        |
| Mężczyźni                 | 63%        |

### 3.6.3 Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji

Wybór leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej zależy od wielu czynników. Leczenie pierwszej linii zależy od cech pacjenta, takich jak: wiek, poziom sprawności, obecność nieprawidłowości genetycznych i chorób współistniejących. Wybór kolejnych terapii zależy od tych samych czynników, a także od czasu trwania PFS u chorego podczas pierwszej linii leczenia. Sekwencja leczenia zależy od praktyki klinicznej i wytycznych dotyczących refundacji lub pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Model został zaprojektowany tak, aby umożliwić określenie sekwencji leczenia dla komparatora.

W II linii leczenia dla każdego z ramion przyjęto wybór lekarza (ang. physician's choice, PC). Wybór lekarza reprezentuje mieszany koszyk wielu terapii i jest uwzględniony jako kolejna opcja leczenia w celu odzwierciedlenia rzeczywistej praktyki klinicznej, w której pacjenci mogą być przypisani do różnych opcji leczenia po pierwszej linii.

Na podstawie doświadczeń rynkowych Wnioskodawcy przyjęto założenie, że w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks (WENE), a 40% inne opcje terapeutyczne. Biorąc pod uwagę niepewność założenia, w ramach analizy wrażliwości przyjęto, że w II linii leczenia w każdym z ramion 50%/40% chorych będzie stosować wenetoklaks, a 50%/60% inne opcje terapeutyczne (wariant 1/wariant 2). Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ wenetoklaks można stosować w monoterapii u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 leczonych wcześniej ibrutinibem oraz w skojarzeniu z rytuksymabem u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53.

W ramach innych opcji terapeutycznych zgodnie z wytycznymi klinicznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020) uwzględniono: ibrutinib, rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP, ang. *high-dose methylprednisolone*), bendamustynę i schemat BR, przy czym należy podać niestosowane wcześniej schematy. Ibrutinib, zgodnie z zapisami programu lekowego, może być stosowany u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 (ok 12% chorych z CLL; *Analiza problemu decyzyjnego*) oraz u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 z przeciwwskazaniami medycznymi do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (10% chorych bez delecji 17p/mutacji TP53; założenie). Odsetki chorych stosujących inne opcje terapeutyczne (poza ibrutinibem) oszacowano przy założeniu takie samego udziału w ramach II linii leczenia.

Tab. 23. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia.

| I linia | I linia      | Odsetek chorych |      |      |
|---------|--------------|-----------------|------|------|
|         |              | BC              | SA1  | SA2  |
| IBR     | wenetoklaks* | 7,20%           | 6,0% | 4,8% |

| I linia | I linia                  | Odsetek chorych          |             |             |
|---------|--------------------------|--------------------------|-------------|-------------|
|         |                          | BC                       | SA1         | SA2         |
|         | wenetoklaks + rytuksymab | 52,80%                   | 44,0%       | 35,2%       |
|         | rytuksymab               | 20,00%                   | 25,0%       | 30,0%       |
|         | HDMP                     | 20,00%                   | 25,0%       | 30,0%       |
|         | <b>SUMA</b>              | <b>100%</b>              | <b>100%</b> | <b>100%</b> |
|         | BR                       | wenetoklaks + rytuksymab | 60,0%       | 50,0%       |
| BR      | ibrutinib**              | 8,3%                     | 10,4%       | 12,5%       |
|         | rytuksymab               | 15,8%                    | 19,8%       | 23,8%       |
|         | HDMP                     | 15,8%                    | 19,8%       | 23,8%       |
|         | <b>SUMA</b>              | <b>100%</b>              | <b>100%</b> | <b>100%</b> |
|         | CHB                      | wenetoklaks + rytuksymab | 60,0%       | 50,0%       |
| CHB     | ibrutinib                | 8,3%                     | 10,4%       | 12,5%       |
|         | rytuksymab               | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | HDMP                     | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | bendamustyna             | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | BR                       | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | <b>SUMA</b>              | <b>100%</b>              | <b>100%</b> | <b>100%</b> |
|         | CHB+OBI                  | wenetoklaks + rytuksymab | 60,0%       | 50,0%       |
| CHB+OBI | ibrutinib                | 8,3%                     | 10,4%       | 12,5%       |
|         | rytuksymab               | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | HDMP                     | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | bendamustyna             | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | BR                       | 7,9%                     | 9,9%        | 11,9%       |
|         | <b>SUMA</b>              | <b>100%</b>              | <b>100%</b> | <b>100%</b> |

BC-analiza podstawowa; SA-analiza wrażliwości; HDMP-wysokie dawki metyloprednizolonu; R-rytuksymab; \*przyjęto, że chorzy z del(17p)/mutTP53 stanowią ok. 12% chorych z CLL (*Analiza problemu decyzyjnego*); \*\*przyjęto, że ibrutinib może być stosowany u chorych z del(17p)/mutTP53 (ok. 12% chorych z CLL; ) oraz u chorych bez del(17p)/mutTP53 z przeciwwskazaniami do stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD20 (ok. 10%; założenie).

W ramieniu CHB i BR uwzględniono możliwość powtórzenia terapii w II linii w przypadku gdy długość odpowiedzi na leczenie wynosi 36 miesięcy na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2020 r. (PTOK 2020).

W ostatniej linii leczenie dla wszystkich ramion jako opcję leczenia przyjęto przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych.

### 3.6.4 Dane kliniczne

Poniżej przedstawiono podsumowanie metod i danych wejściowych zastosowanych do symulacji czasu spędzanego przez chorych w każdym stanie zdrowia opisanym w modelu, co ostatecznie wpływa na koszty oraz lata życia i lata życia skorygowanego o jakość.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe dane kliniczne. Dane dotyczące skuteczności były przypisane osobno dla poszczególnych komparatorów.

Tab. 24. Kluczowe dane kliniczne.

| Stan zdrowia           | Dane wejściowe odpowiednie dla obu wariantów szacowania OS                  | Dane wejściowe dla podejścia bezpośredniego | Dane wejściowe dla podejścia pośredniego |
|------------------------|---|---|--|
| PFS I linii            | PFS dla terapii w I linii   | OS dla terapii I linii                      | zgon podczas terapii I linii             |
| Przeżycie po progresji | odsetek chorych otrzymujących leczenie II linii<br>PFS dla terapii II linii |   | zgon podczas terapii II linii            |
| Ostatnia linia/BSC     | brak  |   | zgon podczas terapii ostatniej linii/BSC |

#### PFS I linii

W obu podejściach szacowania OS, PFS I linii szacuje się poprzez dostosowanie współczynników ryzyka (ang. *hazard ratios*, HR) specyficznych dla danej terapii do krzywej referencyjnej dla podstawowego ryzyka progresji, w oparciu o dane z krzywej Kaplana-Meiera dla PFS w I linii. Oprócz podejścia opartego na współczynnikach HR dla konkretnego leczenia, model oferuje również opcje bezpośredniej prognozy PFS dla ibrutinibu.

#### Podejście bezpośrednie

W tym podejściu OS szacowany jest podobnie jak PFS w I linii. Krzywa odniesienia OS może być oparta na chlorambucylu lub ibrutinibie.

#### Podejście pośrednie

W tym podejściu OS szacuje się poprzez zsumowanie śmiertelności w czasie leczenia I linii, II linii oraz ostatniej linii lub BSC. Czas trwania PFS ma bezpośredni wpływ na OS, a więc również na koszty leków, lata życia i lata życia skorygowane o jakość.

### 3.6.5 Skuteczność kliniczna

Wyniki kliniczne, w tym PFS i OS, oceniono na podstawie danych z badania klinicznego RESONATE-2. Dane wykorzystane w analizie odpowiadały danym z badania dla mediany okresu obserwacji 48 mies.

Celem było dopasowanie rozkładów parametrycznych dla krzywych PFS i OS z badania RESONATE-2 (I linia) oraz krzywej PFS z badania RESONATE (II linia) w celu ekstrapolacji wyników zdrowotnych poza okres badania. Wyniki kliniczne dopasowano do sześciu rozkładów parametrycznych: Weibulla, Gompertza, wykładniczy, uogólniony gamma, log-

logistyczny i log-normalny. Zbadano kryterium informacyjne Akaika (ang. *Akaike's Information Criterion*, AIC), Bayesowskie kryterium informacyjne (ang. *Bayes Information Criterion*, BIC) oraz przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania krzywej względem krzywej Kaplana-Meiera w odpowiednim horyzoncie.

### 3.6.5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w I linii

Populacja analizowana pod kątem PFS w badaniu RESONATE-2 obejmowała populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*).

W celu oszacowania PFS w I linii ustalono referencyjne ryzyko progresji, a następnie na podstawie parametrów HR oszacowano ryzyko progresji dla pozostałych terapii.

#### Ibrutynib

Jako krzywą referencyjną uwzględniono PFS u chorych leczonych ibrutynibem w I linii na podstawie badania RESONATE-2 (okres obserwacji 48 mies.). Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu ibrutynibu (I linia) w badaniu RESONATE-2 z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

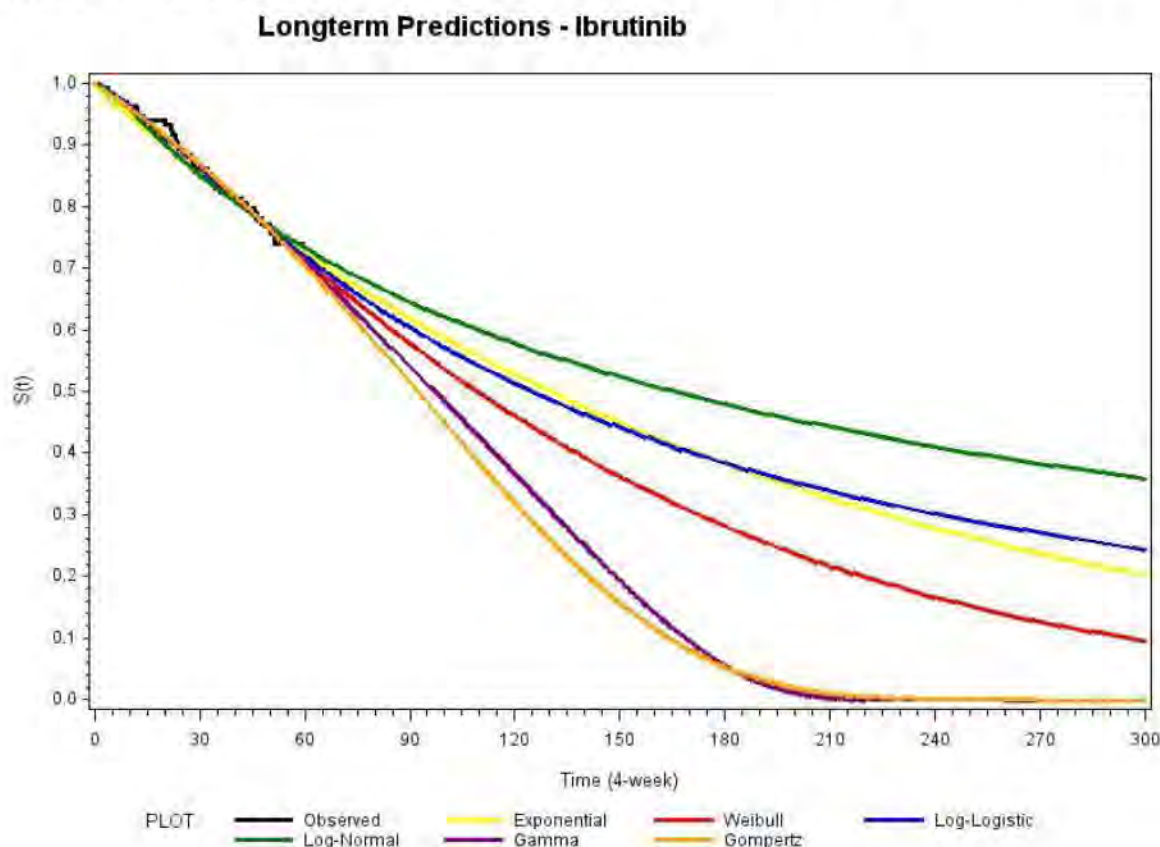
Tab. 25. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutynibu w I linii.

| Rozkład parametryczny | AIC     | BIC     |
|-----------------------|---------|---------|
| Weibulla              | 389,661 | 395,396 |
| Wykładniczy           | 388,737 | 391,620 |
| Log-normalny          | 392,042 | 397,777 |
| Log-logistyczny       | 389,899 | 395,634 |
| Uogólniony gamma      | 391,633 | 400,189 |
| Gompertza             | 389,516 | 395,251 |

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Wszystkie analizowane schematy były dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera (patrz poniższy wykres). Najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uzyskano dla rozkładu Weibulla i rozkładu wykładniczego. Pomimo klinicznej wiarygodności, projekcja dla rozkładu Weibulla była niższa niż dla rozkładu wykładniczego (wyższe wartości AIC i BIC).

Tab. 26. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutinibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.



W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy, a rozkład Weibulla uwzględniono jako jeden z wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

### Chlorambucyl

Wyniki PFS dla chlorambucylu w I linii, analogicznie jak dla ibrutinibu, oszacowano na podstawie badania klinicznego. Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu chlorambucylu (I linia) w badaniu RESONATE-2 z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 27. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla chlorambucylu w I linii leczenia.

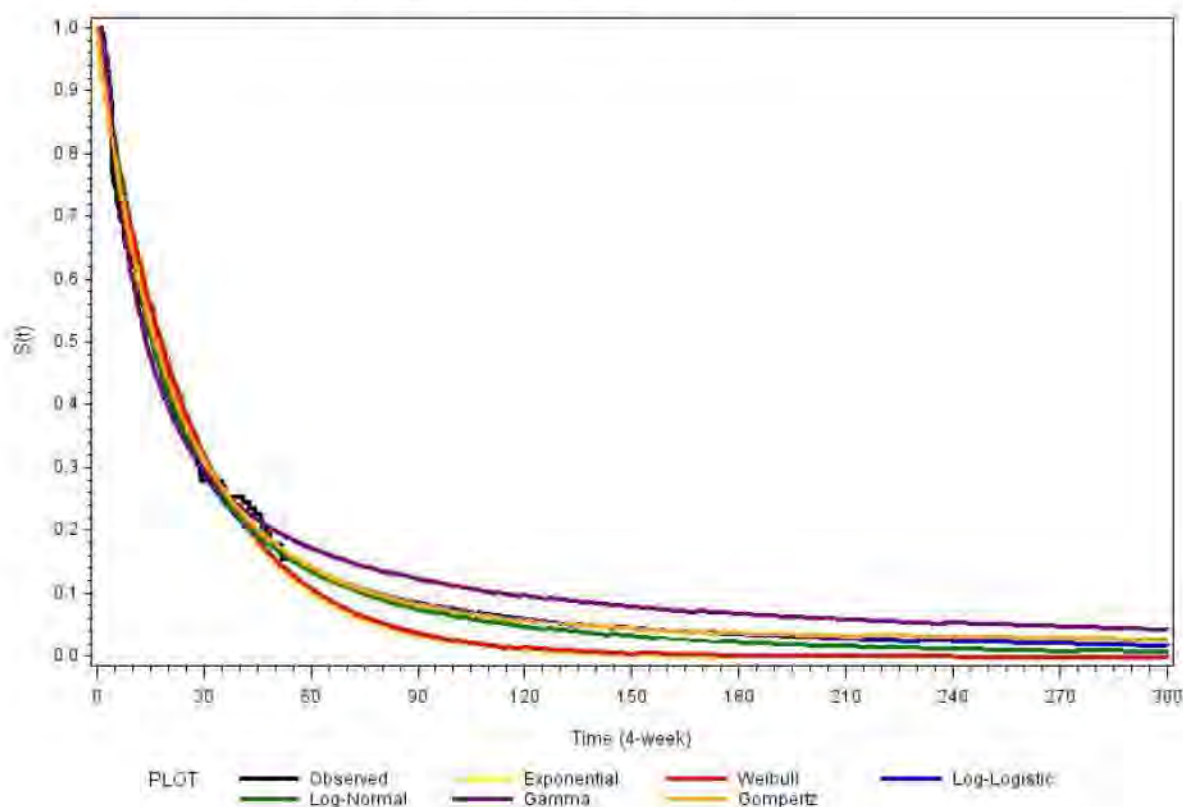
| Rozkład parametryczny | AIC     | BIC     |
|-----------------------|---------|---------|
| Weibull               | 867,579 | 873,268 |
| Log-normalny          | 852,975 | 858,664 |
| Wykładniczy           | 865,639 | 868,499 |
| Log-logistyczny       | 858,961 | 864,650 |
| Uogólniony gamma      | 850,491 | 858,976 |
| Gompertza             | 864,963 | 870,652 |

Na ciemnozielono i jasnozielono zaznaczono odpowiednio pierwsze i drugie najlepiej pasujące rozkłady zgodnie z kryteriami AIC i BIC. Na żółto zaznaczono rozkład z większą wiarygodność kliniczną w porównaniu do pozostałych (spójność z rozkładem dla ibrutynibu).

Wszystkie analizowane schematy były dopasowane do krzywej Kaplana-Meiera (patrz poniższy wykres). Najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uzyskano dla rozkładu log-normalnego i rozkładu uogólnionego gamma. Projekcja dla rozkładu uogólnionego gamma jest mniej prawdopodobna klinicznie i nie pokrywa się z projekcją dla ibrutynibu. W związku z tym w celu zachowania spójności pomiędzy ramionami nie uwzględniono ekstrapolacji PFS dla chlorambucylu za pomocą rozkładu uogólnionego gamma. Pomimo stosunkowo wysokich wartości kryteriów AIC i BIC w celu spójności z ibrutynibem w modelu uwzględniono rozkład wykładniczy

Tab. 28. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla chlorambucylu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.

#### Longterm Predictions - Chlorambucil



W analizie podstawowej wybrano rozkład wykładniczy ze względu na większą wiarygodność kliniczną (spójność z rozkładem dla ibrutynibu) w porównaniu z rozkładem uogólnionym gamma. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkład log-normalny ze względu na wysokie dopasowanie oraz kliniczną wiarygodność.

W celu oszacowania PFS dla schematu BR wykorzystano wyniki badania Alliance. Badanie Alliance to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane badania kliniczne fazy III prowadzone metodą otwartej próby, w którym porównano zastosowanie ibrutynibu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem. Do badania Alliance włączono



pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z wcześniej nieleczoną przewlektą białaczką limfocytową kwalifikujących się do leczenia.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Parametry HR dla PFS dla porównania IBR vs BR oraz IBR vs CHB+OBI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Parametry HR dla PFS uwzględnione w modelu ekonomicznym.

| Porównanie          | PFS HR [95%CI]    | Źródło  |
|---------------------|-------------------|---|
| BR vs IBR           | 2,56 [1,72; 3,85] | Alliance (Woyach 2018)                            |
|                     |                   |   |
| CHB+OBI vs IBR (SA) | 1,43 [0,88; 2,50] | porównanie pośrednie ( <i>Analiza kliniczna</i> ) |

BC - analiza podstawowa; SA - analiza wrażliwości.

### 3.6.5.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS) w II linii

Założono, że wszyscy chorzy żyjący po I linii leczenia otrzymują leczenie II linii. PFS w II linii wpływa tylko na koszt leczenia w przypadku przyjęcia podejścia opartego na bezpośredniej projekcji danych z badań klinicznych lub na koszt leczenia i przeżycie całkowite w przypadku przyjęcia podejścia opartego pośredniej projekcji OS w oparciu o sekwencję leczenia.

Jako krzywą referencyjną uwzględniono PFS u chorych leczonych ibrutinibem w II linii badania RESONATE (okres obserwacji 16 miesięcy). Do badania włączono pacjentów leczonych w III linii, ponieważ liczebność populacji II linii badania RESONATE była zbyt mała (n=35), aby zapewnić wiarygodną prognozę długoterminową. Jest to preferowana krzywa referencyjna ze względu na spójność z modelem ekonomicznym dla odpornej lub nawrotowej CLL.

Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia wolnego od progresji w ramieniu ibrutinibu w badaniu RESONATE z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

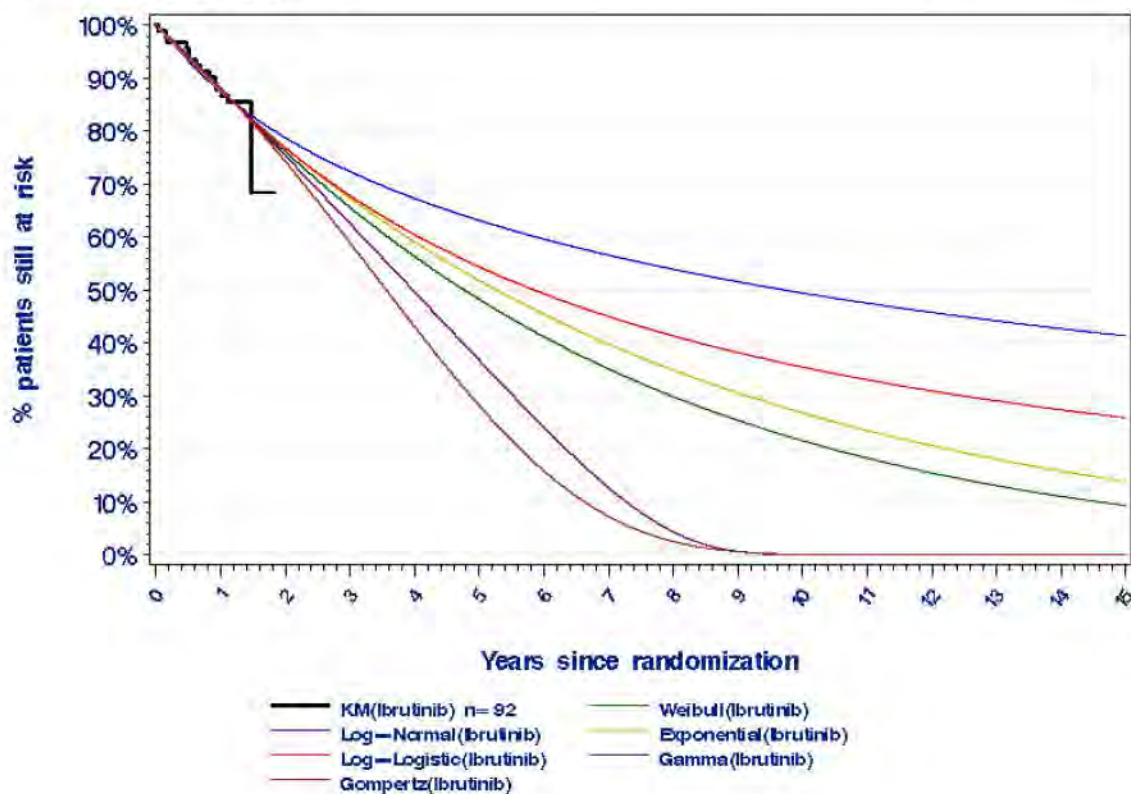
Tab. 30. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutinibu w II linii.

| Rozkład parametryczny | AIC     | BIC     |
|-----------------------|---------|---------|
| Weibull               | 109,209 | 114,253 |
| Log-normalny          | 110,04  | 115,083 |
| Wykładniczy           | 107,281 | 109,803 |
| Log-logistyczny       | 109,300 | 114,343 |
| Gamma                 | 111,138 | 118,703 |
| Gompertza             | 160,164 | 167,73  |

Na zielono zaznaczono najlepiej pasujący rozkład zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC uwzględniono dopasowanie wykładnicze.

Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutinibu w II linii leczenia w badaniu RESONATE.



W celu oszacowania PFS dla komparatorów wykorzystano dane dotyczące parametrów HR (patrz poniższa tabela). W oszacowaniu parametrów HR dla wyboru lekarza uwzględniono odsetki chorych stosujących poszczególne terapie (patrz rozdz. 3.6.3).

Tab. 31. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL.

| Terapia w I linii                                     | Terapia w II linii, komparator | Komparator vs IBR, HR*, średnia | Źródło               |
|---|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>II linia u chorych z wczesną progresją choroby</b> |                                |                                 |                      |
| IBR   | wybór lekarza (PC)             | 6,40                            | oszacowania w modelu |
| CHB   | wybór lekarza (PC)             | 4,25                            | oszacowania w modelu |
| BR  | wybór lekarza (PC)             | 4,40                            | oszacowania w modelu |
| CHB+OBI   | wybór lekarza (PC)             | 5,37                            | oszacowania w modelu |
| <b>II linia u chorych z późną progresją choroby</b>   |                                |                                 |                      |
| IBR   | wybór lekarza (PC)             | 6,40                            | oszacowania w modelu |
| CHB   | CHB                            | 16,67                           | oszacowania w modelu |
| BR  | BR                             | 10,58                           | oszacowania w modelu |

| Terapia w I linii | Terapia w II linii, komparator | Komparator vs IBR, HR*, średnia | Źródło               |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| CHB+OBI           | wybór lekarza (PC)             | 5,37                            | oszacowania w modelu |

Terapie stosowane w II linii w ramach wyboru lekarza (PC) wraz z odsetkami przedstawiono w rozdz. 3.6.3; \*w tabeli przedstawiono parametry HR dla odsetków chorych stosujących poszczególne terapie w ramach wyboru lekarza dla analizy podstawowej.

### 3.6.5.3 Przeżycie całkowite (OS)

Kliniczne dane wejściowe w modelu w zakresie przeżycia całkowitego (OS) zależą od przyjętego wariantu szacowania OS.

#### Podejście oparte na pośredniej projekcji OS w oparciu o sekwencję leczenia (analiza podstawowa)

W podejściu opartym o pośrednią projekcję w oparciu o sekwencję leczenia, OS szacuje się przez zsumowanie śmiertelności w każdym stanie (I linia, II linia i ostatnia linia/BSC). W związku z tym, dane wejściowe dotyczące śmiertelności w tym podejściu obejmują zgon w I linii, zgon w II linii oraz zgon w ostatniej linii leczenia/BSC.

#### Zgon w I linii

Referencyjne ryzyko zgonu podczas terapii I linii oparte jest na ramieniu chlorambucylu badaniu RESONATE-2. Wykorzystanie danych dla innych terapii jako ryzyka odniesienia nie było możliwe ze względu na niewielką liczbę zgonów w grupie chorych leczonych ibrutinibem w badaniu RESONATE-2 oraz brak informacji dla innych terapii. Ryzyko zgonu w grupie CHB na poziomie 4,4% oszacowano na podstawie całkowitej liczby dni obserwacji (61 348 dni) i liczby zgonów (9). Ryzyko zgonu w I linii dla pozostałych terapii oszacowano na podstawie parametrów HR (przyjęto takie same jak dla parametry HR dla OS).

Tab. 32. Parametry HR dla ryzyka zgonu w I linii.

| Porównanie     | HR [95%CI:]       | Źródło               |
|----------------|-------------------|----------------------|
| IBR vs CHB     | 0,37 [0,19; 0,72] | RESONATE-2           |
| BR vs CHB      | 0,88 [0,42; 1,85] | metaanaliza sieciowa |
| CHB+OBI vs CHB | 0,68 [0,49; 0,94] | metaanaliza sieciowa |

#### Zgon w II linii

Podejście oszacowania zgonu w II linii jest analogicznego do podejście oszacowania zgonu w I linii. Jako odniesienie przyjęto roczne ryzyko zgonu (4,6%) w grupie chorych leczonych ibrutinibem w II i III linii w badaniu RESONATE, które oszacowano na podstawie całkowitej liczby dni obserwacji (38 978 dni) i liczby zgonów (5). Ryzyko zgonu w II linii dla pozostałych terapii oszacowane na podstawie parametrów HR (przyjęto takie same jak dla parametry HR dla OS; analogicznie jak w szacowanie ryzyka zgonu w I linii). W oszacowaniu parametrów HR dla wyboru lekarza uwzględniono odsetki chorych stosujących poszczególne terapie (patrz rozdz. 3.6.3).

Tab. 33. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL.

| Terapia w I linii                                     | Terapia w II linii, komparator | Komparator vs IBR, HR*, średnia | Źródło               |
|---|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>II linia u chorych z wczesną progresją choroby</b> |                                |                                 |                      |
| IBR   | wybór lekarza (PC)             | 2,44                            | oszacowania w modelu |
| CHB   | wybór lekarza (PC)             | 1,99                            | oszacowania w modelu |
| BR  | wybór lekarza (PC)             | 1,99                            | oszacowania w modelu |
| CHB+OBI   | wybór lekarza (PC)             | 2,22                            | oszacowania w modelu |
| <b>II linia u chorych z późną progresją choroby</b>   |                                |                                 |                      |
| IBR   | wybór lekarza (PC)             | 2,44                            | oszacowania w modelu |
| CHB   | CHB                            | 4,00                            | oszacowania w modelu |
| BR  | BR                             | 1,94                            | oszacowania w modelu |
| CHB+OBI   | wybór lekarza (PC)             | 2,22                            | oszacowania w modelu |

Terapie stosowane w II linii w ramach wyboru lekarza (PC) wraz z odsetkami przedstawiono w rozdz. 3.6.3.; \*w tabeli przedstawiono parametry HR dla odsetków chorych stosujących poszczególne terapie w ramach wyboru lekarza dla analizy podstawowej.

#### Leczenie ostatniej linii

W ostatniej linii leczenia chorzy nadal będą otrzymywać leczenie. Nie ma jednak klinicznych danych dotyczących skuteczności leczenia w IV linii lub poza nią. Biorąc pod uwagę niepewność danych założono, że leczenie nie będzie miało żadnego wpływu na przeżycie - wpłynie jedynie na koszty i jakość życia. Stałe roczne ryzyko zgonu (23%), takie same dla wszystkich ramion, przyjęto na podstawie ryzyka zgonu po progresji w grupie ofatumumabu z badania RESONATE (subpopulacja chorych leczonych w II i III linii).

#### Podejście oparte na bezpośredniej projekcji danych z badań klinicznych (analiza wrażliwości)

W przypadku podejścia opartego na bezpośredniej projekcji danych OS z badań klinicznych ustalono referencyjne ryzyko zgonu, a następnie na podstawie parametrów HR oszacowano ryzyko zgonu dla pozostałych terapii.

Jako krzywą referencyjną uwzględniono OS u chorych leczonych ibrutinibem w I linii na podstawie badania RESONATE-2 (okres obserwacji 48 mies.). Wyniki parametrycznego dopasowania do krzywej Kaplana Meiera dla przeżycia całkowitego w ramieniu ibrutinibu (I linia) w badaniu RESONATE-2 z wykorzystaniem sześciu rozkładów parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 34. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS dla ibrutinibu w I linii.

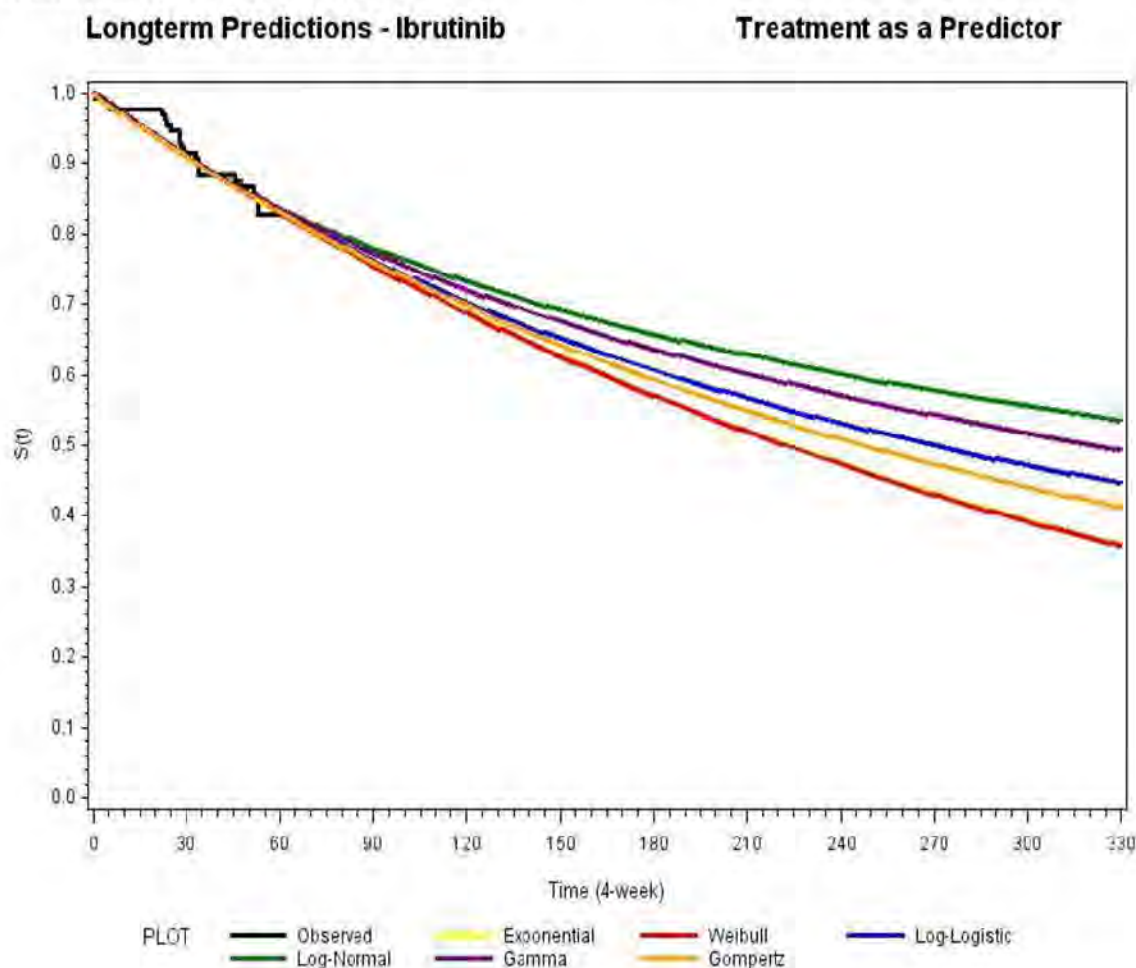
| Rozkład parametryczny | AIC            | BIC            |
|-----------------------|----------------|----------------|
| Weibull               | 650,184        | 660,877        |
| Log-normalny          | 649,563        | 660,257        |
| Wykładniczy           | <b>648,139</b> | <b>655,283</b> |
| Log-logistyczny       | 649,672        | 660,365        |
| Gamma                 | 651,405        | 665,632        |

| Rozkład parametryczny | AIC    | BIC     |
|-----------------------|--------|---------|
| Gompertza             | 650,17 | 660,864 |

Na ciemnozielono zaznaczono odpowiednio najlepiej pasujący rozkład zgodnie z kryteriami AIC i BIC.

Ze względu na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryteriami AIC i BIC, w modelu uwzględniono dopasowanie wykładnicze.

Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego dla ibrutinibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2.



Oszacowanie OS dla schematu BR na podstawie badania Alliance nie było możliwe ze względu na brak odpowiednich wyników (parametru HR dla porównaniu IBR vs BR) w badaniu. [REDACTED]

W oszacowaniu OS dla schematu CHB+OBI wykorzystano wyniki porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Parametry HR dla OS dla porównania IBR vs BR oraz IBR vs CHB+OBI przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Parametry HR dla OS uwzględnione w modelu ekonomicznym.

| Porównanie     | OS, HR [95%CI]    | Źródło                                   |
|----------------|-------------------|--|
| ██████████     | ██████████        | ██████████                               |
| ██████████     | ██████████        | ██████████                               |
| CHB+OBI vs IBR | 1,52 [0,81; 2,78] | porównanie pośrednie (Analiza kliniczna) |

BC - analiza podstawowa; SA - analiza wrażliwości.

### 3.6.5.4 Kluczowe założenia kliniczne

#### Podejście oparte pośredniej projekcji OS w oparciu o sekwencję leczenia

- PFS jest szacowane poprzez zastosowanie parametrów HR w odniesieniu do krzywych referencyjnych. Przyjęto następujące założenia:
  - proporcjonalność hazardu (ang. *proportional hazards*), tj. brak zmian względnej skuteczności między dwoma ramionami leczenia wraz z upływem czasu;
  - względna skuteczność w zakresie PFS wykracza poza okres obserwacji w badaniu.
- Przerwanie leczenia ibrutinibem jest takie samo jak PFS poza okresem obserwacji badania RESONATE-2.
- Ocena skuteczności w odniesieniu do śmiertelności podczas I linii jest taka sama jak porównawcza ocena skuteczności dla OS na podstawie metaanalizy terapii I linii.
- Śmiertelność podczas ostatniej linii jest taka sama we wszystkich ramionach niezależnie od kolejnych linii leczenia choroby odpornej/nawrotowej.
- Względna skuteczność leczenia drugiej linii jest taka sama jak względna skuteczność w odpornej/nawrotowej CLL na podstawie badania RESONATE.

#### Podejście oparte na bezpośredniej projekcji danych z badań klinicznych

- Leczenie w I linii determinuje OS i obejmuje efekty kolejnych terapii. Żadne dodatkowe korzyści w zakresie OS dla późniejszego leczenia nie są rozważane.
- PFS i OS jest szacowane poprzez zastosowanie parametrów HR w odniesieniu do krzywych referencyjnych. Przyjęto następujące założenia:
  - proporcjonalność hazardu (ang. *proportional hazards*), tj. brak zmian względnej skuteczności między dwoma ramionami leczenia wraz z upływem czasu;
  - względna skuteczność ibrutinibu w zakresie PFS i OS utrzymuje się w dłuższej perspektywie (dla PFS poza obserwowanym okresem w badaniu i dla OS dla całego horyzontu czasowego).
- Zakłada się, że przerwanie leczenia ibrutinibem jest takie samo jak PFS poza okresem obserwacji badania RESONATE-2.

### 3.6.6 Tablice trwania życia

W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2019) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Tablice trwania życia przedstawiające prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz Analiza ekonomiczna).

### 3.6.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane wpływają zarówno na koszty, jak i jakość życia chorych poddawanych leczeniu. Lista zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 została sporządzona na podstawie opublikowanych badań klinicznych dla każdej z porównywanych terapii. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone w badaniach klinicznych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion (patrz poniższa tabela). Uznano, że jest to odpowiednie podejście pozwalające na uwzględnienie zdarzeń niepożądanych, które mogłyby mieć wpływ na chorego w warunkach rzeczywistych, w których zdarzenia niepożądane są monitorowane w mniej rygorystyczny sposób niż w przypadku badań klinicznych. Dodatkowo uwzględniono nadciśnienie i migotanie przedsionków (nawet jeśli nie spełniały powyższych kryteriów). Zostały one uwzględnione zgodnie z zaleceniami ekspertów z dziedziny ekonomii zdrowia, którzy zwrócili uwagę, że stosowanie ibrutynibu związane jest z występowaniem tego typu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane, które nie zostały zgłoszone, do celów obliczeniowych przyjęto jako 0%, co jest podejściem konserwatywnym.

Tab. 36. Odsetki chorych, u których występowały zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia pierwszej linii.

| Zdarzenie niepożądane            | ■ | ■ | BR           | CHB+OBI     |
|----------------------------------|---|---|--------------|-------------|
| Reakcje związane z podaniem leku | ■ | ■ | NR           | 7,8%        |
| Neutropenia/<br>granulocytopenia | ■ | ■ | 32,0%        | 46,1%       |
| Anemia                           | ■ | ■ | NR           | 7,8%        |
| Trombocytopenia                  | ■ | ■ | NR           | 10,6%       |
| Leukopenia                       | ■ | ■ | 19,0%        | 2,6%        |
| Infekcja*                        | ■ | ■ | NR           | 9,6%        |
| Limfopenia                       | ■ | ■ | 9,0%         | NR          |
| Zmęczenie                        | ■ | ■ | NR           | 1,7%        |
| Nadciśnienie tętnicze            | ■ | ■ | NR           | 3,5%        |
| Migotanie przedsionków**         | ■ | ■ | NR           | 0,0%        |
| Źródło                           | ■ | ■ | LeBlond 2012 | Moreno 2019 |

NR-nie zgłaszano (model zakłada, że niezgłaszane zdarzenia niepożądane występują u 0% chorych); \*obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc; \*\*migotanie przedsionków nie osiąga progu 5%; jest to zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu dla ibrutynibu, które zostało uwzględniono zgodnie z zaleceniami ekspertów.

## 3.7 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2, 70% stanowili chorzy w wieku  $\geq 70$  lat (mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl). Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
  - [REDACTED]
  - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za październik 2021 r.; Komunikat - średni koszt) lub z Obwieszczenia MZ. Koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na podstawie Komunikatu o refundacji aptecznej za okres styczeń-listopad 2020 (Zdrowe dane) i Obwieszczenia MZ.
- koszty procedur medycznych:
  - chemioterapia - Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r.;
  - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 4/20201/DSOZ z dnia 05 stycznia 2021 r.;
  - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ z dnia 28 lutego 2020 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

### 3.7.1 Dawkowanie

#### Ibrutinib

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu RESONATE-2, tj. 420 mg ibrutinibu dziennie w 28-dniowych cyklach. Zgodnie z Charakterystyką Produktu



Leczniczego (ChPL Imbruvica) przyjęto, że leczenie ibrutinibem będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.

### **Chlorambucyl**

Analogicznie jak dla ibrutinibu, dawkowanie chlorambucylu przyjęto na podstawie badania RESONATE-2. Chlorambucyl podawano przez 12 28-dniowych cykli w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego cyklu.

### **Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR)**

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu Alliance: bendamustyna w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dzień poprzedzający 1. dzień 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

### **Chlorambucyl w połączeniu z rytuksymabem (CHB+OBI)**

Dawkowanie chlorambucylu w połączeniu z rytuksymabem (CHB+OBI) przyjęto na podstawie badania CLL11: chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i obinutuzumab w dawce 1000 mg w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu cyklu (cykle 2-6).

### **Schematy stosowane w kolejnych liniach**

W ramach II linii leczenia uwzględniono: wenetoklaks w monoterapii, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutinib, bendamustynę, schemat BR, rytuksymab i wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP). (patrz rozdz. 3.6.3).

Dawkowanie dla ibrutinibu, bendamustyny i schematu BR podawanych w II linii przyjęto analogicznie jak w I linii (patrz wyżej).

Dawkowanie wenetoklaksu (zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu) przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Venclyxto ChPL):

- w monoterapii: dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni, dawkę należy zwiększać stopniowo przez okres 5 tygodni (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg); po 5 tygodniach stopniowego zwiększania dawki 400 mg raz na dobę do progresji choroby;
- w skojarzeniu: dawkowanie wenetoklaksu analogicznie jak w monoterapii; rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6); podawanie rytuksymabu należy rozpocząć po zakończeniu stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu; wenetoklaks jest przyjmowany przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia 1. cyklu stosowania rytuksymabu.

Dawkowanie dla rytuksymabu przyjęto na podstawie badania Furman 2014: 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w momencie rozpoczęcia leczenia i 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała co 2 tygodnie (4 podania), a następnie co 4 tygodnie (3 podania); łącznie 8 podań rytuksymabu.

Dawkowanie dla metyloprednizolonu (HDMP) przyjęto na podstawie publikacji Pileckyte 2011: 1g/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dziennie od 1. do 5. dnia każdego 3-tygodniowego cyklu.

### **Intensywność dawki**

Zgodnie z danymi z badania RESONATE-2, nie wszyscy pacjenci otrzymali pełne dawki ibrutinibu i chlorambucylu. Średnia względna intensywność dawki wynosiła 94,8% dla ibrutinibu i 95,6% dla chlorambucylu. W przypadku schematu CHB+OBI względną intensywność dawki przyjęto na poziomie 95,8% dla chlorambucylu i 93,8% dla obinutuzumabu na podstawie danych z badania ILLUMINATE (*Clinical Study Report*). Dla pozostałym schematów założono względną intensywność dawki taką samą jak dla chlorambucylu.

W analizie wrażliwości uwzględniono intensywność dawki zarówno dla interwencji, jak i komparatorów na poziomie 100%.

### **Powierzchnia/masa ciała**

Dla substancji czynnych podawanych dożylnie (tj. bendamustyna i rytuksymab) do obliczeń przyjęto powierzchnię ciała na poziomie 1,86 m<sup>2</sup> (na podstawie badania RESONATE-2) oraz masę ciała na poziomie 77,9 kg (na podstawie Analizy Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r.; AWA Venclyxto 2020).

W analizie wrażliwości przyjęto wartość powierzchni ciała i masy ciała odchyłono o  $\pm 20\%$ .

## **3.7.2 Koszty zakupu leków**

Koszt zakupu ibrutinibu oszacowano na [REDAKTOWANO], chlorambucylu - 4,49 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, bendamustyny - 2,29 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, rytuksymabu - 4,17 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, obinutuzumabu - 12,08 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, wenetoklaksu - 2,21 PLN/mg w perspektywie NFZ i wspólnej, a metyloprednizolonu - 0,19 PLN/mg w perspektywie NFZ i 0,37 PLN/mg w perspektywie wspólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt na cykl. Dawkowanie przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych dla interwencji i komparatorów (patrz rozdz. 3.7.1).

Tab. 37. Koszty leków.

| Substancja czynna/schemat | Cykl (28-dniowy)                 | Liczba podań w cyklu | Koszt/cykl leczenia |                     |
|---------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
|                           |                                  |                      | Perspektywa NFZ     | Perspektywa wspólna |
| IBR                       | od 1. cyklu do progresji choroby | 28                   | [REDAKTOWANO]       | [REDAKTOWANO]       |
| CHB                       | 12 cykli                         | 2                    | 334,38              | 334,38              |
| BR                        | cykl 1                           | B: 2; R: 1           | 3 513,56            | 3 513,56            |
|                           | cykle 2-6                        |                      | 4 440,42            | 4 440,42            |
| CHB+OBI                   | cykl 1                           | CHB: 2; OBI: 3       | 34 328,20           | 34 328,20           |
|                           | cykle 2-6                        | CHB: 2; OBI: 1       | 11 666,12           | 11 666,12           |
| WENE                      | cykl 1                           | 28                   | 5 472,05            | 5 472,05            |
|                           | od 2. cyklu do progresji choroby |                      | 23 662,91           | 23 662,91           |

|        |           |               |           |           |
|--------|-----------|---------------|-----------|-----------|
| WENE+R | cykl 1    | WENE: 28      | 5 723,90  | 5 723,90  |
|        | cykl 2    | WENE: 28; R=1 | 27 660,58 | 27 660,58 |
|        | cykl 3-7  | WENE: 28; R=1 | 28 630,10 | 28 630,10 |
|        | cykl 8-28 | WENE: 28      | 24 752,00 | 24 752,00 |
| B      | 6 cykli   | 2             | 851,88    | 851,88    |
| R      | cykl 1    | 3             | 10 664,78 | 10 664,78 |
|        | cykl 2    | 2             | 7 756,20  | 7 756,20  |
|        | cykle 3-5 | 1             | 3 878,10  | 3 878,10  |
| HDMP   | cykl 1    | 10            | 3 534,00  | 6 882,0   |
|        | cykl 2-3  | 5             | 1 767,00  | 3 441,00  |
|        | cykl 4    | 10            | 3 534,00  | 6 882,00  |

WENE-wenetoklaks; R-rytuksymab; B-bendamustyna.

### 3.7.3 Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano przy następujących założeniach:

- leki podawane doustnie (w tym ibrutinib) nie generują dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (AWA Venclyxto 2020).

Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 28 grudnia 2020 r.

Tab. 38. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL).

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia  | Wartość punktowa | Koszt, PLN |
|-----------------|--|------------------|------------|
| 5.08.05.0000175 | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków | 389,92           | 389,92     |

Biorąc pod uwagę drogę podania analizowanej interwencji i komparatorów, w poniższej tabeli przedstawiono koszty podania dla schematu BR i schematy CHB+OBI.

Tab. 39. Koszty podania leków.

| Schemat             | Liczba podań w cyklu | Koszt podania z obu perspektyw, PLN/cykl |
|---------------------|----------------------|--|
| BR (cykl 1)         | 3                    | 1 170                                    |
| BR (cykle 2-6)      | 2                    | 780                                      |
| CHB+OBI (cykl 1)    | 3                    | 1 170                                    |
| CHB+OBI (cykle 2-6) | 1                    | 390                                      |

Dla schematu BR w przypadku podania dwóch substancji czynnych podawanych dożylnie jednego dnia uwzględniono jeden koszt podania.

### 3.7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych terapii oszacowano przy następujących założeniach:

- koszt diagnostyki i monitorowania dla ibrutinibu i schematu CHB+OBI (w ramach programów lekowych) w I linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla wenetoklaksu (w monoterapii i w skojarzeniu; w ramach programu lekowego) w II linii przyjęto jako średni koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w 1 roku terapii oraz w 2 i kolejnych latach terapii;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla ibrutinibu (w ramach programu lekowego) w II linii przyjęto jako koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową;
- w przypadku schematów i substancji czynnych stosowanych w ramach chemioterapii zarówno w I, jak i w II linii (BR, CHB, B, R, HDMP) koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj.

Powyższe założenia przyjęto na podstawie Analizy Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020).

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL z dnia 11 lutego 2021 r. oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL z dnia 31 grudnia 2019 r.

Tab. 40. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL).

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia   | Wartość punktowa | Koszt roczny, PLN | Koszt, PLN/cykl |
|-----------------|---|------------------|-------------------|-----------------|
| 5.08.08.0000087 | Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem  | 2 207            | 2 207,00          | 169,19          |
| 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            | 3 242,00          | 248,53          |
| 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            | 1 090,00          | 83,56           |
| 5.08.08.0000101 | Diagnostyka w programie ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową  | 2 598            | 2 598,00          | 199,16          |
| 5.08.05.0000008 | Okresowa ocena skuteczności   | 270,4            | 1 622,40**        | 124,37          |

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Wartość punktowa | Koszt roczny, PLN | Koszt, PLN/cykl |
|-----------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------|
|                 | chemioterapii*    |                  |                   |                 |

\*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; zgodnie z AWA Venclyxto 2020 przyjęto rozliczenie co 2 miesiące (6 razy w roku).

Nie uwzględniono dodatkowo żadnych kosztów związanych z progresją choroby lub zmianą leczenia. Przyjęto, że badania przed rozpoczęciem danej terapii wykonywane są w ramach programu lekowego lub w ramach okresowej oceny skuteczności chemioterapii (w zależności od terapii).

### 3.7.5 Koszt ostatniej linii leczenia

W ostatniej linii leczenia przyjęto koszt allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego jako średni koszt hospitalizacji rozliczany w ramach dwóch grup JGP: S22 i S23: przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w układzie zgodności tkankowej (HLA), przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (średnia ważona liczbą hospitalizacji w tych grupach; patrz poniższa tabela).

Tab. 41. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia  | Wartość punktowa | Liczba hospitalizacji |
|-----------------|--|------------------|-----------------------|
| 5.51.01.0016022 | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA | 131 068          | 154                   |
| 5.51.01.001602  | Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego          | 262 079          | 380                   |

HLA - układ zgodności tkankowej

Koszt allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego w ramach ostatniej linii leczenia oszacowano na poziomie 224 296,80 PLN.

### 3.7.6 Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w czterech analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2020 (patrz poniższa tabela).

Tab. 42. Koszt opieki terminalnej.

| Kategoria                | Koszt, PLN/cykl |                           | Źródło              |
|--------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------|
|                          | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ + pacjent |                     |
| Koszt opieki terminalnej | 6 077,43        | 6 077,43                  | AWA Venclyxto 2020  |
|                          | 6 035,97        | 6 035,97                  | CEA Venclyxto 2019  |
|                          | 6 035,97        | 6 035,97                  | CEA Venclyxto 2019b |
|                          | 4 176,84        | 4 176,84                  | AWA Imbruvica 2019  |

|          |          |         |
|----------|----------|---------|
| 5 581,55 | 5 581,55 | średnia |
|----------|----------|---------|

### 3.7.7 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone w badaniach klinicznych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion (interwencja i komparator). Dodatkowo uwzględniono nadciśnienie i migotanie przedsionków (nawet jeśli nie spełniały powyższych kryteriów). Przyjęte w analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 3.6.7.

#### Reakcja związana z podaniem

Dla reakcji związanej z podaniem leku przyjęto, że ewentualne leczenie zdarzenia odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku i nie są naliczane dodatkowe koszty. Biorąc pod uwagę większą częstość występowania reakcji związanej z podaniem leku w grupie komparatora (CHB+OBI; patrz rozdz. 3.6.7.) niż w grupie ibrutinibu, jest to założenie konserwatywne analizy.

#### Neutopenia/granulocytopenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi, tj. neutropenia/granulocytopenia, anemia, trombocytopenia, leukopenia i limfopenia przyjęto, że leczenie będzie wymagać dodatkowej hospitalizacji. Koszt tych zdarzeń niepożądanych przyjęto jako średni koszt hospitalizacji rozliczanych w ramach trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji w tych grupach) zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020).

Tab. 43. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia   | Wartość punktowa | Koszt, PLN |
|-----------------|---|------------------|------------|
| 5.51.01.0016005 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni | 11 904           | 11 904     |
| 5.51.01.0016006 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia | 22 640           | 22 640     |
| 5.51.01.0016007 | Zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni  | 16 032           | 16 032     |

#### Infekcja

Zgodnie z danymi przedstawionymi w modelu, infekcja obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc. Przyjęto, że leczenie obu tych zdarzeń wymaga dodatkowej hospitalizacji. W przypadku gorączki neutropenicznej przyjęto rozliczenie w ramach grupy JGP S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż., natomiast w przypadku zapalenia płuc - w ramach grupy JGP D48: zapalenie płuc bez pw, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020). Koszt leczenia infekcji oszacowano jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji dla gorączki neutropenicznej i zapalenia płuc oraz liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP.

Tab. 44. Koszty leczenia infekcji.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                         | Wartość punktowa | Koszt, PLN |
|-----------------|---|------------------|------------|
| 5.51.01.0016065 | Zapalenie płuc bez pw                     | 2 206            | 2 206      |
| 5.51.01.0004048 | Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż. | 1 602            | 1 602      |

### Zmęczenie

W przypadku zmęczenie przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ.

Tab. 45. Koszt leczenia zmęczenia.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                         | Wartość punktowa | Koszt, PLN |
|-----------------|---|------------------|------------|
| 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 40               | 40         |

### Nadciśnienie tętnicze

Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego oszacowano analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (CEA Imbruvica 2019). Przyjęte podejście oszacowania kosztów nadciśnienia tętniczego nie zostało negatywnie zaopiniowane w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Imbruvica z 2019 r. (AWA Imbruvica 2019).

W kosztach leczenia nadciśnienia tętniczego uwzględniono koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty leków.

Przyjęto, że wizyta ambulatoryjna związana z leczeniem nadciśnienia tętniczego może być zrealizowana w ramach jednego z czterech świadczeń, które umożliwiają rozliczenie standardowych badań z zakresu diagnostyki nadciśnienia (patrz poniższa tabela). Koszty świadczeń przyjęto w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ.

Na podstawie danych z publikacji Wassel 2010 przyjęto, że leczenie nadciśnienia tętniczego wymaga 4 wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku.

Tab. 46. Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem nadciśnienia tętniczego.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                         | Wartość punktowa | Koszt, PLN | Przykładowe badania/procedury możliwe do rozliczenia w ramach świadczenia   |
|-----------------|---|------------------|------------|---|
| 5.30.00.0000011 | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 40               | 40         | Wyłącznie wywiad, morfologia + stężenie BNP+ badanie fizykalne  |
| 5.30.00.0000012 | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 71               | 71         | RTG klatki, pełne badania laboratoryjne (badanie ogólne moczu, białko w moczu, lipidogram, klirens kreatyniny, kwas moczowy, aldosteron, hormon tyreotropowy, anhidraza węglanowa, hemoglobina glikowana) |
| 5.30.00.0000017 | W17 Świadczenie                           | 100              | 100        | Echokardiografia  |

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                         | Wartość punktowa | Koszt, PLN | Przykładowe badania/procedury możliwe do rozliczenia w ramach świadczenia   |
|-----------------|---|------------------|------------|---|
|                 | specjalistyczne 7-go typu                 |                  |            |   |
| 5.30.00.0000013 | W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu | 129              | 129        | Elektrokardiografia z 12 lub więcej podprowadzeniami (z opisem) + RTG klatki piersiowej, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) - Holter RR |

W oszacowaniu kosztów leków hipotensyjnych uwzględniono sześć grup leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wraz z częstościami ich stosowania wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym na podstawie badania DETENT (patrz poniższa tabela). Jednostkowe koszty leków przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ. Koszt dzienny oszacowano na podstawie wartości zdefiniowanej dawki dobowej (DDD, ang. *Defined Daily Dose*) dostępnych na stronie WHO (WHO ATC/DDD). Dla produktów leczniczych złożonych przyjęto, zgodnie z założeniami przyjętymi przez autorów analizy ekonomicznej dla produktu Imbruvica z 2019 r., że DDD wynosi 1 tabletkę. Udziały poszczególnych preparatów stosowanych w ramach analizowanych grup leków określono w oparciu o liczbę sprzedanych DDD na podstawie danych sprzedażowych za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane).

Tab. 47. Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

| Grupa leków            | Częstość stosowania | Koszt, PLN      |                           |
|------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|
|                        |                     | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ + pacjent |
| ACEI                   | 82,2%               | 0,08            | 0,30                      |
| Beta-blokery           | 81,2%               | 0,26            | 0,55                      |
| Antagoniści wapnia     | 31,4%               | 0,18            | 0,33                      |
| Sartany                | 24,5%               | 0,37            | 0,62                      |
| Diuretyki              | 53,6%               | 0,21            | 0,40                      |
| Alfa-adrenolityki      | 9,7%                | 0,52            | 0,89                      |
| <b>Koszt całkowity</b> |                     | <b>0,59</b>     | <b>1,24</b>               |
| <b>Koszt roczny</b>    |                     | <b>214,12</b>   | <b>454,27</b>             |

#### Migotanie przedsionków

Przyjęto, że leczenie migotania przedsionków będzie odbywać się w ramach dodatkowej hospitalizacji, której koszt będzie rozliczony w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.

Tab. 48. Koszt leczenie migotania przedsionków.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia                         | Wartość punktowa | Koszt, PLN |
|-----------------|---|------------------|------------|
| 5.51.01.0005061 | Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw | 2 065            | 2 065      |



W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wraz z podaniem źródeł.

Tab. 49. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).

| Zdarzenie niepożądane            | Założenia  | Koszt leczenia   | Źródło  |
|----------------------------------|--|--|---|
| Reakcja związana z podaniem leku | założenie, że leczenie reakcji związanych z podaniem ma miejsce w ramach hospitalizacji związane z podaniem leku; założenie konserwatywne biorąc pod uwagę większą częstość zdarzeń w ramieniu komparatora   | 0,00   | AWA Venclyxto 2020  |
| Neutropenia/<br>granulocytopenia | średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S05, S06 i S07: zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach  | 1 306,21*  | AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP   |
| Anemia                           |  | 1 306,21*  |   |
| Trombocytopenia                  |  | 1 306,21*  |   |
| Leukopenia                       |  | 1 306,21*  |   |
| Limfopenia                       |  | 1 306,21*  |   |
| Infekcja*                        | średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S55E gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż , D48: zapalenie płuc bez pw i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach   | 1 621,06   | AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP   |
| Zmęczenie                        | W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu  | 40,00  | Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ  |
| Nadciśnienie tętnicze            | koszt wizyt - średnia kosztów świadczeń W11, W12, W13 i W17 Świadczenie specjalistyczne 1-go/2-go/3-go/7-go typu<br>koszt leków: stosowane grupy leków wraz z częstościami ich stosowania w oparciu o badanie DETENT; koszty poszczególnych leków w danej grupie na podstawie Obwieszczenia MZ, udziały leków na podstawie danych sprzedażowych za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane) | koszt wizyt: 340,00<br>koszt leków: 214,12 (NFZ),<br>454,27 (NFZ + pacjent)<br>łącznie: 554,12 (NFZ), 794,27 (NFZ + pacjent) | CEA Imbruvica 2019, Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ, badanie DETENT, Obwieszczenie MZ, Komunikat o refundacji leków, dane za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane) |
| Migotanie przedsionków           | hospitalizacja w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.  | 2 065,00   | Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ   |

\*zgodnie z danymi w modelu obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc.

### 3.8 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (AOTMiT 2016).

### 3.9 Założenia analizy

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 50. Podsumowanie parametrów.

| Parametr   | Analiza podstawowa   | Uzasadnienie/źródło danych  | Rozdział |
|--|--|---|----------|
| Populacja  | ITT w badaniu RESONATE-2   | równy rozkład czynników prognostycznych   | 3.6.2    |
| Horyzont czasowy                                       | 2 lata   | wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)   | 3.4      |
| Struktura modelu - modelowanie OS                      | podejście złożone w oparciu o sekwencję leczenia   | zgodnie z założeniem modelu globalnego; struktura uwzględnia również kolejne linie leczenia                     | 3.6.1    |
| Struktura leczenia w II linii (stosunek WENE vs CIT)   | 60% vs 40%   | założenie na podstawie doświadczeń rynkowych Wnioskodawcy   | 3.6.3    |
| Model przeżycia wolnego od progresji dla ibrutinibu    | rozkład wykładniczy  | najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego  | 3.6.5    |
| Model przeżycia wolnego od progresji dla chlorambucylu | rozkład wykładniczy  | wiarygodność kliniczną (spójność z rozkładem dla ibrutinibu)  | 3.6.5    |
| Masa ciała pacjentów                                   | 77,9 kg  | AWA Venclxyto 2020  | 3.7.1    |
| Powierzchnia ciała pacjentów                           | ██████   | ██████  | 3.7.1    |
| Zdarzenia niepożądane                                  | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4, które wystąpiły u więcej niż 5% pacjentów w którejkolwiek grupie + migotanie przedsionków* | Badanie kliniczne RESONATE-2 i dane literaturowe  | 3.6.7    |
| Dawkowanie   |  | Na podstawie badań klinicznych (RESONATE-2 dla IBR i CHB, Alliance dla schematu BR, CLL11 dla schematu CHB+OBI) | 3.7.1    |
| Względne intensywności dawek                           | IBR: 94,5%, CHB: 95,6%, CHB+OBI: 95,8% (CHB) i   | IBR, CHB: RESONATE-2, CHB+OBI: ILLUMINATE, pozostałe: założenie   | 3.7.1    |

| Parametr         | Analiza podstawowa     | Uzasadnienie/źródło danych    | Rozdział |
|------------------|------------------------|-------------------------------|----------|
| leków            | 93,8% (OBI), BR:95,6%  | analogicznie jak dla CHB      |          |
| Stopy dyskontowe | 3,5% efekty, 5% koszty | Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016) | 3.8      |

WENE-wenetoklaks; \* migotanie przedsionków nie osiąga progu 5%; jest to zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu dla ibrutinibu, które zostało uwzględniono zgodnie z zalecaniem ekspertów (założenie modelu globalnego).

Tab. 51. Podsumowanie parametrów kosztowych.

| Parametry   | NFZ      | NFZ + pacjent |
|---|----------|---------------|
| Koszt zakupu leków, PLN/mg                          |          |               |
| ██████████  | ██       | ██            |
| ██████████  | ██       | ██            |
| Chlorambucyl  | 4,49     | 4,49          |
| Bendamustyna  | 2,29     | 2,29          |
| Rytuksymab  | 4,18     | 4,18          |
| Obinutuzumab  | 12,08    | 12,08         |
| Wenetoklaks   | 2,21     | 2,21          |
| Metyloprednizolon                                   | 0,19     | 0,37          |
| Koszt podania schematów leczenia, PLN/kl            |          |               |
| BR (cykl 1)   | 1 169,76 | 1 169,76      |
| BR (cykl 2-6)                                       | 779,84   | 779,84        |
| CHB+OBI (cykl 1)                                    | 1 169,76 | 1 169,76      |
| CHB+OBI (cykl 2-6)                                  | 389,92   | 389,92        |
| Koszt rutynowej opieki kontrolnej, PLN/cykl         |          |               |
| I linia, IBR  | 169,19   | 169,19        |
| I linia, CHB+OBI                                    | 169,19   | 169,19        |
| II linia, WENE                                      | 166,05   | 166,05        |
| II linia, IBR                                       | 199,16   | 199,16        |
| I-II linia, chemioterapia (BR, B, R, CHB, HDMP)     | 124,37   | 124,37        |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie |          |               |
| Reakcje związane z podaniem                         | 0,00     | 0,00          |
| Neutropenia/granulocytopenia                        | 1 306,21 | 1 306,21      |
| Anemia  | 1 306,21 | 1 306,21      |
| Trombocytopenia                                     | 1 306,21 | 1 306,21      |
| Leukopenia  | 1 306,21 | 1 306,21      |
| Limfopenia  | 1 306,21 | 1 306,21      |
| Infekcje  | 1 621,06 | 1 621,06      |
| Zmęczenie   | 40,00    | 40,00         |
| Nadciśnienie tętnicze                               | 561,63   | 802,52        |

| Parametry              | NFZ      | NFZ + pacjent |
|------------------------|----------|---------------|
| Migotanie przedsionków | 2 065,00 | 2 065,00      |

### 3.10 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

### 3.11 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), rozkład PFS, strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów oraz intensywność dawkowania.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 52. Scenariusze analizy wrażliwości.

| Wariant | Parametr   | Analiza podstawowa                               | Uzasadnienie/źródło danych                                   | Analiza wrażliwości   | Uzasadnienie/źródło danych | Rozdział |
|---------|--|--|--|---|----------------------------|----------|
| 1       | perspektywa  | perspektywa płatnika publicznego, tj. NFZ        | -  | perspektywa wspólna, tj. NFZ i chorego  | -                          | 3.3      |
| 2       | struktura modelu (modelowanie OS)                    | podejście złożone w oparciu o sekwencję leczenia | na podstawie założeń modelu globalnego                       | struktura modelu: podejście bezpośrednie w oparciu o dane z badań klinicznych | założenie                  | 3.6.1    |
|         |  |  |  |   |                            | 3.6.5    |
| 3       | struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT) | 60% vs 40%                                       | założenie  | 50% vs 50%  | założenie                  | 3.6.3    |
| 4       | struktura leczenie w II linii (stosunek WENE vs CIT) | 60% vs 40%                                       | założenie  | 40% vs 60%  | założenie                  | 3.6.3    |
| 5       | rozkład PFS dla IBR                                  | rozkład wykładniczy                              | dobrze dopasowanie, kliniczna wiarygodność                   | rozkład Weibulla  | dobrze dopasowanie         | 3.6.5.1  |
| 5A      | rozkład PFS dla CHB                                  | rozkład wykładniczy                              | wiarygodność kliniczną (spójność z rozkładem dla ibrutinibu) | rozkład log-normalny  | dobrze dopasowanie         | 3.6.5.1  |
| 6A      | masa ciała pacjentów                                 | 77,9 kg  | AWA Venclyxto 2020   | +20%  | założenie                  | 3.7.1    |
| 6B      |  |  |  | -20%  |                            | 3.7.1    |
| 7A      | powierzchnia ciała pacjentów                         |  |  | +20%  | założenie                  | 3.7.1    |
| 7B      |  |  |  | -20%  |                            | 3.7.1    |
| 8       | intensywność dawkowania                              | IBR: 94,5%                                       | IBR, CHB: RESONATE-2, BR: założenie                          | 100%  | założenie                  | 3.7.1    |

| Wariant | Parametr | Analiza podstawowa      | Uzasadnienie/źródło danych | Analiza wrażliwości | Uzasadnienie/źródło danych | Rozdział |
|---------|----------|-------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|----------|
|         |          | CHB: 95,6%<br>BR: 95,6% | analogicznie jak dla CHB   |                     |                            |          |

WENE-wenetoklaks.



[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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





| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Ibrutinib (Imbruvica<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową - analiza wpływu na budżet



[REDACTED]



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 6 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutinibu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: [redacted]). *Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlektą białaczką limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2021).*



## 7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych ibrutinibu w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Ibrutinib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie ibrutinibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania ibrutinibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach innych programów lekowych. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie np. program lekowy „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10 C91.1) będą w stanie prowadzić również terapię ibrutinibem.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem ibrutinibu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ibrutinibu 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.

## 8 Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

Wnioskowane jest finansowanie ibrutynibu wśród leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia ibrutynibem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Imbruvica).

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania ibrutynibu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych Dodatkowo wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020), *National Institute of Health and Care Excellence* z 2020 r. (NICE 2020), *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji ibrutynibu na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

## 9 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) z delecją 17p i/lub mutacją TP53 i/lub uIGHV, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2022.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach,
- nowy, w którym założono finansowanie ibrutynibu w leczeniu populacji docelowej w ramach rozszerzenia programu lekowego.

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.

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2015 oraz danych KRN dotyczących odsetka dorosłych pacjentów wśród wszystkich pacjentów z białaczkami limfatycznymi. Dane te ekstrapolowano na kolejne lata. Do dalszych oszacowań populacji z delecją 17p i/lub mutacją TP53 i/lub uIGHV użyto dostępnych danych literaturowych, natomiast odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR oszacowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej. Ostatecznie, liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na 258 w I roku i 285 w II roku (łącznie 542). W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji ibrutynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczasowo leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.



[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA] Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem rozszerzenia programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu użyteczności kosztów bez dyskontowania (patrz dokument: Analiza ekonomiczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Jednocześnie, ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza uwzględnia jedynie bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Biorąc pod uwagę warunki refundacji interwencji analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), a perspektywę wspólną NFZ i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego RESONATE-2 - 70% stanowili chorzy w wieku  $\geq 70$  lat (mediana wieku wyniosła 73 lata w grupie otrzymujących ibrutinib oraz 72 lata w grupie otrzymujących chlorambucyl). Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu przyjęto na podstawie danych literaturowych: badanie RESONATE-2 (ibrutinib, chlorambucyl), badanie Alliance (bendamustyna w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem), badanie CLL11 (chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem), Charakterystyka Produktu Leczniczego (wenetoklaks w monoterapii i w skojarzeniu z rytuksymabem), badanie Firman 2014 (rytuksymab), publikacja Pileckyte 2011 (metyloprednizolon).

W analizie zastosowano względną intensywność dawkowania leków, która odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia. Względną intensywność dawki dla analizowanych substancji czynnych przyjęto w oparciu o dane z badan klinicznych: ILLUMINATE (CHB+OBI), RESONATE-2 (ibrutinib, chlorambucyl oraz pozostałe terapie).

[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]  
[REDAKTURA]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za październik 2021 r.; Komunikat - średni koszt) lub Obwieszczenia MZ. Koszty leków dostępnych w aptece przyjęto na podstawie Komunikatu o refundacji aptecznej za okres styczeń-grudzień 2020 (Zdrowe dane) i Obwieszczenia MZ. Koszty procedur medycznych w zakresie chemioterapii, leczenia szpitalnego czy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ.

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), rozkład PFS, strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów oraz intensywność dawkowania.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutinibu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, w tym wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020), *National Institute of Health and Care Excellence* z 2020 r. (NICE 2020), *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

## 10 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania ibrutinibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) z delecją 17p i/lub mutacją TP53 i/lub uIGHV, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab), spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego w perspektywie 2 kolejnych lat.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutinibu w leczeniu docelowej populacji chorych [Redacted text]

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej, w tym

wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), *European Society for Medical Oncology* z 2020 r. (ESMO 2020), *National Institute of Health and Care Excellence* z 2020 r. (NICE 2020), *National Comprehensive Cancer Network* z 2021 r. (NCCN 2021) oraz *National Cancer Institute* z 2021 r. (NCI 2021).

## 11 Aneks

### 11.1 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p i/lub mutacją TP53 i/lub uIGHV. Obecnie inne technologie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej nie są refundowane w Polsce w tych wskazaniach. W związku z wnioskowana technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.



Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania ibrutynibu w analizowanym wskazaniu wymaga rozszerzenia istniejącego programu lekowego.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

## 11.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

| Nr | Analiza wpływu na budżet   | Rozdział                | Komentarz   |
|----|--|-------------------------|---|
| 1  | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, docelowej, wskazanej we wniosku, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?   | 3.2.1<br>3.2.2<br>3.2.3 |   |
| 2  | Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?   | 3.2.4                   |   |
| 3  | Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?  | 3.12                    | Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii                   |
| 4  | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, 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?   | 4, 5                    | Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach                   |
| 5  | Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, 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? | 4, 5                    | Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach                         |
| 6  | Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?   | 4, 5                    | Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym |
| 7  | Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?  | 4.2, 4.3, 5.2, 5.3      | Tak   |
| 8  | Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?  | 3.9                     | Tak   |
| 9  | Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5,   | 3.9                     | Tak   |

| Nr | Analiza wpływu na budżet  | Rozdział                | Komentarz   |
|----|---|-------------------------|-------------|
|    | w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?   |                         |             |
| 10 | Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?   | -                       | dołączony   |
| 11 | Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?   | 3.4                     |             |
| 12 | Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?  | 3.2.4, 3.5              |             |
| 13 | Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?          | -                       | Nie dotyczy |
|    |   |                         |             |
|    |   |                         |             |
|    |   |                         |             |
| 15 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?                             | 2                       |             |
| 16 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych? | -                       | Nie dotyczy |
|    | Ogólne adnotacje  |                         |             |
| 17 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:   |                         |             |
|    | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,                        | Bibliografia            | Tak         |
|    | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?                          | Bibliografia, w tekście | Tak         |








## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....  | 12 |
| .....   | 13 |
| .....   | 14 |
| Tab. 4. Oszacowanie liczby pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka kwalifikujących się do leczenia ibrutinibem. ....                                 | 17 |
| Tab. 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata. .... | 18 |
| Tab. 6. Oszacowania odsetka chorych w wieku 15+ z białaczką limfatyczną (ICD-10: C91) w kolejnych latach w oparciu o dane KRN za okres 1999-2018. ....                          | 19 |
| Tab. 7. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach. ....   | 19 |
| .....   | 21 |
| Tab. 9. Odsetek chorych z delecją 17p z badań Alliance oraz CLL8. ....  | 21 |
| Tab. 10. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności delecji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i> .....                 | 22 |
| Tab. 11. Odsetek pacjentów z uIGHV w polskich kohortach nieleczonych pacjentów z CLL - przegląd badań. ....   | 23 |
| Tab. 12. Oszacowanie liczebności chorych na CLL ze wskazaniami do leczenia 1. linii, z podziałem względem obecności uIGHV. ....   | 24 |
| .....   | 24 |
| .....   | 25 |
| .....   | 26 |
| Tab. 16. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....  | 27 |
| .....   | 30 |
| .....   | 30 |
| .....   | 31 |
| .....   | 31 |
| .....   | 33 |
| Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniu RESONATE-2.....  | 35 |
| Tab. 23. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia.....  | 35 |
| Tab. 24. Kluczowe dane kliniczne. ....  | 37 |
| Tab. 25. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutinibu w I linii. ....  | 38 |

|   |    |
|---|----|
| Tab. 26. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutinibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2. ....   | 39 |
| Tab. 27. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla chlorambucylu w I linii leczenia. ....  | 39 |
| Tab. 28. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla chlorambucylu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2. ....  | 40 |
| Tab. 29. Parametry HR dla PFS uwzględnione w modelu ekonomicznym. ....  | 41 |
| Tab. 30. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla PFS dla ibrutinibu w II linii. ....   | 41 |
| Tab. 31. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL. ....  | 42 |
| Tab. 32. Parametry HR dla ryzyka zgonu w I linii. ....  | 43 |
| Tab. 33. Wyniki HR dla PFS w II linii leczenia CLL. ....  | 44 |
| Tab. 34. Kryterium informacyjne Akaika i Bayesowskie kryterium informacyjne dla OS dla ibrutinibu w I linii. ....   | 44 |
| Tab. 35. Parametry HR dla OS uwzględnione w modelu ekonomicznym. ....   | 46 |
| Tab. 36. Odsetki chorych, u których występowały zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia pierwszej linii. ....  | 47 |
| Tab. 37. Koszty leków. ....   | 50 |
| Tab. 38. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL). ....   | 51 |
| Tab. 39. Koszty podania leków. ....   | 51 |
| Tab. 40. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL). .... | 52 |
| Tab. 41. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii. ....  | 53 |
| Tab. 42. Koszt opieki terminalnej. ....   | 53 |
| Tab. 43. Koszty leczenia neutopenii/granulocytopenii, anemii, trombocytopenii, leukopenii i limfopenii. ....  | 54 |
| Tab. 44. Koszty leczenia infekcji. ....   | 55 |
| Tab. 45. Koszt leczenia zmęczenia. ....   | 55 |
| Tab. 46. Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem nadciśnienia tętniczego. ....  | 55 |
| Tab. 47. Koszty leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego. ....  | 56 |
| Tab. 48. Koszt leczenie migotania przedsionków. ....  | 56 |
| Tab. 49. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie). ....                                   | 58 |
| Tab. 50. Podsumowanie parametrów. ....  | 60 |
| Tab. 51. Podsumowanie parametrów kosztowych. ....   | 61 |
| Tab. 52. Scenariusze analizy wrażliwości. ....  | 63 |
| .....   | 65 |
| .....   | 66 |
| .....   | 68 |



## Spis rycin

|   |    |
|---|----|
|   | 33 |
| Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia bez progresji dla ibrutinibu w II linii leczenia w badaniu RESONATE. .... | 42 |
| Ryc. 3. Wykres Kaplana-Meiera i ekstrapolacje przeżycia całkowitego dla ibrutinibu w I linii leczenia w badaniu RESONATE-2. ....  | 45 |
|   | 67 |
|   | 69 |
|   | 71 |
|   | 74 |
|   | 76 |
|   | 78 |

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Alliance** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2517-2528.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza racjonalizacyjna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2021.
- AWA Imbruvica CCL 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/056/AWA/056\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_Imbruvica\\_CLL\\_2016.04.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf) [dostęp: 15.01.2021 r.]
- AWA Imbruvica MCL 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/AWA/204\\_AWA\\_OT-4351-37\\_Imbruvica\\_MCL\\_2016.12.29\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf) [dostęp: 15.01.2021 r.]
- AWA Imbruvica 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib). Analiza weryfikacyjna 2019. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/017/AWA/17\\_a\\_wa\\_ot.4331.2.2019\\_imbruvica\\_cll\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf) [dostęp: 15.01.2021 r.]
- AWA Venclxyto 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2020. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/160/AWA/160\\_AWA\\_OT\\_4331.32.2020\\_Venclxyto\\_PBL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclxyto_PBL.pdf) [dostęp: 12.01.2021 r.]
- Burger 2015** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ. Ibru-tinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2425-2437.
- Burger 2020** Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study, *Leukemia*, 2020, 34:787-798.



|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Butrym 2012</b>          | Butrym A, Majewski M, Dzietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G. High expression of hematopoietic cell specific Lyn substrate-1 (HS1) predicts poor survival of B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. <i>Leuk Res.</i> 2012 Jul;36(7):876-80.   |
| <b>Butrym 2013</b>          | Butrym A, Majewski M, Dzietczenia J, Kuliczkowski K, Mazur G. High CD74 expression correlates with ZAP70 expression in B cell chronic lymphocytic leukemia patients. <i>Med Oncol.</i> 2013;30(2):560.   |
| <b>Butrym 2016</b>          | Butrym A, Gebura K, Iwaszko M, Kuliczkowski K, Bogunia-Kubik K, Mazur G. Dual role of the CXCL12 polymorphism in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>HLA.</i> 2016 Jun;87(6):432-8.   |
| <b>CEA Imbruvica 2019</b>   | Analiza ekonomiczna dla produktu Imbruvica, 2019. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AW/17_aw_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_ae.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AW/17_aw_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_ae.pdf</a> [dostęp: 15.01.2021 r.]  |
| <b>CEA Venclyxto 2019</b>   | Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf</a> [dostęp: 15.01.2021 r.]  |
| <b>CEA Venclyxto 2019b</b>  | Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf</a> [dostęp: 15.01.2021 r.]  |
| <b>ChPL Imbruvica</b>       | Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 27.11.2020 r.]  |
| <b>ChPL Venclyxto</b>       | Venclyxto®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 15.02.2021 r.]  |
| <b>CLL8</b>                 | Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., on behalf of an international group of investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group, Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet</i> , 2010, 376, 1164-74. |
| <b>CLL11</b>                | Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2014, 370(12): 1101-1110.   |
| <b>Długosz-Danecka 2018</b> | Długosz-Danecka M, Jurczak W, Łątka-Cabała E, Morawska M, Gawroński K, Wiśniewska A, Dudziński M, Wąsik-Szczepanek E, Chmielowska E, Łabędź A, Wdowiak K, Hus I. Efficacy and safety of the obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly CLL patients with comorbidities - Polish Adult Leukemia Group (PALG) real-life analysis. <i>Pol Arch InternMed.</i> 2018 Aug 31;128(7-8):421-426.  |
| <b>ESMO 2020</b>            | Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 2020. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia">https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia</a> [dostęp: 18.03.2021 r.]  |
| <b>Furman 2014</b>          | Furman R. R., Sharman J. P., Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2014, 370,  |

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
|                                 | 997-1007   |
| <b>GUS</b>                      | Główny Urząd Statystyczny (GUS). <a href="https://stat.gov.pl">https://stat.gov.pl</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]   |
| <b>GUS 2020</b>                 | Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2019 r. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2019-roku,2,14.html</a> [dostęp: 07.01.2021 r.]   |
| <b>HMRN</b>                     | The Haematological Malignancy Research Network, <a href="https://hmrn.org/">https://hmrn.org/</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]  |
| <b>Jurczyszyn 2004</b>          | Jurczyszyn A, Wolska-Smoleń T, Skotnicki A.B, Makroglobulinemia Waldenströma - nowe wskaźniki diagnostyczne, czynniki rokownicze oraz kryteria rozpoczęcia terapii, <i>Adv Clin Exp Med</i> 2004, 13, 2, 327-336.  |
| <b>Komunikat - średni koszt</b> | Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html</a> [dostęp: 19.03.2021 r.]   |
| <b>Komunikat Prezesa AOTMiT</b> | Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <a href="https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/">https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/</a> [dostęp: 11.03.2021 r.] |
| <b>KRN</b>                      | Krajowy Rejestr Nowotworów; <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor</a> [dostęp: 11.03.2021 r.]  |
| <b>LeBlond 2012</b>             | Leblond V, Laribi K, Ilhan O, Aktan M, Unal A, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLE). Paper presented at: 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 2012; Atlanta, GA, USA.   |
| <b>LeBlond 2018</b>             | Leblond V, Aktan M, Ferrà Coll C. M, et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study, <i>Haematologic.</i> , 2018 Nov;103(11):1889-1898.  |
| <b>Lech-Marañda 2012</b>        | Lech-Maranda E, Grzybowska-Izydorczyk O, Wyka K, Młynarski W, Borowiec M, Antosik K, Cebula-Obrzut B, Makuch-Lasica H, Nowak G, Klimkiewicz-Wojciechowska G, Wawrzyniak E, Bilinski P, Robak T, Warzocha K. Serum tumor necrosis factor- $\alpha$ and interleukin-10 levels as markers to predict outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia in different risk groups defined by the IGHV mutation status. <i>Arch Immunol Ther Exp (Warsz)</i> . 2012 Dec;60(6):477-86.  |
| <b>Lech-Marañda 2013</b>        | Lech-Maranda E, Młynarski W, Grzybowska-Izydorczyk O, Borowiec M, Pastorczak A, Cebula-Obrzut B, Klimkiewicz-Wojciechowska G, Wcisło M, Majewski M, Kotkowska A, Robak T, Warzocha K. Polymorphisms of TNF and IL-10 genes and clinical outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> . 2013 Mar;52(3):287-96.  |
| <b>Moher 1999</b>               | Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999;354:1896-900.   |
| <b>Moher 2009</b>               | Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. <i>PLoS Medicine</i> 2009; 6(7): e1000097  |
| <b>Moreno 2019</b>              | Moreno C., Greil R., Demirkan F., et al., Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-  |

- label, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2019, 20(1), 45-36.
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2021 - March 11, 2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cll.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf) [dostęp: 16.03.2021 r.]
- NCI 2021** National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. [https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#\\_610](https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610) [dostęp: 16.03.2021 r.]
- NCI SEER** National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [dostęp: 07.01.2021 r.]
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Appraisal consultation document: Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. November 2014; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag451/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-obinutuzumab-with-chlorambucil-1st-line-id650-appraisal-consultation-document-22> [dostęp: 05.01.2021 r.]
- NICE 2020** National Institute of Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/leukaemia#path=view%3A/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers/lymphoid-leukaemia.xml&content=view-node%3Anodes-first-line-treatment-for-chronic-lymphocytic-leukaemia> [dostęp: 18.03.2021 r.]
- Obwieszczenie MZ** 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 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> [dostęp: 23.02.2021 r.]
- Orphanet** Orphanet. <https://www.orpha.net/> [dostęp: 11.03.2021 r.]
- Pileckyte 2011** Pileckyte R., Jurgutis M., et al., Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 2011, 52(6), 1055-1065.
- PTOK 2020** Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.5.Przewlekla\\_bialaczka\\_limfocytowa\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf) [dostęp: 18.03.2021 r.]
- Putowski 2017** Putowski M, Podgórnjak M, Piróg M, Knap J, Zaleska J, Purkot J, Zawisłak J, Zakrzewska E, Karczmarczyk A, Własiuk P, Subocz E, Giannopoulos K. Prognostic impact of NOTCH1, MYD88, and SF3B1 mutations in Polish patients with chronic lymphocytic leukemia. *Pol Arch Intern Med*. 2017 Apr 28;127(4):238-244.
- Raport Biała Księga 2017** Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. <https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf> [dostęp: 07.01.2021 r.]
- RESONATE** 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, et al. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371(3):213-223.

|  |   |
|--|---|
| <b>Rozporządzenie MZ</b>                       | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. <a href="http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf">http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf</a> [dostęp: 05.02.2021 r.] |
| <b>Rotbain 2020</b>                            | Rotbain E.C, Frederiksen H, Hjalgrim H, et al. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study, <i>Haematologica</i> 2020, Volume 105(6):1621-1629.  |
|  |   |
| <b>Smith 2018</b>                              | Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN), <i>British Journal of Haematology</i> , 2018, 181, 215-228.  |
| <b>Wassel 2010</b>                             | Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, Kus K, Paczkowska A., Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. <i>Nadciśnienie tętnicze</i> , 2010, 14(6):460-473.  |
| <b>WHO ATC/DDD</b>                             | WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. 2021. <a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> [dostęp: 15.01.2021 r.]   |
| <b>Zaleska 2016</b>                            | Zaleska J, Skorka K, Zajac M, Karczmarczyk A, Karp M, Tomczak W, Hus M, Własiuk P, Giannopoulos K. Specific cytotoxic T-cell immune responses against autoantigens recognized by chronic lymphocytic leukaemia cells. <i>Br J Haematol.</i> 2016 Aug;174(4):582-90.   |
| <b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL</b> | Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 206/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2062020dgl,7282.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-2062020dgl,7282.html</a> [dostęp: 12.01.2021 r.]   |
| <b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 4/2021/DSOZ</b>  | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr4/20201/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-42021dsoz,7291.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-42021dsoz,7291.html</a> [dostęp: 15.01.2021 r.]   |
| <b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ</b> | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-252020dsoz,7136.html</a> [dostęp: 15.01.2021 r.]   |
| <b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2021/DGL</b>  | Zarządzenie Nr 29/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-292021dgl,7315.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-292021dgl,7315.html</a> [dostęp: 16.02.2021 r.]  |
| <b>Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 180/2019/DGL</b> | Zarządzenie Nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl,7102.html">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl,7102.html</a> [dostęp: 16.02.2021 r.]   |
| <b>Zenz 2010</b>                               | Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the</i>  |

**Zdrowe dane** American Society of Clinical Oncology. 2010;28(29):4473-4479.  
Komunikat o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za  
okres styczeń-grudzień 2020.  
<https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142> [dostęp:  
11.03.2021 r.]