Ibrutynib (Imbruvica®)

w chłoniaku z komórek płaszcza (MCL)

Analiza wpływu na budżet

HealthQuest

Autorzy raportu:

[redacted] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Autorzy pierwszej aktualizacji raportu (z dnia 31 lipca 2020):

[redacted] – HTA Consulting sp. z o.o.

Autorzy drugiej aktualizacji raportu (z dnia 18.05.2022):

[redacted] – HealthQuest sp. z o.o.

Wkład pracy:

[redacted]

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Maciej Niewada
maciej.niewada@healthquest.pl

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[redacted]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI 3

SKRÓTY I AKRONIMY 6

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY 8

STRESZCZENIE 9

1 CEL ANALIZY 12

1.1 Populacja 13

1.2 Interwencja 13

1.3 Komparator 13

1.4 Wyniki analizy 13

2 METODY 15

2.1 Perspektywa analizy 15

2.2 Horyzont czasowy 15

2.3 Populacja 15

2.3.1 Epidemiologia NHL i MCL 15

2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana 20

2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej 23

2.3.4 Populacja docelowa wskazana we wniosku 31

2.3.5 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana 34

2.3.6 Podsumowanie oszacowania wielkości populacji, zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach 34

2.4 Założenia przyjęte w scenariuszach 36

2.4.1 Scenariusz istniejący 36

2.4.2 Scenariusz nowy, podstawowy 39

2.4.3 Scenariusz nowy – minimalny i maksymalny 43

2.4.4 Kontynuacja leczenia w programie lekowym 43

2.4.5 Czas leczenia w ramieniu komparatora 44

2.5 Dane kosztowe 45

2.5.1 Koszty programu lekowego / RDTL 45

2.5.2 Koszty schematów chemioterapii ... 48
2.5.3 Inne koszty medyczne ... 55
2.5.4 Kwalifikacja do grupy limitowej ... 56
2.5.5 Dyskontowanie ... 57
2.6 Podsumowanie tabelaryczne wartości wejściowych do kalkulatora ... 58
3 AKTUALNE WYDATKI NFZ ... 64
4 WYNIKI BEZ RSS ... 65
4.1 Wariant podstawowy ... 65
4.1.1 Scenariusz istniejący ... 65
4.1.2 Scenariusz nowy ... 67
4.2 Wariant minimalny ... 70
4.2.1 Scenariusz istniejący ... 70
4.2.2 Scenariusz nowy ... 71
4.3 Wariant maksymalny ... 74
4.3.1 Scenariusz istniejący ... 74
4.3.2 Scenariusz nowy ... 75
5 WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS ... 78
5.1 Wariant podstawowy ... 78
5.1.1 Scenariusz istniejący ... 78
5.1.2 Scenariusz nowy ... 78
5.2 Wariant minimalny ... 80
5.2.1 Scenariusz istniejący ... 80
5.2.2 Scenariusz nowy ... 80
5.3 Wariant maksymalny ... 82
5.3.1 Scenariusz istniejący ... 82
5.3.2 Scenariusz nowy ... 82
6 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI ... 84
6.1 Wariant AW1 ... 84
6.1.1 Scenariusz istniejący ... 84
6.1.2 Scenariusz nowy – podstawowy (bez RSS) ... 86
6.1.3 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS) ... 88

6.2 Wariant AW2 90
6.2.1 Scenariusz istniejący 90
6.2.2 Scenariusz nowy – podstawowy (bez RSS) 92
6.2.3 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS) 94
6.3 Podsumowanie 96
7 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE 97
8 WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH 100
9 DYSKUSJA 101
9.1 Podsumowanie zastosowanych metod 101
9.2 Podsumowanie uzyskanych wyników 101
9.2.1 Wyniki analizy wrażliwości 104
9.3 Ograniczenia analizy 104
10 WNIOSKI 106
11 ANEKS 107
11.1 Projekt programu lekowego 107
11.2 Badanie EPIC MCL 110
11.3 Ankieta wśród ekspertów 112
11.4 Średnia masa oraz powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL 116
11.5 Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w scenariuszu istniejącym 117
11.6 Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w wariantach scenariusza nowego 120
11.7 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.). 124
12 SPIS TABEL 126
13 SPIS RYCIN 130
14 PIŚMIENNICTWO 131

SKRÓTY I AKRONIMY

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BENDA	bendamustyna
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. *Budget Impact Analysis*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *Chronic Lymphocytic Leukaemia*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. *European Public Assessment Reports*)
EPIC MCL	akronim badania obserwacyjnego dotyczącego leczenia MCL w Polsce
ESMO	Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
IQR	rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	chłoniak z komórek płaszcza (ang. *Mantle Cell Lymphoma*)
MW	Makroglobulinemia Waldenströma
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*)
PL	Program Lekowy
PLRG	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (ang. *Polish Lymphoma Research Group*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

R-CHLO	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, chlorambucyl
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, prednizon
R-COP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
R-DHAP	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
R-IVAC	schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, ifosfamid, etopozyd, cytarabinę
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	mechanizm podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)
SEER	Rejestr epidemiologiczny prowadzony w Stanach Zjednoczonych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszcza w ramach dedykowanego programu lekowego.
- W ramach analizy wpływu na budżet porównano wydatki płatnika publicznego (koszty leków oraz udzielanych świadczeń) przy zachowaniu aktualnych warunków finansowania ponoszone na leczenie pacjentów, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, z wydatkami płatnika publicznego, które będą ponoszone na leczenie wyszczególnionej powyżej grupy pacjentów po wprowadzeniu programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10: C 85.7, C 83.1, C 83.8)".
- Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza choruje ok. 1 374 osób, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok[redacted]. Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu, w chwili obecnej (2022 rok), wynoszą ok. [redacted] w tym koszty ibrutynibu stosowanego w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL) wynoszą [redacted]
- Po wprowadzeniu programu lekowego zapotrzebowanie na ibrutynib (w osobolatach terapii), w dwóch kolejnych latach trwania PL, wyniesie odpowiednio: [redacted].
- [redacted]Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka, koszt inkrementalny refundacji ibrutynibu z perspektywy NFZ wyniesie ok. [redacted]
- Wzrost wydatków NFZ będzie częściowo kompensowany spadkiem wydatków refundacyjnych na inne leki obecnie stosowane w tej populacji i obniżeniem innych kosztów medycznych. Ponadto obecnie część pacjentów z populacji docelowej stosuje ibrutynib w ramach RDTL. Finansowanie ibrutynibu w ramach programu lekowego u tych pacjentów będzie neutralne z punktu widzenia wydatków NFZ.
- [redacted]Całkowite wydatki inkrementalne NFZ w wariancie z RSS wyniosą [redacted]
- Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała na to, iż zmiana wartości parametrów uzyskanych z ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów powoduje zmniejszenie kosztu refundacji ibrutynibu o ok. 14% w ciągu roku, natomiast zmiana krzywej czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL powoduje zwiększenie kosztu refundacji ibrutynibu o ok. 1% w I roku i 4% w II roku.

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku ibrutynib (Imbruvica®) w ramach programu lekowego leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (MCL).

Metody

Populację docelową w analizie wpływu na budżet stanowią dorośli pacjenci chorzy na MCL, u których wystąpił brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia..

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za źródła danych posłużyły: światowe badania epidemiologiczne, dane z brytyjskiego rejestru HMRN, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, opinie polskich ekspertów, wyniki badania klinicznego ibrutynibu w MCL, wyniki polskiego badania ankietowego EPIC MCL oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.

Wyniki

Populacja docelowa

Obecnie w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza chorują ok. 1 374 osoby. Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań, liczba pacjentów, u których wystąpił brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia, wynosi ok. [redacted]

Aktualnie nie ma jednej ścieżki leczenia pacjentów chorych na MCL. W populacji z opornym lub nawrotowym typem choroby stosowane są różne schematy terapeutyczne. Oszacowane całkowite koszty leczenia pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL wynoszą obecnie (2022 rok) ok[redacted]. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty ibrutynibu w RDTL ([redacted] koszty pozostałych leków (ok. 6,4 mln zł), koszty podania leków (ok. 2,4 mln zł) oraz inne koszty medyczne (ok. 9,9 mln zł). W przypadku braku refundacji ibrutynibu w programie lekowym całkowite koszty leczenia pacjentów chorych na MCL w kolejnych latach wyniosą od [redacted] w 2023 roku do [redacted] w 2024 roku, w tym koszty ibrutynibu w RDTL wyniosą odpowiednio [redacted] mln zł [redacted]

Wprowadzenie programu lekowego dedykowanego MCL spowoduje wzrost zapotrzebowania na ibrutynib od ok. [redacted] osobolat terapii w I roku do ok[redacted] osobolat terapii w II roku.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Po objęciu refundacją ibrutynibu, wydatki na ten lek będą rosnąć od ok. [redacted] zł w I roku, do ok. [redacted]mln zł w II roku.

Zmniejszenie wydatków refundacyjnych na inne leki obecnie stosowane w tej populacji i obniżenie innych kosztów medycznych, będzie częściowo kompensowało wzrost wydatków na refundację ibrutynibu. Ponadto część pacjentów będzie stosować ibrutynib niezależnie od jego refundacji w ramach PL (w przypadku braku refundacji w ramach RTDL). Wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. [redacted] mln zł w I roku i wzrosną do ok. [redacted] mln zł w II roku.

Wydatki inkrementalne NFZ w scenariuszu minimalnym wahają się od ok[redacted] mln zł do ok. [redacted] mln zł, natomiast w scenariuszu maksymalnym od ok[redacted] mln zł do ok. [redacted] mln zł.

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka, wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku.

Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności oraz refundacji ibrutynibu w RDTL w scenariusz istniejącym (wprowadzenie refundacji w ramach programu lekowego nie spowoduje wzrostu wydatków na leczenie u pacjentów obecnie leczonych w ramach RDTL), wydatki inkrementalne NFZ wyniosą ok. [redacted] mln zł w I roku i wzrosną do ok[redacted] mln zł w II roku.

Wydatki inkrementalne NFZ w scenariuszu minimalnym wahają się od ok[redacted] mln zł do ok. [redacted] mln zł, natomiast w scenariuszu maksymalnym od ok. [redacted]mln zł do ok. [redacted] mln zł.

Wyniki analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano:

1. Wpływ sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, na wyniki analizy BIA. W głównej analizie uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie.
   Zmiana wartości parametrów z median na średnie spowodowała zmniejszenie liczby pacjentów z MCL włączanych do programu lekowego w kolejnych latach, a tym samym zmniejszenie zapotrzebowania na ibrutynib w trakcie trwania PL. Wydatki NFZ na refundację ibrutynibu oszacowane w analizie wrażliwości były mniejsze o 14% rocznie w porównaniu z wynikami głównej analizy.

2. Wpływ zmiany krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL z krzywej czasu terapii na krzywą PFS.
   Zmiana krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL spowodowała zwiększenie liczby pacjentów z MCL włączanych do programu lekowego w kolejnych latach i wydłużenie czasu ich leczenia w programie, a tym samym zwiększenie zapotrzebowania na ibrutynib w trakcie trwania PL. Wydatki NFZ na refundację ibrutynibu oszacowane w tym wariancie analizy wrażliwości były większe o 1% w I roku i o 4% w II roku w porównaniu z wynikami głównej analizy.

Wnioski

Wprowadzenie programu lekowego leczenia ibrutynibem osób chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszcza będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi. Jednocześnie refundacja ibrutynibu w ramach PL zapewni dostęp do terapii przełomowej chorym, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych. Obecnie ibrutynib jest finansowany u znacznej części pacjentów z populacji docelowej, co przekłada się na wydatki płatnika publicznego. **Wprowadzenie finansowania ibrutynibu w programie lekowym pozwoli na uregulowanie aktualnego statusu refundacyjnego oraz umożliwi dostęp do terapii wszystkim pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria**.

Słowa kluczowe

ibrutynib, Imbruvica®, chłoniak z komórek płaszcza, MCL, analiza wpływu na budżet

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych leku ibrutynib (Imbruvica®) w ramach programu lekowego leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (MCL).

W Tab. 1 przedstawiono problem decyzyjny analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.[1]

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	[redacted]
Interwencja (I)	Ibrutynib (Imbruvica®)
Komparator (C)	terapia standardowa
Efekty (O)	• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych (dostępność w ramach programu lekowego) oraz koszty związane ze stosowaniem komparatora; • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; • aspekty etyczne i społeczne.
Perspektywa analizy	NFZ;
Horyzont czasowy analizy	2 lata od momentu wprowadzenia refundacji
Porównywane scenariusze	• scenariusz istniejący: aktualnie realizowany, brak refundacji preparatu Imbruvica® w programie lekowym, refundacja u części pacjentów w ramach RDTL; • scenariusz nowy – po wprowadzeniu refundacji Imbruvica® w ramach programu lekowego leczenia MCL.

[1] PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*)

1.1 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszcza kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego.

Kryteria włączenia i wyłączenia z programu zostały ustalone w porozumieniu z ekspertami klinicznymi. Treść programu lekowego zamieszczono w aneksie 11.1.

1.2 Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi preparat Imbruvica® zawierający substancję czynną ibrutynib należący do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy białkowej. Ibrutynib działa przeciwnowotworowo poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej Brutona (Btk), która występuje przede wszystkim w limfocytach B.

Zgodnie z ChPL preparat Imbruvica® u pacjentów z MCL stosuje się doustnie w dawce 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.[2] Dawkowanie w programie lekowym jest zgodne z opisanym w ChPL.

Aktualnie ibrutynib jest refundowany w Polsce u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

1.3 Komparator

Nie istnieje jedna ustalona ścieżka terapeutyczna dla pacjenta z MCL po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia. Wybór schematu chemioterapii zależy od wielu czynników. Z tego względu w procesie wyboru komparatorów dla ibrutynibu brano pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych, dostępność leków w refundacji oraz wyniki badania dotyczącego realnej praktyki klinicznej w Polsce (badanie EPIC MCL).[3]

Biorąc pod uwagę powyższe elementy zdecydowano, że komparatorem w ramach analiz HTA będzie terapia standardowa. W analizie wpływu na budżet terapia standardowa ma odzwierciedlać różne terapie lekowe stosowane w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszcza w Polsce.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora zostało opisane w Analizie problemu decyzyjnego dołączonej do wniosku.[4]

1.4 Wyniki analizy

W ramach analizy wpływu na budżet zostaną porównane prognozowane wydatki płatnika publicznego przy zachowaniu aktualnego sposobu finansowania leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszcza (koszty leków

oraz udzielanych świadczeń) z wydatkami płatnika publicznego, które będą ponoszone po wprowadzeniu programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (ICD-10: C 85.7, C 83.1, C 83.8)".

Dodatkowo zostanie przeanalizowany wpływ wprowadzenia refundacji preparatu Imbruvica® w ramach programu lekowego na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

2 METODY

2.1 Perspektywa analizy

Ze względu na wnioskowanie o refundację preparatu Imbruvica® w ramach programu lekowego dedykowanego leczeniu MCL, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia. Przedstawiony sposób finansowania nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za oceniany produkt, zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji, stąd niniejsza analiza została przeprowadzona wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.[5] Ponadto zidentyfikowane koszty ponoszone przez pacjentów (koszty steroidów stosowanych w ramach schematów lekowych takich jak np.: RCHOP, RIVAC) są nieznaczne, dlatego nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

2.2 Horyzont czasowy

Analizą objęto okres dwóch lat od momentu wprowadzenia refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego dla MCL zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji[6].

Analizę przeprowadzono przy założeniu, że ibrutynib będzie finansowany w programie lekowym od 1 stycznia 2023 roku.

Wydatki ponoszone z budżetu płatnika publicznego prezentowano w odniesieniu do pełnych lat horyzontu czasowego analizy.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, nie dyskontowano przyszłych kosztów.

2.3 Populacja

2.3.1 Epidemiologia NHL i MCL

Chłoniak z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL; ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7) jest nowotworem należącym do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). W poniższych rozdziałach zebrano dane dotyczące: zapadalności i chorobowości NHL, odsetka chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych przypadków NHL oraz zapadalności i chorobowości MCL.

2.3.1.1 Zapadalność na chłoniaki nieziarnicze

Na świecie zapadalność na chłoniaki nieziarnicze różni się w zależności od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet.[7,8] W Polsce odsetek nowych zachorowań na NHL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie.[9] Zgodnie z danymi z

Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w roku 2019 rozpoznano 3 151 nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych (ICD-10 C82-C85).[10] NHL są szóstym z kolei nowotworem pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Częstość zachorowań na NHL stale rośnie (3-4% w skali roku).[8] Odnalezione dane dotyczące zapadalności na NHL przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaki nieziarnicze.

Populacja	Rok	Współczynnik na 100 tys. osób	Liczba chorych	Referencje
Świat, mężczyźni	2013	2-18	-	Szczeklik 2013[7], Raport AOTMiT_Lenalidomid[8]
Świat, kobiety	2013	1-11	-	Szczeklik 2013[7], Raport AOTMiT_Lenalidomid[8]
Świat	2020	6,2	544 352	Globocan 2020[11]
USA	2020	22,3	73 652	Globocan 2020[11]
USA	2019	19,1	80 470	SEER 2019[12]
Europa	2020	16,4	122 979	Globocan 2020[11]
WHO Europa	2020	14,2	132 903	Globocan 2020[11]
Centralna i Wschodnia Europa	2020	9,1	26 590	Globocan 2020[11]
UK	2016-2018	22,8	14 176	Cancer Research UK[13]
UK	2020	24,8	16 806	Globocan 2020[11]
Francja	2020	22,1	14 446	Globocan 2020[11]
Niemcy	2020	22,1	18 549	Globocan 2020[11]
Włochy	2020	23,2	14 032	Globocan 2020[11]
Hiszpania	2020	17,5	8 202	Globocan 2020[11]
Polska	2010	7,3	2 819	onkologia.org.pl[14]
Polska	2013	kilkanaście	-	Szczeklik 2013[7], Raport AOTMiT_Lenalidomid[8]
Polska	2019	-	3 151	KRN[10]
Polska	2020	11,5	4 351	Globocan 2020[11]

2.3.1.2 Chorobowość chłoniaków nieziarniczych

Dane o liczbie chorych na chłoniaki nieziarnicze zebrano na podstawie wyników projektu Globocan za rok 2020[11]. Na świecie zdiagnozowanych w ciągu ostatnich pięciu lat było ponad 1,5 mln. chorych, z czego 389 tys. to mieszkańcy Europy. W Polsce współczynnik chorobowości 5-letniej w 2020 roku wyniósł 36,0/100 tys. mieszkańców, a liczba chorych 13,6 (Tab. 3).

Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaków nieziarniczych.

Populacja	Rok	Współczynnik na 100 tys. osób*	Liczba chorych	Referencje
Świat	2020	19,8	1 544 488	Globocan 2020[11]
USA	2020	72,6	240 299	Globocan 2020[11]
Europa	2020	52,0	389 252	Globocan 2020[11]
WHO Europa	2020	44,9	419 338	Globocan 2020[11]
Centralna i Wschodnia Europa	2020	27,8	81 352	Globocan 2020[11]
UK	2020	80,0	54 325	Globocan 2020[11]
Polska	2020	36,0	13 632	Globocan 2020[11]

*Chorobowość 5-letnia

2.3.1.3 Odsetek chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych chłoniaków nieziarniczych

Spośród chorych na chłoniaki nieziarnicze odsetek chorych z MCL może wynosić od 2% do nawet 10%. Na podstawie danych z publikacji i rejestrów oraz wytycznych ESMO oszacowano średnią oraz medianę odsetka chorych z MCL wśród nowo rozpoznanych przypadków NHL, które wyniosły 7% (Tab. 4).

Tab. 4 Zestawienie danych o odsetku chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych NHL.

Odsetek wśród chorych na NHL	Odsetek brany pod uwagę w liczeniu średniej	Referencja
2-10%	6%	Smedby 2011[15], Orphanet 2010[16]
6%	6%	EMA EPAR Ibrutinib 2014[17]
6-9%	7,5%	ESMO 2014[18]
6-10%	8%	onkologia.org.pl[14]
5-8%	6,5%	Szymczyk 2011[19]
5-7%	6%	Szymczyk 2010, światowe rejestry nowotworów[20]
5-6%	5,5%	Szymczyk 2010, Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) Centrum Onkologii[20]
do 8%	8%	Szymczyk 2010, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG, Polish Lymphoma Research Group)[20]
5-10%	8%	PTOK 2013[21]
4-10%	7%	Shah 2014[22]
6%	6%	NHL Classification Project 1997[23]
Średnia/Mediana	**7%/7%**	

2.3.1.4 Zapadalność na MCL

W Krajowym Rejestrze Nowotworów Układu Limfatycznego (ang. *National Register of Lymphatic Neoplasms*, NRLN) w 2006 r. odnotowano 245 nowych przypadków MCL (Tab. 5). Wartość ta jest nieco wyższa od oszacowanej zapadalności na MCL na podstawie danych z KRN i odsetka chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych chorych na NHL (7%), która wyniosła 221 nowych przypadków MCL rocznie (oszacowanie dla roku 2019). Zgodnie z opinią ekspertów przedstawioną na Spotkaniu Ekspertów w 2014 r. zapadalność na MCL wynosi ok [redacted] przypadków rocznie.[32]

Tab. 5 Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL).

Populacja	Rok	Współczynnik standaryzowany do wieku na 100 tys. osób	Liczba chorych	Referencje
USA	1992-2001/2004	0,51/0,55	-	Smedby 2011[15]
USA	1992-2001	0,51	-	Morton 2006[24]
USA	2004	0,69	-	Zhou 2008[25]
USA	2014	1	-	Shah 2014[22]
Europa	2000	0,45	-	Smedby 2011[15]
Europa	2000-2002	0,45	-	EMA EPAR Ibrutinib 2014[17]
Europa	2009-2011	0,4-0,8	1800-3600	NICE 2009[26], Orphanet 2010[16], Smith 2011[27], Sant 2010[28]
Europa	2014	1	-	Shah 2014[22]
Europa	2014	1-2	-	ESMO 2014[18]
UK	dane z okresu 2010-2016	0,9	560	HMRN[29]
Polska	2006	-	245	Gałązka 2007[30] (Krajowy Rejestr Nowotworów Układu Limfatycznego)
Polska	dane z okresu 2007-2012		średnio 119 na rok (łącznie 711)	Krajowy Rejestr Histopatologiczny Chłoniaków[31] (ang. *The Polish National Histopathological Lymphoma Register*)
Polska	2019	-	221	Oszacowanie własne*
Polska	2013	2-3	-	PTOK 2013[21]
Polska	2014		[redacted]	opinia ekspertów uzyskana podczas Spotkania Ekspertów MCL w Łodzi[32]

*oszacowanie na podstawie zapadalności na NHL z bazy KRN oraz odsetka pacjentów z MCL (7%)

2.3.1.5 Chorobowość MCL

Zgodnie z dostępnymi danymi w Europie liczba chorych na MCL wynosi mniej niż 30 tys. (Tab. 6). Współczynnik chorobowości MCL w Europie wg danych Orphanet wynosi 3,5 na 100 tys. osób.

Tab. 6 Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaka z komórek płaszcza (MCL).

Populacja	Rok	Współczynnik na 100 tys. mieszkańców	Liczba chorych	Referencje
Europa	2016	3,5	-	Orphanet 2022[33]
Europa	2018	4,0	-	Analiza BIA_Lenalidomid 2019[34]
Europa	2014	<6	<31 000	EMA 2014[35]
UK	dane z okresu 2007-2016	chorobowość 3-letnia 1,8	1170	rejestr HMRN[29]
		chorobowość 5-letnia 2,6	1 730	
		chorobowość 10-letnia 3,6	2 390	

2.3.2 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Imbruvica®[2]:

Produkt Imbruvica® jest wskazany do leczenia:

- *dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL) w monoterapii;*
- *dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem;*
- *dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem;*
- *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; w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z MW.*

2.3.2.1 Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL)

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MCL w Polsce. Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,6 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski[36], liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 374.

Do oszacowania liczby pacjentów z opornym lub nawrotowym

chłoniakiem z komórek płaszcza wykorzystano dane z badania EPIC MCL (opis badania w aneksie 11.2). [redacted]

Stosując powyższy odsetek, liczba osób w Polsce z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (po co najmniej jednej linii leczenia) wynosi ok[redacted]

2.3.2.2 Populacja chorych z CLL wcześniej nieleczonych oraz którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

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 pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawione w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu

leczniczego Imbruvica.[37,38,39] Dane w Analizach Weryfikacyjnych dotyczyły lat 2012-2020 (w przypadku powtarzających się danych przyjęto wartości z najbardziej aktualnej AWA). Dane NFZ oraz prognozę do roku 2024 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020 na podstawie danych NFZ.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Uwagi
2012	12 656	Dane NFZ
2013	13 581	
2014	15 740	
2015	16 707	
2016	17 985	
2017	18 866	
2018	19 764	
2019	20 772	
2020	19 966	
2021	21 135	Prognoza
2022	21 624	
2023	22 080	
2024	22 509	

Biorąc pod uwagę informacje zawarte w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2021 roku przyjęto, że powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w wieku powyżej 18 r.ż.[39]

Liczebność populacji pacjentów z rozpoznaniem C91.1 ograniczono do pacjentów leczonych, tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, na podstawie danych przedstawionych w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku[37] – patrz poniższa tabela.

Tab. 8. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane za okres 2012-2015 wg AWA dla produktu leczniczego Imbruvica.[37]

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek pacjentów leczonych
2012	12 656	3 251	25,7%
2013	13 581	3 258	24,0%
2014	15 742	3 382	21,5%
2015	16 704	3 342	20,0%

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.

Liczbę pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL w kolejnych latach oszacowano korygując liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (prognoza danych NFZ) zaprezentowane w Tab. 7 o średni odsetek pacjentów leczonych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (22,8%; Tab. 8). Ostateczną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w latach 2023 – 2024 przedstawiono w tabeli poniżej i wynosi ona odpowiednio 5 033 i 5 130 chorych.

Tab. 9. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek pacjentów leczonych	Liczebność populacji docelowej
2023	22 080	22,8%	5 033
2024	22 509	22,8%	5 130

2.3.2.3 Populacja chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych po raz pierwszy

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MW w Polsce. Współczynnik chorobowości MW w Europie wynosi, zgodnie z danymi Orphanet współczynnik zapadalności wynosi 1/260 tys .[40] Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości WM w Polsce. Według danych KRN liczba nowych chorych na WM rocznie wynosi 89 przypadków (dane za 2019 rok).[10] Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski, oraz liczbę nowych chorych za KRN, przy medianie przeżycia wynoszącą 5 lat[41], liczba pacjentów cierpiących na MW w Polsce wynosi 445.

2.3.2.4 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w powyższych rozdziałach populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których można zastosować lek Imbruvica®, wynosi w Polsce ok. [redacted] (Tab. 10).

Tab. 10. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Liczba chorych
Populacja chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza	[redacted]
Populacja chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	5 033-5 130
Populacja chorych z makroglobulinemią Waldenströma	445
SUMA	[redacted]

2.3.3 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

Wnioskowane jest wprowadzenie refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego dedykowanego pacjentom z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia (projekt programu lekowego zamieszczono w Aneksie 11.1).

Populację obejmującą pacjentów, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej oszacowano uwzględniając chorobowość i zapadalność na MCL w Polsce.

2.3.3.1 Liczba aktualnie zdiagnozowanych pacjentów z MCL spełniających kryteria kwalifikacji do programu

2.3.3.1.1 Chorobowość

Do oszacowania liczby osób chorych na MCL w Polsce posłużono się współczynnikiem 10-letniej chorobowości z brytyjskiego rejestru HMRN wynoszącym 3,7 na 100 tys. mieszkańców. Przyjmując powyższy współczynnik liczba pacjentów z MCL w Polsce wynosi ok. 1 420 (Tab. 11).

Tab. 11. Oszacowanie chorobowości MCL w Polsce.

Parametr	Wartość
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN[29])	3,6/100 tys. mieszkańców
Populacja Polski[36]	38 162 224
Liczba chorych na MCL w Polsce	1 374

2.3.3.1.2 Brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia

Przyjęto, że wszyscy pacjenci chorzy na MCL są aktualnie zdiagnozowani (założenie konserwatywne).

Do oszacowania liczby osób z MCL aktualnie leczonych co najmniej II linią posłużono się wynikami badania EPIC MCL. [redacted]

Przyjmując powyższy odsetek, liczba osób w Polsce z chłoniakiem z komórek płaszcza leczonych co najmniej terapią II linii wynosi ok[redacted]

Tab. 12. Udział poszczególnych linii leczenia [redacted] (wyniki badania EPIC MCL[3]).

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

2.3.3.1.3 Wiek powyżej 18 r.ż.

Przy szacowaniu populacji docelowej pominięto kryterium „wiek powyżej 18 r.ż.". Zgodnie z danymi ze Stanów Zjednoczonych odsetek pacjentów, u których rozpoznaje się MCL poniżej 50 r.ż., wynosi <0,07%.[25] Również w badaniu EPIC MCL nie wzięli udziału pacjenci poniżej 40 r.ż.

2.3.3.1.4 Rozpowszechnienie ibrutynibu

Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu, którzy z różnych względów nie otrzymają terapii ibrutynibem uzyskano z wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów. [redacted] Skumulowane odpowiedzi na powyższe pytanie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami, kwalifikujących się do PL, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem (skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów[42]).

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

2.3.3.1.5 Obliczenia

W Tab. 14 i Tab. 15 przedstawiono sposób szacowania liczby aktualnie zdiagnozowanych pacjentów z MCL, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach programu lekowego. Dokładny opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziałach powyżej. Oszacowanie przeprowadzono w kolejnych krokach:

- określono liczbę pacjentów z MCL w Polsce na podstawie danych dot. chorobowości,

- [redacted]określono liczby pacjentów leczonych w poszczególnych liniach terapii na podstawie badania EPIC [redacted]
- określono liczbę pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, którzy zostaną do niego włączeni.

Tab. 14. Etapy szacowania na bazie chorobowości liczby pacjentów, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL.

Parametr	Wartość
Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii (dane z rejestru HMRN[29])	3,6 na 100 tys. mieszkańców
Liczba pacjentów z MCL w Polsce przy założeniu współczynnika 10-letniej chorobowości z Wielkiej Brytanii	1 374
Odsetek pacjentów leczonych terapią co najmniej II linii (dane z badania EPIC MCL[3])	[redacted]
Liczba pacjentów z MCL w Polsce leczonych co najmniej terapią II linii	[redacted]
w tym pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego, którzy zostaną do niego włączeni (patrz Tab. 15)	[redacted]

Tab. 15. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem.

Linia leczenia	Liczba pacjentów w danej linii	Odsetek osób kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib (mediana)	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, którzy zostaną do niego włączeni
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.3.3.2 Liczba nowo diagnozowanych pacjentów z MCL rocznie, spełniających kryteria kwalifikacji do programu

2.3.3.2.1 Zapadalność

Liczbę rozpoznawanych przypadków MCL w Polsce rocznie zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (ang. *National Register of Lymphatic Neoplasms*) z 2006 r.[30] Powyższy rejestr umożliwiał zebranie bardziej specyficznych danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaki niż KRN, a także pozwalał na kompleksową kontrolę jakości zbieranych danych. W 2006 r. w Rejestrze Nowotworów Układu Limfatycznego odnotowano 245 nowych przypadków MCL, a łącznie nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych (C82-C86) rozpoznano 2 835.

Z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że zapadalność na MCL w ciągu ostatnich 10 lat wzrosła. Wzrost zapadalności na chłoniaki nieziarnicze ogółem można zaobserwować na podstawie danych KRN. W roku 2006 liczba nowych przypadków chłoniaków nieziarniczych zaraportowanych do KRN wyniosła 2 426 a w roku 2019 (najbardziej aktualne dane) wartość ta wzrosła do 3 151.[10] Powyższe dane wskazują na wzrost zapadalności na chłoniaki nieziarnicze w ciągu 13 lat o ok. 29,9%.

Założono, że podobny wzrost zostanie odnotowany w przypadku chłoniaków z komórek płaszcza. Uwzględniając powyższy odsetek, liczba nowo diagnozowanych pacjentów z MCL rocznie wyniesie 310 (Tab. 16). Oszacowana wartość jest zgodna z zapadalnością roczną podawaną przez ekspertów w Spotkaniu Ekspertów w Łodzi w 2014 r. [redacted]

Tab. 16. Szacowanie rocznej zapadalności na MCL w Polsce.

Parametr	Wartość
Liczba nowych przypadków MCL w roku 2006 w Polsce (dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego[30])	245
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2022 (dane z KRN dotyczące wzrostu zapadalności na NHL w latach 2006-2019[10])	29,9%
Oszacowana zapadalność roczna na MCL w Polsce	318

2.3.3.2.2 Brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia

Odsetki pacjentów, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku przyjęto za wynikami badania EPIC MCL (opis badania w aneksie 11.2). [redacted]

Tab. 17. Udział pacjentów, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby pacjentów (wyniki badania EPIC MCL[3]).

Linia leczenia	I	II	III	IV	V	VI
Udział leczonych daną linią	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.3.3.2.3 Wiek powyżej 18 r.ż.

Przy szacowaniu populacji docelowej pominięto kryterium „wiek powyżej 18 r.ż.". Zgodnie z danymi ze Stanów Zjednoczonych odsetek pacjentów, u których rozpoznaje się MCL poniżej 50 r.ż. wynosi <0,07%.[25] Również w badaniu EPIC MCL nie wzięli udziału pacjenci poniżej 40 r.ż.

2.3.3.2.4 Obliczenia

W Tab. 19 przedstawiono sposób szacowania liczby rozpoznawanych pacjentów z MCL rocznie, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach programu lekowego. W celu oszacowania liczby pacjentów, którzy na poziomie danej linii leczenia otrzymają kolejną linie leczenia, wykorzystano dane z badania EPIC MCL (Tab. 18).

Opis pozostałych parametrów wykorzystanych do oszacowania liczby nowo diagnozowanych pacjentów rocznie, którzy wejdą do PL przedstawiono w rozdziałach powyżej.

Tab. 18. Udział pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii (wyniki badania EPIC MCL[3]).

Linia leczenia	I	II	III	IV	V	VI
Udział leczonych daną linią	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 19. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem.

Linia leczenia	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy przejdą do kolejnych linii leczenia		Odsetek pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej	Liczba pacjentów, którzy otrzymają kolejną linię leczenia, nie leczeni wcześniej ibrutynibem	Odsetek osób kwalifikujących się do PL, którzy po danej linii leczenia faktycznie otrzymają ibrutynib (mediana)	Liczba pacjentów wchodzących do program lekowego po danej linii leczenia, zdiagnozowanych w jednym roku
	łącznie	W tym pacjenci nowo zdiagnozowani, którzy nie byli wcześniej leczeni ibrutynibem*				
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
V	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
					[redacted]	[redacted]

*różnica liczby pacjentów leczonych daną linią leczenia łącznie i liczby pacjentów, którzy otrzymają ibrutynib w ramach tej samej linii leczenia

2.3.3.3 Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

Przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej do programu lekowego dedykowanego MCL zostanie włączonych [redacted] pacjentów aktualnie leczonych. Dodatkowo na bazie rocznej zapadalności będzie wchodziło do programu [redacted] pacjentów rocznie (Tab. 20).

Tab. 20. Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Populacja	Wartość
Liczba pacjentów aktualnie zdiagnozowanych, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL (na podstawie chorobowości według stanu na 1 stycznia 2023)	[redacted]
Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów rokrocznie, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL (roczna liczba nowozdiagnozowanych w latach 2023-2024)	[redacted]

2.3.4 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Populację docelową wskazaną we wniosku stanową wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Przebieg szacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku jest tożsamy ze sposobem szacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jedyną różnicę stanowi nieuwzględnienie przy szacowaniu populacji docelowej wskazanej we wniosku odsetka pacjentów kwalifikujących się do PL, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib (3. pytanie z ankiety skierowanej do ekspertów). Wielkość populacji docelowej oszacowanej na bazie chorobowości wynosi [redacted] osób (Tab. 21), natomiast oszacowanej na bazie zapadalności wynosi [redacted] osób (rokrocznie; Tab. 22).

Tab. 21. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Linia leczenia	Odsetek pacjentów leczonych daną linią	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego
I	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]
V	[redacted]	[redacted]
VI	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

Tab. 22. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Linia leczenia	Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy przejdą do kolejnych linii leczenia		Odsetek pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia
	łącznie	w tym leczeni poza PL*		
I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
V	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
VI	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.3.5 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie ibrutynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)" (od września 2017 roku).

Liczbę osób leczonych daną substancją w ramach PL przedstawiają Uchwały Rady NFZ[43,44,45,46]. W tabeli poniżej (Tab. 23) przedstawiono liczbę pacjentów leczonych IBR w latach 2018-2019 w ramach PL (wartości określono na podstawie liczby pacjentów, u których rozliczono koszt ibrutynibu).

Tab. 23 Liczba osób leczonych ibrutynibem w ramach PL „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1" według Uchwał Rady NFZ

Program lekowy	2018	2019	2020	2021
„Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową"	252	494	572	711

Ibrutynib jest również obecnie stosowany u pacjentów z MCL w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zgodnie z danymi uzyskanymi od Zamawiającego w 2021 roku terapię ibrutynibem w ramach RDTL stosowało [redacted] pacjentów.

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące liczebności populacji, w której ibrutynib jest obecnie stosowany (Tab. 24).

Tab. 24 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Parametr	Wartość
Program lekowy B.92.	711
RDTL	[redacted]
Łącznie	[redacted]

2.3.6 Podsumowanie oszacowania wielkości populacji, zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W Tab. 25 podsumowano oszacowania populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.

Tab. 25 Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA.

Populacja	Liczba pacjentów	Komentarz
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[redacted]	opis szacowania populacji w rozdziale 2.3.2, podsumowanie w rozdziale 2.3.2.4
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	aktualnie leczeni: [redacted] nowozdiagnozowani (oszacowanie na podstawie zapadalności rocznej): [redacted]	opis szacowania populacji w rozdziale 2.3.4
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	informacje o populacji w rozdziale 2.3.5
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej	aktualnie leczeni: [redacted] nowo zdiagnozowani (oszacowanie na podstawie zapadalności rocznej): [redacted]	opis szacowania populacji w rozdziale 2.3.3, podsumowanie w rozdziale 2.3.3.3

2.4 Założenia przyjęte w scenariuszach

2.4.1 Scenariusz istniejący

2.4.1.1 Ibrutynib w ramach RDTL

Zgodnie informacją uzyskaną od Zamawiającego ibrutynib dostępny jest w ramach RDTL. W 2021 roku włączono [redacted] pacjentów z MCL na terapię ibrutynibem w ramach RDTL. Pacjenci mogą być leczeni w ramach RDTL po wyczerpaniu wszystkich dostępnych refundowanych opcji. W konsekwencji można przyjąć, że wszyscy pacjenci leczeni w RDTL spełniają kryteria populacji docelowej niniejszej analizy.

[redacted]

W celu określenia długości terapii w RDTL założono, że prawdopodobieństwo przerwania terapii w kolejnych kwartałach będzie zgodne z krzywą czasu trwania terapii ibrutynibem w analizie ekonomicznej (co oznacza założenie odnośnie tempa przerywania terapii spójne z przyjętym dla programu lekowego, szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 2.4.4).

Oszacowano, że liczba osobolat terapii ibrutynibem w kolejnych latach wyniesie [redacted] (Tab. 26).

Tab. 26 Wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem pacjentów leczonych w ramach RDTL

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa, w tym:	[redacted]	[redacted]
Leczeni ibrutynibem w ramach RDTL	[redacted]	[redacted]
Leczeni terapią standardową	[redacted]	[redacted]

2.4.1.2 Pozostałe terapie

Komparator w niniejszej analizie stanowi terapia standardowa. Przyjęto, że terapiami stosowanymi w ramach terapii standardowej będą najczęściej stosowane terapie lekowe powyżej I linii u pacjentów z MCL w praktyce klinicznej. W tym celu posłużono się wynikami badania EPIC MCL [redacted]

[redacted]

Tab. 27. Terapie lekowe stosowane w MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [redacted] (wyniki badania EPIC MCL[3]).

Schemat leczenia	N	Częstość stosowania (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Schemat leczenia	N	Częstość stosowania (%)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Ryc. 1. Najczęściej stosowane terapie lekowe u pacjentów chorych na MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [redacted] (wyniki badania EPIC MCL[3]).

[redacted]

2.4.1.3 Udział poszczególnych schematów leczenia

Terapiami uwzględnionymi w ramach terapii standardowej są schematy lekowe: [redacted] W ramach analizy wpływu na budżet stanowią one 100% aktualnie stosowanych leków w populacji docelowej, wyłączając pacjentów leczonych ibrutynibem w ramach RDTL. Udział poszczególnych terapii oszacowano z uwzględnieniem proporcji między terapiami obserwowanej w badaniu EPIC MCL (Ryc. 1, rozdział 2.4.1.2).

Poniżej zestawiono prognozowane udziały wszystkich uwzględnionych leków w scenariuszu istniejącym, tj. ibrutynibu stosowanego w RDTL (por. rozdz. 2.4.1.1) oraz pozostałych leków stosowanych w ramach terapii standardowej (Ryc. 2).

Ryc. 2 Częstość stosowania poszczególnych schematów lekowych w scenariuszu istniejącym

[redacted]

2.4.2 Scenariusz nowy, podstawowy

2.4.2.1 Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego

W ramach scenariusza nowego przyjęto, że pacjenci włączeni do leczenia ibrutynibem w ramach RDTL do końca 2022 roku w momencie rozpoczęcia finansowania ibrutynibu w programie lekowym zostaną automatycznie zakwalifikowani do programu. Zgodnie z oszacowaniami liczba pacjentów zakwalifikowanych do RDTL do końca 2022 roku i kontynuujących leczenie w pierwszym kwartale 2023 roku wyniesie [redacted]

W konsekwencji liczba pacjentów z MCL obecnie leczonych innymi lekami niż ibrutynib, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do programu wyniesie [redacted] Założono, że pacjenci ci będą włączani do PL w ciągu 2 pierwszych lat jego trwania. W każdym z ośmiu kwartałów odsetek pacjentów aktualnie leczonych,

wchodzących do programu będzie taki sam i wyniesie 12,5%. Jest to założenie własne, przyjęte ze względu na brak danych z praktyki klinicznej, które można by wykorzystać do zaprojektowania szybkości wchodzenia pacjentów, aktualnie leczonych innymi terapiami, do nowego programu lekowego. W momencie wejścia refundacji ibrutynibu w MCL, część pacjentów będzie w trakcie terapii innymi lekami/schematami złożonymi, po których odnotuje odpowiedź na leczenie i dopiero z czasem – progresję i konieczność rozważenia kolejnej terapii (np. ibrutynibem). [redacted]

Szybkość wchodzenia nowo zdiagnozowanych pacjentów do programu lekowego przyjęto na podstawie wyników badania EPIC MCL dotyczących czasu rozpoczynania poszczególnych linii leczenia od momentu rozpoznania choroby. Odnotowany w badaniu EPIC MCL czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia n-tej linii leczenia przedstawiono na Ryc. 3.

Ryc. 3. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia n-tej linii leczenia (m-ce; wyniki badania EPIC MCL[3]).

[redacted]

Odnotowany w badaniu EPIC MCL rozkład liczby pacjentów rozpoczynających terapię danej linii w czasie od momentu rozpoznania choroby przedstawiono na rycinach poniżej (oś Y przedstawia liczbę pacjentów). W modelu BIA wyniki badania EPIC MCL dotyczące szybkości rozpoczynania kolejnych linii leczenia (odsetki pacjentów) od momentu rozpoznania choroby zaimplementowano z podziałem na kwartały.

Ryc. 4. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia II linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3]).

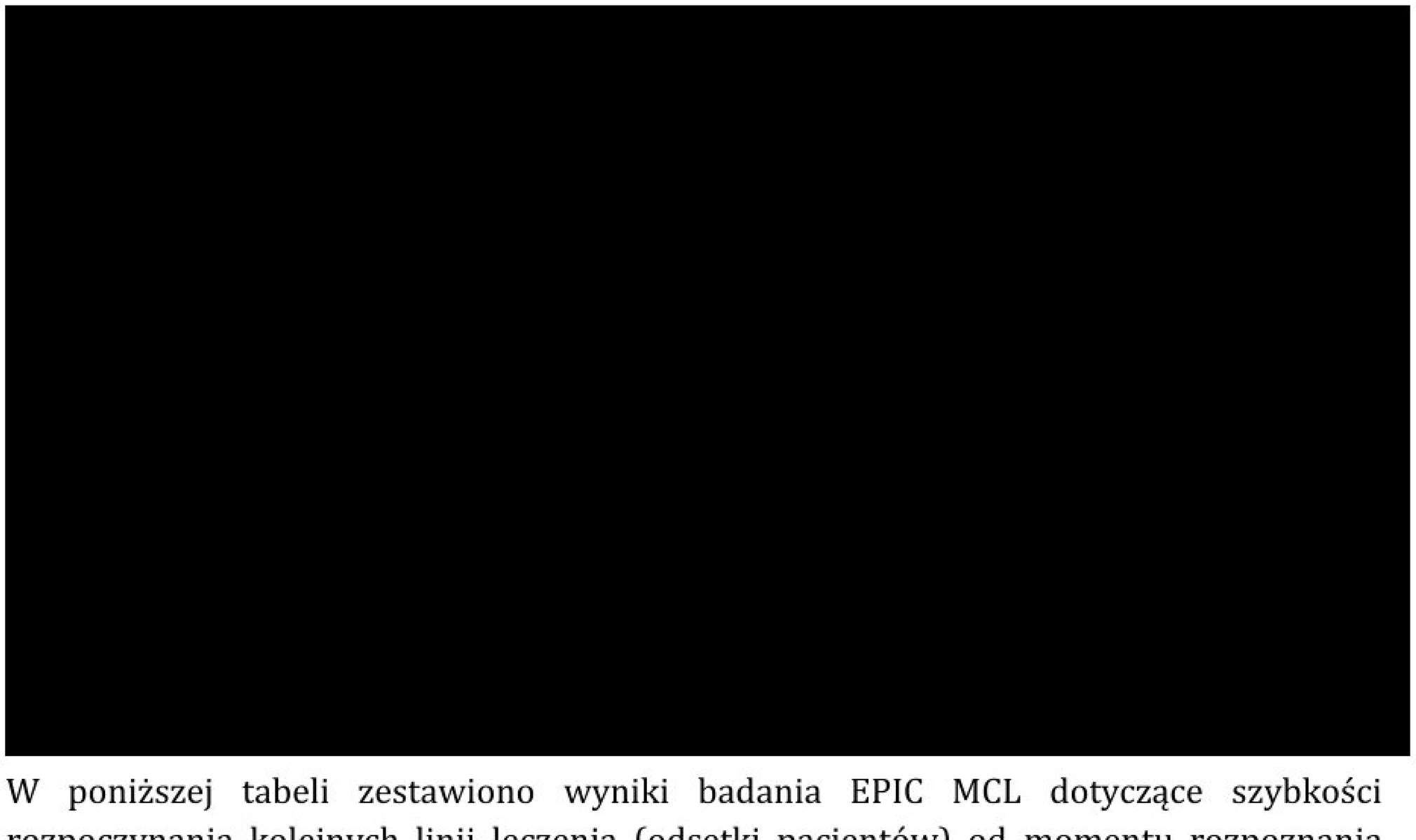
[redacted]

Ryc. 5. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia III linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3]).

[redacted]

Ryc. 6. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia IV linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3]).

Ryc. 7. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia V linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3]).



W poniższej tabeli zestawiono wyniki badania EPIC MCL dotyczące szybkości rozpoczynania kolejnych linii leczenia (odsetki pacjentów) od momentu rozpoznania choroby z podziałem na kwartały (Tab. 28).

Tab. 28 Odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL

Linia leczenia	Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL (%)	
	1. rok	2. rok
II	[redacted]	[redacted]
III	[redacted]	[redacted]
IV	[redacted]	[redacted]
V	[redacted]	[redacted]
VI	[redacted]	[redacted]

2.4.3 Scenariusz nowy – minimalny i maksymalny

W analizie wpływu na budżet niepewność dotyczącą oszacowanej populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego. Wartości parametrów różnicujących scenariusze analiz przedstawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Wartości parametrów różnicujących scenariusze analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wartość	Źródło
Chorobowość MCL		
Sc. podstawowy	3,6/100 tys. mieszkańców (1 374 osób w Polsce)	10-letnia chorobowość MCL w Wielkiej Brytanii (rejestr HMRN)[29]
Sc. minimalny	3,5/100 tys. mieszkańców (1 336 osób w Polsce)	dane z Raportu Orphanet 2022[33]
Sc. maksymalny	4,0/100 tys. mieszkańców (1 526 osób w Polsce)	Analiza BIA_Lenalidomid 2019[34]
Zapadalność na MCL		
Sc. podstawowy	318 nowych chorych rocznie	zapadalność na MCL na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (Gałązka 2007[30]) skorygowana o prognozowany wzrost równy wzrostowi zapadalności na chłoniaki nieziarnicze na podstawie danych KRN[10]
Sc. minimalny	245 nowych chorych rocznie	zapadalność na MCL na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (Gałązka 2007[30])
Sc. maksymalny	350 nowych chorych rocznie	[redacted] zapadalności na MCL w Polsce podana przez ekspertów na Spotkaniu Ekspertów [redacted]

2.4.4 Kontynuacja leczenia w programie lekowym

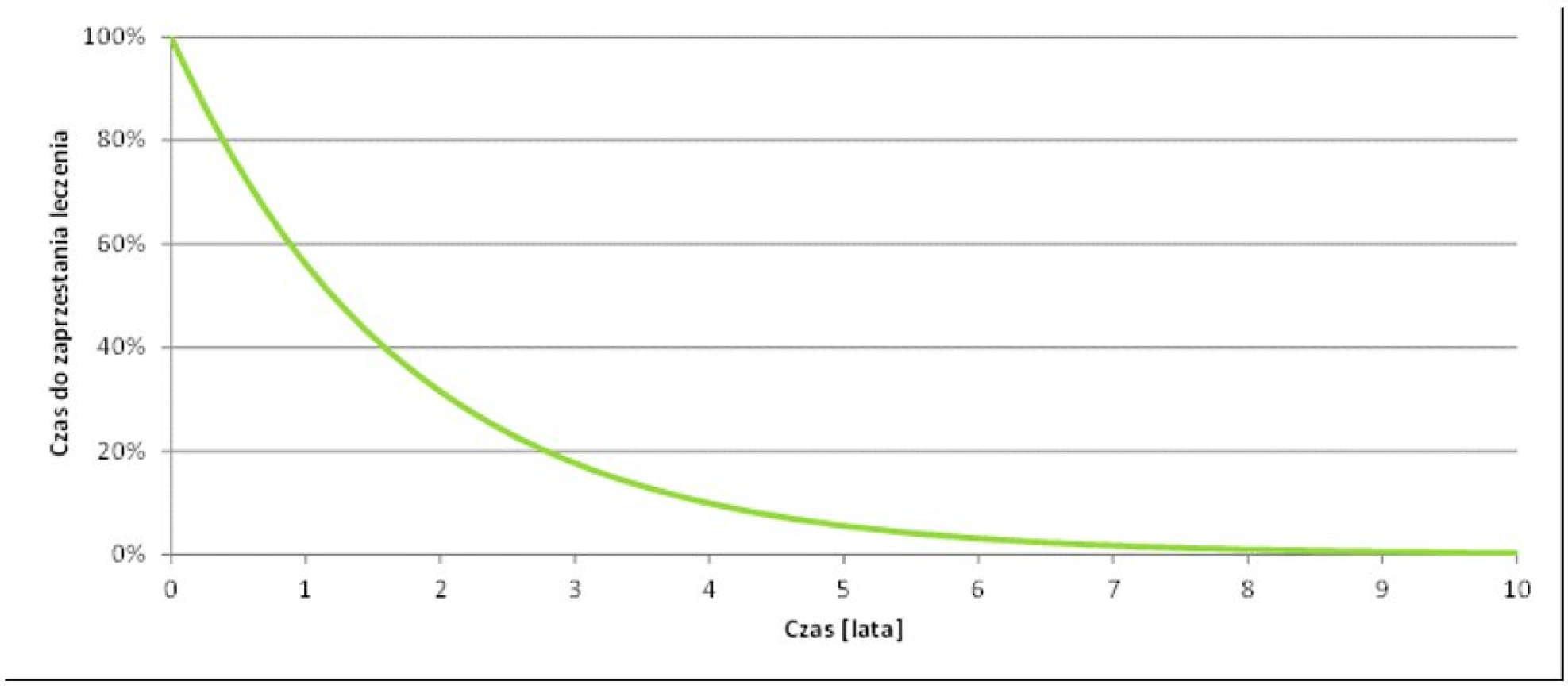
Zgodnie z projektem programu lekowego dedykowanego MCL do kryteriów zakończenia udziału w programie należą:

[redacted]

[redacted]

Czas pozostawania pacjentów w programie lekowym określono na podstawie danych z badania RAY.[47,48,49] Wykorzystano ekstrapolowaną krzywą czasu na leczeniu pochodzącą z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku i uwzględnioną w Analizie ekonomicznej[50] (Ryc. 8). Ekstrapolacja jest często stosowaną techniką wynikającą z relatywnie krótkiego okresu obserwacji pacjentów w badaniach klinicznych w porównaniu z horyzontami czasowymi analiz ekonomicznych. W ramach analizy wrażliwości przyjęto krzywą PFS dla ibrutynibu uwzględnioną w Analizie ekonomicznej. Metodę ekstrapolacji danych szczegółowo opisano w Analizie ekonomicznej w rozdziale „Czas trwania leczenia".

Ryc. 8. Ekstrapolowana krzywa parametryczna czasu na leczeniu dla ibrutynibu (na podstawie danych z modelu dołączonego do Analizy ekonomicznej[50]).



2.4.5 Czas leczenia w ramieniu komparatora

Czas trwania terapii w ramieniu komparatora określono spójnie z założeniami analizy ekonomicznej. Uwzględniono przy tym maksymalną liczbę cykli terapii dla poszczególnych schematów (por. rozdz. 2.5.2.1) oraz przerywanie leczenia w przypadku wystąpienia progresji. W efekcie oszacowano średnią liczbę cykli leczenia w ramach poszczególnych schematów,

2.5 Dane kosztowe

2.5.1 Koszty programu lekowego / RDTL

2.5.1.1 Koszty leku

Koszt terapii ibrutynibem oszacowano na podstawie ceny zadeklarowanej przez zleceniodawcę oraz proponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Produkt leczniczy Imbruvica® zgodnie z ChPL należy stosować w dawce 560 mg/dobę czyli 4 kapsułki dziennie. Założono, że ibrutynib refundowany w programie lekowym leczenia MCL będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib*, w ramach której finansowane jest obecnie opakowanie Imbruvica® 140 mg, 90 kaps. w ramach programu lekowego B.92 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5.4).

Tab. 30. Koszt produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto opakowania (zł)	Urzędowa cena zbytu opakowania (zł)	Cena hurtowa opakowania bez RSS (zł)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przekazaną informacją mechanizm RSS będzie polegał na tym, [redacted]

Tab. 31 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant z RSS).

Opakowanie	Cena netto po której szpital zakupi lek [zł]	Cena brutto po której szpital zakupi lek* [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.5.1.2 Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym / RDTL

Koszt monitorowania pacjentów oszacowano na podstawie harmonogramu badań w proponowanym programie lekowym. Założono, że pacjent odbywa 6 porad ambulatoryjnych rocznie związanych z wydaniem recepty na preparat Imbruvica®. Zgodnie z danymi ze sprawozdania NFZ za IV kwartał 2021 r.[46] w ramach programu lekowego B.92. Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w 2021 roku rozliczono 3 703 świadczeń ambulatoryjnych u 668 pacjentów, co oznacza średnio 6 wizyt ambulatoryjnych na pacjenta.

Tab. 32. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.[51]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa*	Koszt [zł]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16

* 1 punkt =1 zł

W przypadku terapii w ramach RDTL przyjęto, podobnie jak w programie lekowym, że pacjent odbywa 6 porad ambulatoryjnych rocznie. Koszt porady ambulatoryjnej został oszacowany jako świadczenie w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (Tab. 33). Założono, że wykonuje się świadczenie specjalistyczne 4-go typu, zgodnie z założeniem przyjętym dla porad ambulatoryjnych realizowanych u pacjentów leczonych terapią standardową (szczegółowy opis przedstawiono w analizie ekonomicznej).

Tab. 33. Koszt porady ambulatoryjnej.[52]

Kod	**Nazwa**	**Wycena punktowa**	**Koszt [zł]***
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	172,00

* 1 punkt = 1 zł

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym. Koszt diagnostyki w programie dedykowanym MCL oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w obecnie istniejących programach lekowych dla nowotworów hematologicznych (Tab. 34). Porównanie badań uwzględnionych w ramach monitorowania terapii w poszczególnych programach wskazuje, że największa zbieżność z projektem programu lekowego dla ibrutynibu w MCL występuje dla programu piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych.

Ryzyko niedoszacowania kosztu diagnostyki w programie wydaje się małe porównując małą liczbę badań uwzględnionych w harmonogramie dla proponowanego programu lekowego z liczbą badań wymienionych w obecnie obowiązującym programie lekowym dla piksantronu.

Tab. 34. Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny punktowej diagnostyki w innych PL dla nowotworów układu krwiotwórczego.[53]

Kod	Nazwa	Wartość punktowa za rok
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych	2 528,50
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 1 rok terapii	3 990,00
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 2 i kolejny rok terapii	873,00
5.08.08.0000020	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej	7 008,96
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego	3 350,00
5.08.08.0000073	Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną	9 196,80
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe	2 943,00
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207,00**
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598,00
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 1 rok terapii	3 990,00
5.08.08.0000116	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe – 2 i kolejny rok terapii	873,00
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem – 1 rok terapii	3 242,00
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem – 2 i kolejny rok terapii	1 090,00
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki CD30+	3 861,00
5.08.08.0000145	Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową	3 375,51**
Wartość uwzględniona w analizie na podstawie diagnostyki w programie piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (wykorzystana w analizie podstawowej)		2 528,50

* 1 punkt =1 zł; ** maksymalny czas leczenia w programie krótszy niż rok

2.5.2 Koszty schematów chemioterapii

2.5.2.1 Koszty leków

Dawkowanie leków w schematach chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań klinicznych, w których stosowano wymienione schematy leczenia. W pierwszej kolejności analizowano badania kliniczne prowadzone w grupie pacjentów z MCL. W przypadku braku lub ograniczonej liczby badań w populacji MCL dla danego schematu brano pod uwagę również badania kliniczne w szerszej populacji, tj. w populacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Ponadto dawkowanie schematów na podstawie badań klinicznych kontrolnie sprawdzono z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dla chłoniaków nieziarniczych. W przypadku braku niektórych danych w badaniach i wytycznych klinicznych poszukiwano dodatkowych informacji na stronach internetowych instytucji realizujących chemioterapię dla pacjentów z nowotworami hematologicznymi.

Do oszacowania średniej dawki dobowej leków podawanych w ramach schematu chemioterapii na pacjenta przyjęto za Analizą ekonomiczną[50] dołączoną do wniosku, że średnia masa i powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL wyniesie odpowiednio 77,3 kg i 1,87 m^2. Kryteria, którymi kierowano się przy wyborze powyższych parametrów opisano szczegółowo w aneksie 11.4.

Tab. 35. Dawkowanie poszczególnych leków w ramach schematów chemioterapii.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Średnia liczba cykli (z uwzgl. PFS)	Źródło
R-CHOP	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cyklofosfamid: 750 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Doksorubicyna: 50 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m2) 1. dzień cyklu, podanie dożylne Prednizon: 100 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni	8 cykli	5,1 cykli	Kluin-Nelemans 2012,[54] Robak 2015,[55] Lenz 2005,[56] Delaure 2013,[57] Furtado 2015[58]
R-COP (R-CVP)	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cyklofosfamid: 750 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Winkrystyna: 1,4-2 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1,7 mg/m2) 1. dzień cyklu, podanie dożylne Prednizon: 40 mg/m2 1-5. dzień	8 cykli	5,1 cykli	Marcus 2005[59]

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Średnia liczba cykli (z uwzgl. PFS)	Źródło
	cyklu, podanie doustne Cykl 21 dni			
R-DHAP	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m2, co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 100 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 21 dni	4 cykle	3,4 cykli	Delaure 2013,[57] LyMa Trial Gouill 2010 abstrakt,[60] Witzig 2008,[61] Mey 2006
R-IVAC	Rytuksymab: 375 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cytarabina: 1000-2000 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1500 mg/m2), co 12 godzin (4 dawki) 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylne Etopozyd: 60 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Ifosfamid: 1000-1500 mg/m2 (przyjęto wartość środkową 1250 mg/m2) 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Mesna: 300 mg/m2 i 600 mg/m2 1-5. dzień cyklu, podanie dożylne Metotreksat: 12 mg 5. dzień cyklu, podanie dokanałowe Folinian wapnia: 15 mg, 24 godziny po metotreksacie, podanie doustne G-CSF 5µg/kg, (do osiągnięcia liczby granulocytów >1 x 109/l, założono 7 podań), podanie podskórne Cykl 21 dni	5 cykli	3,9 cykli	Brak badań klinicznych w populacji z MCL oraz w populacji z chłoniakiem nieziarniczym. Do określenia dawkowania wykorzystano opis schematu zamieszczony w wytycznych PTOK[62] dla chłoniaka Burkitta (chłoniak nieziarniczy). Długość cyklu określono na podstawie danych ze strony internetowej Cancer Therapy Advisor[63], natomiast liczbę podań G-CSF na podstawie schematu opisanego na stronie NHS England[64] z uwagi na brak takiej informacji w polskich wytycznych.

Schemat chemioterapii	Dawkowanie	Maksymalna liczba cykli	Średnia liczba cykli (z uwzgl. PFS)	Źródło
				Liczba cykli na podstawie badania EPIC MCL.[3] W badaniu EPIC schemat zastosowano u 6 pacjentów, z czego 1 otrzymał 5 cykli, 2 otrzymało 4 cykle, 1 otrzymał 3 cykle a pozostali 1 (Tab. 36).
DHAP	Deksametazon: 40 mg 1-4. dzień cyklu, podanie doustne Cytarabina: 2000 mg/m2, co 12 godzin (dwie dawki) 2. dzień cyklu, podanie dożylne Cisplatyna: 100 mg/m2 1. dzień cyklu, podanie dożylne Cykl 21 dni	4 cykle	3,4 cykli	Delaure 2013[57]
Bendamustyna	90 mg/m2 1. i 2. dzień cyklu, podanie dożylne, cykl 28 dni	6 cykli	3,6 cykli	Rigacci 2012,[65] Robinson 2008,[66] Rummel 2005,[67] Czuczman 2015,[68] Rummel 2016[69]

Tab. 36. Liczba podanych cykli schematu R-IVAC stosowanego jako II lub kolejna linia leczenia na podstawie danych z badania EPIC MCL [redacted]

Liczba pacjentów	Liczba cykli schematu R-IVAC
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.5.2.2 Koszty podania

Koszt podania leków oszacowano uwzględniając zasadę opisaną w odnalezionym raporcie AOTMiT.[70]

Przyjęto następujące założenia:

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

Podsumowanie wykonanych założeń przyjętych w celu oszacowania kosztu podania schematów uwzględnionych w ramach terapii standardowej zamieszczono w Tab. 37. Szczegółowe opis przyjętych założeń przedstawiono poniżej.

2.5.2.2.1 R-CHOP

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu i doksorubicyny dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki podawane są 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenie R-CHOP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.2 R-COP (R-CVP)

Podanie rytuksymabu oraz winkrystyny odbywa się we wlewie dożylnym, natomiast podanie cyklofosfamidu dożylnie w bolusie. Wszystkie chemioterapeutyki są podawane 1. dnia każdego cyklu. Dodatkowo przez pierwsze 5 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie prednizon. Pierwsze podanie prednizonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt prednizonu w tym dniu jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenie R-COP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-CHOP będzie podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.3 R-DHAP

Podanie rytuksymabu i cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.4 R-IVAC

Rytuksymab podaje się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Również pierwszego dnia cyklu podawane są we wlewie dożylnym etopozyd, ifosfamid, mesna oraz cytarabina. Cytarabina podawana jest przez dwa pierwsze dni w dwóch dawkach co 12 godzin (łącznie 4 dawki leku). Etopozyd, ifosfamid oraz mesna podawane są przez 5 dni cyklu. W 5. dniu cyklu podawany jest dodatkowo metotreksat dokanałowo. Dobę po podaniu metotreksatu pacjent powinien przyjąć doustnie folinian wapnia. Od 2. doby po zakończeniu chemioterapii zalecane jest przyjmowanie podskórne czynnika pobudzającego rozwój kolonii granulocytowych – filgrastymu. Na potrzeby oszacowania kosztów założono, że lek będzie przyjmowany codziennie przez 7 kolejnych dni.[64] Cykl leczenia R-IVAC trwa 3 tygodnie.

Schemat R-IVAC będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

Założono, że filgrastym będzie stosowany samodzielnie przez pacjenta po wcześniejszym przeszkoleniu przez personel medyczny w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii. Tym samym pacjent nie będzie musiał przychodzić dodatkowo na poradę ambulatoryjną związana z chemioterapią, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

2.5.2.2.5 DHAP

Podanie cisplatyny odbywa się we wlewie dożylnym pierwszego dnia cyklu. Czas podania cisplatyny przekracza 24 godziny. Cytarabinę podaje się we wlewie dożylnym drugiego dnia cyklu w dwóch dawkach co 12 godzin. Dodatkowo przez pierwsze 4 dni cyklu pacjent przyjmuje doustnie deksametazon. Pierwsze i drugie podanie deksametazonu (lek z listy aptecznej) w cyklu odbywa się podczas hospitalizacji, tym samym założono, że koszt deksametazonu w tych dniach jest wliczony w koszt hospitalizacji. Cykl leczenia R-DHAP trwa 3 tygodnie.

Schemat R-DHAP będzie podawany w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.6 Bendamustyna

Bendamustynę podaje się dożylnie we wlewie w dwóch następujących po sobie dniach (1. i 2. dzień cyklu). Cykl leczenia bendamustyną trwa 4 tygodnie.

Bendamustyna będzie podawana w ramach hospitalizacji hematologicznej, zgodnie z przyjętą zasadą szacowania kosztów podania (patrz opis na początku rozdziału).

2.5.2.2.7 Podsumowanie

Sposób szacowania kosztu podania poszczególnych schematów leczenia przedstawiono w Tab. 37. Wycenę punktową hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii zestawiono w Tab. 38. Natomiast wycenę punktową wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań zawiera Tab. 39. Koszt podania w cyklu będzie równy iloczynowi liczby punktów za świadczenia i 52 zł.

Tab. 37. Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
R-CHOP	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Doksorubicyna	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Prednizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-COP (R-CVP)	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja jednego dnia	Podanie leków realizowane łącznie
	Cyklofosfamid	Dożylne	1.		
	Winkrystyna	Dożylne	1.		
	Prednizon	Doustne	1.-5.	-	-
R-DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Rytuksymab	Dożylne	1.		
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
R-IVAC	Rytuksymab	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	4 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	1. i 2.		
	Etopozyd	Dożylne	1.-5.		
	Ifosfamid	Dożylne	1.-5.		
	Mesna	Dożylne	1.-5.		
	Metotreksat	Dokanałowo	5.		
	Folinian Wapnia	Doustnie	6.	-	-
	G-CSF (Filgrastim)	Podskórne	7.-14.	-	-

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Dzień podania w cyklu	Świadczenie	Uwaga
DHAP	Cisplatyna	Dożylne	1.	Hospitalizacja hematologiczna	2 osobodni*
	Cytarabina	Dożylne	2.		
	Deksametazon	Doustne	1.-4.	-	-
Bendamustyna w monoterapii	Bendamustyna	Dożylne	1. i 2.	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*

* liczba osobodni liczona jako dzień wypisu – dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ

Tab. 38. Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.[71]

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000170	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (1-3 dzień)	686,00
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych/zakwaterowanie (za 4 i kolejny)	612,73
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu część A	390,00

Tab. 39. Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 37 i Tab. 38).

Tydz	Liczba punktów za wykonane świadczenia					
	BENDA	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP
1	686,00	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00
2	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00
5	686,00	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	-	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00
8	-	-	-	-	-	-
9	686,00	-	-	-	-	-
10	-	390,00	390,00	1 372,00	2 670,73	1 372,00
11	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-
13	686,00	390,00	390,00	-	2 670,73	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	390,00	390,00	-	-	-

Tydz	Liczba punktów za wykonane świadczenia					
	BENDA	R-CHOP	R-COP	R-DHAP	R-IVAC	DHAP
17	686,00	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	-	390,00	390,00	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-
21	686,00	-	-	-	-	-
22	-	390,00	390,00	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-

2.5.3 Inne koszty medyczne

W analizie wpływu na budżet uwzględniono również inne koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z MCL (koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL). Świadczenia uwzględnione przy szacowaniu innych kosztów medycznych przedstawiono w Tab. 40. Sposób liczenia kosztów jednostkowych oraz zużycie zasobów przedstawiono w Analizie ekonomicznej[50] dołączonej do wniosku (rozdziały: „Zużycie zasobów" i „Koszty jednostkowe").

Tab. 40. Świadczenia stosowane w rutynowej opiece nad pacjentami chorymi na MCL.

Lek	**Porada ambulatoryjna obejmująca badania (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)**	**Hospitalizacja (niezwiązana z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi)**	**Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych**	**Przetoczenie płytek krwi**	**Podanie czynników G-CSF nie związane z działaniami niepożądanymi leków**	**Leczenie przetoczeniami immunoglobulin**
Ibrutynib	-*	X	X	X	X	X
Terapia standardowa	X	X	X	X	X	X
*oszacowano osobno w celu wyszczególnienia kosztów monitorowania pacjentów w programie lekowym (rozdział 2.5.1)						

Średni roczny koszt rutynowej opieki nad chorymi na MCL (bez uwzględnienia kosztów leczenia w ramach programu lekowego) przedstawiono w Tab. 41. Koszt wygenerowano z modelu ekonomicznego dołączonego do wniosku (zakładka „*Cost inputs*" w części

„*Routine Care and Follow-up Cost*", przy ustawieniu kosztu badania w programie lekowym oraz kosztu porady w programie lekowym na poziomie 0 zł w zakładce „*Micro cost*").

Tab. 41. Inne koszty medyczne (koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL).

Lek	Średni koszt w przeliczeniu na cykl (zł)	Średni koszt roczny (zł)
Ibrutynib	411,97	5 370,30
Terapia standardowa (w tym koszt porad ambulatoryjnych)	1 155,33	15 060,56

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty generowane w okresie do wystąpienia progresji choroby zarówno dla pacjentów leczonych ibrutynibem oraz pacjentów leczonych terapią standardową. Jest to związane z uwzględnieniem w modelu wpływu na budżet wyłącznie stanu przed progresją. W modelu nie różnicowano różnych stanów zdrowotnych pacjentów. Biorąc pod uwagę horyzont czasowy analizy takie uproszczenie ma niewielki wpływ na wyniki. Ponadto przyjęte założenie jest konserwatywne jako, że w scenariuszu istniejącym koszty leczenia po progresji byłyby wyższe niż w scenariuszu nowym (ze względu na krótszy czas do progresji w przypadku stosowania terapii standardowej niż w przypadku terapii ibrutynibem).

2.5.4 Kwalifikacja do grupy limitowej

Obecnie ibrutynib jest finansowany w Polsce w ramach programu lekowego w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)". Aktualnie refundowane jest jedno opakowanie: *Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg*, 90 kaps. kod EAN: 5909991195137. Jego refundacja odbywa się w ramach grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib*[72].

Zgodnie z brzmieniem art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji[5], dopuszczalne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ibrutynibu jedynie w przypadku, gdy nie są spełnione następujące warunki względem leków w już istniejących grupach:

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

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

Przyjęcie powyższego założenia jest zgodne ze stosowaną praktyką w tym zakresie. Poniżej zestawiono wybrane substancje czynne, z których każda refundowana jest w co najmniej dwóch programach lekowych, w tym również w chorobach nowotworowych[72]. Jednocześnie każda z przedstawionych substancji finansowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej dedykowanej tej substancji. Nazwa żadnej z tych grup nie określa wskazania refundacyjnego, a leki finansowane są w ramach tych grup w leczeniu różnych jednostek chorobowych i programów lekowych (Tab. 42).

Tab. 42 Grupy limitowe dla wybranych leków

Substancja czynna	Grupa limitowa	Programy lekowe powiązane z grupą
Adalimumab	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.
Certolizumab pegol	1104.0, Certolizumab pegol	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.
Cetuksymab	1057.0, Cetuximab	B.4.; B.52.
Dazatynib	1059.0, Dazatynib	B.14.; B.65.
Ekulizumab	1171.0, Ekulizumab	B.95.; B.96.
Eltrombopag	1172.0, Eltrombopag	B.97.; B.98.; B.127.
Etanercept	1050.2, blokery TNF – etanercept	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.
Ewerolimus	1086.0, Ewerolimus	B.10.; B.53.
Golimumab	1050.4, blokery TNF – golimumab	B.33.; B.35.; B.36.
Infliksymab	1050.3, blokery TNF – infliksymab	B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55.
Lenalidomid	1120.0, Lenalidomid	B.54.; B.84.
Niwolumab	1144.0, Niwolumab	B.59; B.6.; B.10.; B.100; B52.; B.100.
Rytuksymab	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.75.
Sorafenib	1078.0, Sorafenib	B.3.; B.5.; B.10.; B.119
Sunitynib	1079.0, Sunitynib	B.3.; B.8.; B.10.; B.53.

Nazwa grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib*, do której należy ibrutynib, również nie określa szczegółowego wskazania, którego dotyczy. W związku z tym założono, że decyzja o refundacji ibrutynibu we wnioskowanej populacji docelowej, analogicznie jak w przypadku powyższych leków, spowoduje zakwalifikowanie wnioskowanego opakowania do istniejącej grupy limitowej *1166.0, Ibrutynib* i rozszerzenie zakresu refundacji o pacjentów z MCL.

2.5.5 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzano dyskontowania.

2.6 Podsumowanie tabelaryczne wartości wejściowych do kalkulatora

Główne parametry wejściowe modelu analizy wpływu na budżet wykorzystane do oszacowania aktualnych wydatków NFZ ponoszonych na leczenia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu oraz wydatków, które będą ponoszone po wprowadzeniu programu lekowego zebrano w Tab. 43. Sposób szacowania kosztów schematów lekowych przedstawiono w rozdziale 2.5.2.

Tab. 43. Główne parametry wejściowe analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego – podstawowego.

Parametr	Opis	Wartość
Populacja		
Liczba chorych na MCL w Polsce	oszacowanie na podstawie współczynnika 10-letniej chorobowości w UK (rejestr HMRN)	1 374
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami (dotyczy pacjentów aktualnie leczonych)	wyniki z badania EPIC MCL [redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych daną linią, kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	[redacted]
Liczba nowych chorych na MCL w Polsce, rocznie	oszacowano na podstawie zapadalności na MCL w 2006 r (dane Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego), uwzględniając prognozowany wzrost zapadalności	318

Parametr	Opis	Wartość
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	[redacted]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	[redacted]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	[redacted]
Aktualnie stosowane terapie w ramach terapii standardowej		

Parametr	Opis	Wartość
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów	dane z badania EPIC MCL (najczęściej stosowane terapie lekowe w II i kolejnych liniach leczenia [redacted] założono, że wszyscy pacjenci stosują wybrane terapie w stosunku obserwowanym w badaniu EPIC MCL	[redacted]

Parametr	Opis	Wartość
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych terapią standardową		
Koszty terapii lekowych	dawkowanie schematów leczenia zaczerpnięto z piśmiennictwa, koszt podania schematów oszacowano z uwzględnieniem danych z raportu AOTMiT nr: AOTM-OT-0394	Schemat leczenia / Roczny koszt leków (zł) / Roczny koszty podania (zł) RCHOP / 13 212,80 / 1 991 RCOP / 12 811,54 / 1 991 RDHAP / 10 724,83 / 4 687 DHAP / 2 740,74 / 4 687 RIVAC / 20 614,72 / 10 443 BENDA / 12 058,83 / 1 408 **Średnia ważona / 10 008,84 / 3 692**
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	zaczerpnięte z modelu ekonomicznego	Średni roczny koszt: 15 060,56zł
Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)		
Szybkość wchodzenia pacjentów aktualnie leczonych do programu lekowego	założono, stałą szybkość wchodzenia pacjentów do PL w ciągu 2 pierwszych lat trwania programu	12,5% aktualnie leczonych pacjentów na kwartał przez 2 pierwsze lata trwania PL
Szybkość wchodzenia nowo diagnozowanych pacjentów w jednym roku, spełniających kryteria kwalifikacji, do programu lekowego	wyniki badania EPIC MCL (dane dotyczące czasu rozpoczynania danej linii leczenia od momentu zdiagnozowania choroby)	Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL (%) [redacted]

Parametr	Opis	Wartość
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych ibrutynibem (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)		
Koszt leku Imbruvica	dane od zleceniodawcy	Średni roczny koszt terapii (zł): bez RSS [redacted] z RSS [redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych w PL	oszacowanie przy założeniu 6 porad ambulatoryjnych w roku	Średni roczny koszt porad ambulatoryjnych: 648,96zł
Koszt porad ambulatoryjnych w RDTL	oszacowanie przy założeniu 6 porad ambulatoryjnych w roku	Średni roczny koszt porad ambulatoryjnych: 1 032,00zł
Koszt diagnostyki w PL	oszacowano jako średni koszt diagnostyki istniejących programów lekowych dla nowotworów hematologicznych	Średni roczny koszt diagnostyki: 2 528,50 zł
Inne koszty medyczne poza PL (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL)	oszacowane na podstawie modelu ekonomicznego	Średni roczny koszt rutynowej opieki poza PL: 5 370,30zł

3 AKTUALNE WYDATKI NFZ

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego w 2022 było 1 374 pacjentów z MCL w Polsce, w tym [redacted] z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia. W ramach RDTL ibrutynibem leczonych jest [redacted] pacjentów z MCL, pozostali stosują standardową terapię (Tab. 44).

Sumaryczne łączne aktualne wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą [redacted] oraz 6,4 mln zł na finansowanie terapii standardowej. Pozostałe wydatki ponoszone są na koszty podania terapii standardowej oraz inne koszty medyczne (Tab. 45).

Tab. 44. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: chorzy aktualnie leczeni

Parametr	2022 r.
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	0
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (RDTL)	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]

Tab. 45. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Parametr	2022 r.
Koszty leków (zł)	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]
Terapia standardowa	6 409 762
Koszty podania leków (zł)	**2 364 097**
Ibrutynib	0
Terapia standardowa	2 364 097
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	9 644 940
RAZEM (zł)	[redacted]

4 WYNIKI BEZ RSS

4.1 Wariant podstawowy

4.1.1 Scenariusz istniejący

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza istniejącego przedstawiono w aneksie 11.5.

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza chorują ok. 1 374 osób, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [redacted] osób (Tab. 46). We wszystkich liniach leczenia pacjentów z MCL obserwuje się dużą różnorodność stosowanych schematów terapeutycznych, przy jednoczesnym braku wyraźnego lidera wśród stosowanych terapii lekowych.

Ibrutynib jest obecnie dostępny w terapii MCL w ramach RDTL. Średnia liczba leczonych ibrutynibem w RDTL na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w [redacted]

W ramach analizy wpływu na budżet zawężono stosowane w populacji docelowej terapie lekowe do 6 najczęściej używanych w praktyce klinicznej terapii, w co najmniej II linii leczenia, którymi są[redacted]. Powyższy zbiór w niniejszym raporcie nazywany jest terapią standardową.

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w chwili obecnej wynoszą ok. [redacted], w tym wydatki na ibrutynib wynoszą ok. [redacted] W kolejnych latach wydatki całkowite będą rosnąć od [redacted] mln zł w I roku [redacted] mln zł w II roku, przy czym wydatki na ibrutynib w RDTL wzrosną od [redacted] mln zł w I roku do [redacted] mln zł w II roku.

Tab. 46. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (RDTL)	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 47. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	6 312 694	6 258 217
Koszty podania leków (zł)	**2 328 296**	**2 308 203**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	2 328 296	2 308 203
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	**9 498 879**	**9 416 905**
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

4.1.2 Scenariusz nowy

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego – podstawowego, a więc po wprowadzeniu refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego leczenia MCL, przedstawiono w rozdziale 2.6 oraz aneksie 11.6.

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce jest ok. [redacted] chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, z których włączonych do PL [redacted] stanowić będą pacjenci włączeni wcześniej na terapię ibrutynibem w ramach RDTL. Dodatkowo rokrocznie diagnozowanych będzie ok. 318 nowych chorych, z których kryteria włączenia do PL spełni [redacted] osób.

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach RTDL zostaną automatycznie włączeni do PL, pozostali pacjenci aktualnie leczeni innymi lekami (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzili do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [redacted] w I roku i II roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [redacted] i [redacted] pacjentów (Tab. 48).

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach trwania programu: [redacted] i [redacted]

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku, do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 49).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 49).

Analiza inkrementalna wykazała, że obserwowany w II roku wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki o ok. 3,6 mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. 1,3 mln zł oraz spadek innych kosztów medycznych łącznie o ok. [redacted] Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok[redacted] mln zł w II roku (Tab. 50).

Tab. 48. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 49. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 684 980	2 623 160
Koszty podania leków (zł)	**1 727 950**	**967 494**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 727 950	967 494
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	7 049 614	3 947 138
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 50. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 627 715	-3 635 057
Koszty podania leków (zł)	**-600 346**	**-1 340 710**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-600 346	-1 340 710
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 449 266	-5 469 767
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

4.2 Wariant minimalny

4.2.1 Scenariusz istniejący

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza istniejącego przedstawiono w aneksie 11.5.

Według minimalnego wariantu oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza choruje ok. 1 336 osób, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok [redacted] osób (Tab. 46).

Ibrutynib jest obecnie dostępny w terapii MCL w ramach RDTL. Średnia liczba leczonych ibrutynibem w RDTL na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w I i II roku [redacted]

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego wyniosą od [redacted] mln zł w I roku do [redacted] mln zł w II roku, przy czym wydatki na ibrutynib w RDTL wyniosą od [redacted] mln zł w I roku do [redacted] mln zł w II roku.

Tab. 51. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący – wariant minimalny.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 343	1 343
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (RDTL)	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 52. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący – wariant minimalny.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	6 126 102	6 071 624
Koszty podania leków (zł)	**2 259 476**	**2 239 383**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	2 259 476	2 239 383
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	9 218 108	9 136 134
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

4.2.2 Scenariusz nowy

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego – minimalnego przedstawiono aneksie 11.6.

W scenariuszu minimalnym przyjęto, że chorobowość MCL w Polsce wynosi 1 336 osoby, a zapadalność na MCL wynosi 245 przypadki rocznie (rozdział 2.4.3).

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach RTDL zostaną automatycznie włączeni do PL, pozostali pacjenci aktualnie leczeni innymi lekami (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzili do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [redacted] w I i II roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [redacted] pacjentów (Tab. 53).

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [redacted]

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 54).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wyniosą od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok[redacted] mln zł w II roku (Tab. 54).

Analiza inkrementalna wykazała, że w II roku, wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] mln zł związany z wydatkami NFZ na ibrutynib w ramach programu lekowego, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki z dostępnej terapii o ok. 3,3 mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. 1,2 mln zł oraz spadek innych kosztów medycznych łącznie o ok. [redacted] Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 55).

Tab. 53. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 336	1 336
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 54. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – minimalny.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 628 502	2 766 858
Koszty podania leków (zł)	**1 707 119**	**1 020 494**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 707 119	1 020 494
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	6 964 630	4 163 365
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 55. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 497 600	-3 304 766
Koszty podania leków (zł)	**-552 356**	**-1 218 889**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-552 356	-1 218 889
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 253 478	-4 972 769
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

4.3 Wariant maksymalny

4.3.1 Scenariusz istniejący

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza istniejącego przedstawiono w aneksie 11.5.

Według maksymalnego wariantu oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza chorują ok. 1 526 osób, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [redacted] osób (Tab. 46).

Ibrutynib jest obecnie dostępny w terapii MCL w ramach RDTL. Średnia liczba leczonych ibrutynibem w RDTL na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie [redacted] odpowiednio w I i II roku.

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego wyniosą od [redacted] mln zł w I roku [redacted] mln zł w II roku, przy czym wydatki na ibrutynib w RDTL wyniosą od [redacted] mln zł w I roku do [redacted] mln zł w II roku.

Tab. 56. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący – wariant maksymalny.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 526	1 526
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (RDTL)	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 57. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący wariant maksymalny.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	7 059 065	7 004 588
Koszty podania leków (zł)	**2 603 578**	**2 583 486**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	2 603 578	2 583 486
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	10 621 963	10 539 989
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

4.3.2 Scenariusz nowy

Główne założenia oraz parametry wykorzystane do szacowania populacji oraz kosztów w ramach scenariusza nowego – maksymalnego przedstawiono aneksie 11.6.

W scenariuszu maksymalnym przyjęto, że chorobowość MCL w Polsce wynosi 1 526 osób, a zapadalność na MCL wynosi 350 przypadków rocznie (rozdział 2.4.3).

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach RTDL zostaną automatycznie włączeni do PL, pozostali pacjenci aktualnie leczeni innymi lekami (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzili do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [redacted] w I i II roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [redacted] pacjentów (Tab. 58).

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu:[redacted]

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok[redacted] mln zł w II roku (Tab. 59).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 59).

Analiza inkrementalna wykazała, że w II roku, wzrost wydatków płatnika o ok[redacted] mln zł na ibrutynib, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki z dostępnej terapii o ok. [redacted] mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. [redacted] mln zł oraz spadek innych kosztów medycznych łącznie o ok. [redacted] mln zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 60).

Tab. 58. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 526	1 526
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 59. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	5 231 174	2 929 142
Koszty podania leków (zł)	**1 929 402**	**1 080 348**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 929 402	1 080 348
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	7 871 486	4 407 557
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 60. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 827 891	-4 075 446
Koszty podania leków (zł)	**-674 177**	**-1 503 137**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-674 177	-1 503 137
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 750 477	-6 132 432
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

5 WYNIKI Z UWZGLĘDNIENIEM RSS

5.1 Wariant podstawowy

5.1.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS, nie odbiega od scenariusza istniejącego bez RSS (rozdział4.1.1). Zarówno szacunki populacji (Tab. 46), jak i wydatków na jej leczenie (Tab. 47), przy negatywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ibrutynibu, będą identyczne w obu scenariuszach – z i bez RSS.

5.1.2 Scenariusz nowy

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego (przedstawionymi w rozdziale 2.6 oraz aneksie 11.6) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.1.1).

Przy najbardziej prawdopodobnych założeniach dotyczących wielkości populacji (Tab. 61), wydatki na ibrutynib wyniosą ok. [redacted] mln zł w I roku i ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 62).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną z od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 62).

Analiza inkrementalna scenariusza podstawowego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 63).

Tab. 61. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 62. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 684 980	2 623 160
Koszty podania leków (zł)	**1 727 950**	**967 494**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 727 950	967 494
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	7 049 614	3 947 138
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 63. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 627 715	-3 635 057
Koszty podania leków (zł)	**-600 346**	**-1 340 710**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-600 346	-1 340 710
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 449 266	-5 469 767
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

5.2 Wariant minimalny

5.2.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS, nie odbiega od scenariusza istniejącego bez RSS (rozdział 4.2.1). Zarówno szacunki populacji (Tab. 51), jak i wydatków na jej leczenie (Tab. 52), przy negatywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ibrutynibu, będą identyczne w obu scenariuszach – z i bez RSS.

5.2.2 Scenariusz nowy

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza minimalnego (przedstawionymi w aneksie 11.6) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.1.1)

Przy założeniach minimalizujących wielkość populacji (Tab. 64), wydatki na ibrutynib wyniosą ok. [redacted] mln zł w I roku i ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 65).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok[redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 65).

Analiza inkrementalna scenariusza minimalnego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 66).

Tab. 64. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 336	1 336
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 65. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – minimalny.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 628 502	2 766 858
Koszty podania leków (zł)	**1 707 119**	**1 020 494**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 707 119	1 020 494
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	6 964 630	4 163 365
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 66. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 497 600	-3 304 766
Koszty podania leków (zł)	**-552 356**	**-1 218 889**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-552 356	-1 218 889
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 253 478	-4 972 769
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

5.3 Wariant maksymalny

5.3.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący z uwzględnieniem RSS, nie odbiega od scenariusza istniejącego bez RSS (rozdział 4.3.1). Zarówno szacunki populacji (Tab. 56), jak i wydatków na jej leczenie (Tab. 57), przy negatywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do ibrutynibu, będą identyczne w obu scenariuszach – z i bez RSS.

5.3.2 Scenariusz nowy

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego (przedstawionymi w aneksie 11.6) oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.1.1).

Przy założeniach maksymalizujących wielkość populacji (Tab. 67), wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok[redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku, (Tab. 68).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 68).

Analiza inkrementalna scenariusza maksymalnego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 68).

Tab. 67. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 526	1 526
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 68. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	5 231 174	2 929 142
Koszty podania leków (zł)	**1 929 402**	**1 080 348**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 929 402	1 080 348
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	7 871 486	4 407 557
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 69. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego, z uwzględnieniem RSS.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 827 891	-4 075 446
Koszty podania leków (zł)	**-674 177**	**-1 503 137**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-674 177	-1 503 137
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 750 477	-6 132 432
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W analizie wrażliwości testowano:

1. Wariant AW1: Wpływ zmiany sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, na wyniki analizy BIA. W głównej analizie uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie. Wzór ankiety oraz odpowiedzi klinicystów na pytania przedstawiono w aneksie 11.3. W Tab. 13 przedstawiono skumulowane wyniki dla każdego pytania.
2. Wariant AW2: Wpływ zmiany krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL z krzywej czasu terapii na krzywą PFS.

Ocenę wpływu przyjęcia powyższych założeń przeprowadzono wyłącznie dla scenariusza podstawowego (najbardziej prawdopodobnego). Inne założenia przyjęte w poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości nie różnią się od założeń głównej analizy wpływu na budżet.

6.1 Wariant AW1

6.1.1 Scenariusz istniejący

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza chorują ok. 1 374 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok [redacted] (Tab. 70).

Terapiami stosowanymi w populacji docelowej są: ibrutynib w ramach RDTL oraz terapia standardowa, w skład której włączono: RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP, BENDA.

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu wyniosą od [redacted] mln zł w I roku [redacted] mln zł w II roku, przy czym wydatki na ibrutynib w RDTL wyniosą od [redacted] mln zł w I roku do [redacted] mln zł w II roku.

Tab. 70. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (RDTL)	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 71. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	6 312 694	6 258 217
Koszty podania leków (zł)	**2 328 296**	**2 308 203**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	2 328 296	2 308 203
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	9 498 879	9 416 905
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6.1.2 Scenariusz nowy – podstawowy (bez RSS)

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, w chwili obecnej w Polsce jest ok. [redacted] chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, z których włączonych do PL będzie [redacted] osób, przy czym [redacted] osób stanowić będą pacjenci włączeni wcześniej na terapię ibrutynibem w ramach RDTL. Dodatkowo rokrocznie diagnozowanych będzie ok. [redacted] nowych chorych, z których kryteria włączenia do PL spełnią [redacted] osoby.

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach RTDL zostaną automatycznie włączeni do PL, pozostali pacjenci aktualnie leczeni innymi lekami (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzili do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat ([redacted] w I i II roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [redacted] (Tab. 72).

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [redacted]

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] zł w I roku do ok[redacted] mln zł w II roku (Tab. 73).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 73).

Analiza inkrementalna wykazała, że w II roku, wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki o ok. 3,1 mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. 1,2 mln zł oraz spadek innych kosztów medycznych łącznie o ok[redacted] mln zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 74).

Tab. 72. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 73. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 915 183	3 133 610
Koszty podania leków (zł)	**1 812 855**	**1 155 762**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 812 855	1 155 762
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	7 396 006	4 715 227
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 74. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 397 511	-3 124 607
Koszty podania leków (zł)	**-515 441**	**-1 152 441**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-515 441	-1 152 441
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 102 873	-4 701 679
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6.1.3 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego analizy wrażliwości oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.1.1).

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości dotyczące wielkości populacji (Tab. 75), wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 76).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 76).

Analiza inkrementalna scenariusza podstawowego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 77).

Tab. 75. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 420	1 420
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 76. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 915 183	3 133 610
Koszty podania leków (zł)	**1 812 855**	**1 155 762**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 812 855	1 155 762
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	7 396 006	4 715 227
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 77. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW1.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 397 511	-3 124 607
Koszty podania leków (zł)	**-515 441**	**-1 152 441**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-515 441	-1 152 441
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 102 873	-4 701 679
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6.2 Wariant AW2

6.2.1 Scenariusz istniejący

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza chorują ok. 1 374 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [redacted] osób (Tab. 78).

Terapiami stosowanymi w populacji docelowej są: ibrutynib w ramach RDTL oraz terapia standardowa, w skład której włączono: RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP, BENDA.

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu wyniosą od [redacted] zł w I roku do [redacted] zł w II roku, przy czym wydatki na ibrutynib w RDTL wyniosą od [redacted] mln zł w I roku do [redacted] mln zł w II roku.

Tab. 78. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku (RDTL)	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 79. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW2,

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	6 281 967	6 213 832
Koszty podania leków (zł)	**2 316 963**	**2 291 833**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	2 316 963	2 291 833
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	9 452 643	9 350 119
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6.2.2 Scenariusz nowy – podstawowy (bez RSS)

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości, w chwili obecnej w Polsce jest [redacted] na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, z których włączonych do PL będzie [redacted], przy czym [redacted] osób stanowić będą pacjenci włączeni wcześniej na terapię ibrutynibem w ramach RDTL. Dodatkowo rokrocznie diagnozowanych będzie ok. [redacted] chorych, z których kryteria włączenia do PL spełni [redacted] ób.

Zgodnie z założeniami analizy, w momencie wprowadzenia programu lekowego, pacjenci aktualnie leczeni ibrutynibem w ramach RTDL zostaną automatycznie włączeni do PL, pozostali pacjenci aktualnie leczeni innymi lekami (oszacowanie na bazie chorobowości) będą wchodzili do PL liniowo na przestrzeni 2 kolejnych lat (po [redacted] w I i II roku trwania programu lekowego). Jednocześnie już od 1. roku trwania programu będą do niego wchodzić nowo zdiagnozowani pacjenci, spełniający kryteria kwalifikacji (oszacowanie na bazie zapadalności).

W efekcie, w kolejnych latach trwania programu wejdzie do niego: [redacted] pacjentów (Tab. 80).

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [redacted]

Wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 81).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 81).

Analiza inkrementalna wykazała, że w II roku, wzrost wydatków płatnika o ok. [redacted] mln zł związany z refundacją ibrutynibu, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki o ok. 3,8 mln zł, spadek kosztów podania aktualnie stosowanych leków o ok. 1,4 mln zł oraz spadek innych kosztów medycznych o ok. [redacted] mln zł. Sumarycznie, wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 82).

Tab. 80. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 81. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 634 936	2 432 992
Koszty podania leków (zł)	**1 709 492**	**897 355**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 709 492	897 355
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	6 974 311	3 660 987
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 82. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 647 032	-3 780 840
Koszty podania leków (zł)	**-607 471**	**-1 394 478**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-607 471	-1 394 478
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 478 333	-5 689 131
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6.2.3 Scenariusz nowy – podstawowy (z RSS)

Założenia scenariusza są identyczne z założeniami dla scenariusza podstawowego analizy wrażliwości oraz dodatkowo uwzględniają proponowany instrument podziału ryzyka (opis w rozdziale 2.5.1.1).

Uwzględniając parametry testowane w analizie wrażliwości dotyczące wielkości populacji (Tab. 83), wydatki na ibrutynib będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 84).

Całkowite wydatki na leczenie chorych z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Tab. 84).

Analiza inkrementalna scenariusza podstawowego z RSS wykazała, że sumarycznie wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok[redacted] mln zł w II roku (Tab. 85).

Tab. 83. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Liczba pacjentów chorych na MCL	1 374	1 374
w tym chorzy z brakiem odpowiedzi, progresją lub nawrotem choroby po co najmniej jednej linii leczenia	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych terapią standardową na przestrzeni roku	[redacted]	[redacted]

Tab. 84. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	4 634 936	2 432 992
Koszty podania leków (zł)	**1 709 492**	**897 355**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	1 709 492	897 355
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	6 974 311	3 660 987
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

Tab. 85. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW2.

Parametr	I rok	II rok
Koszty leków (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa	-1 647 032	-3 780 840
Koszty podania leków (zł)	**-607 471**	**-1 394 478**
Ibrutynib	0	0
Terapia standardowa	-607 471	-1 394 478
Inne koszty medyczne (zł)	[redacted]	[redacted]
Ibrutynib (łącznie)	[redacted]	[redacted]
Koszt porad ambulatoryjnych	[redacted]	[redacted]
Koszt diagnostyki	[redacted]	[redacted]
Inne koszty medyczne	[redacted]	[redacted]
Terapia standardowa (łącznie)	-2 478 333	-5 689 131
RAZEM (zł)	[redacted]	[redacted]

6.3 Podsumowanie

Uwzględnienie średnich z wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych spowodowała zmniejszenie inkrementalnych wydatków NFZ o 14% względem scenariusza nowego – podstawowego (AW1). Zaimplementowanie krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL zgodnie z krzywą PFS spowodowało zwiększenie wydatków inkrementalnych o 1% w I roku i o 4% w II roku, względem scenariusza nowego - podstawowego (AW2; Tab. 86).

Tab. 86. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości- prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe NFZ w horyzoncie 2 lat z uwzględnieniem RSS.

Analiza wrażliwości	Rok analizy	Scenariusz podstawowy		Analiza wrażliwości		Zmiana vs sc. podstawowy	
		Koszt ibrutynibu [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt ibrutynibu [zł]	Koszt całkowity [zł]	Koszt ibrutynibu [zł]	Koszt całkowity [zł]
AW1	I rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-14%	-14%
	II rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-14%	-14%
AW2	I rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1%	1%
	II rok	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4%	4%

7 ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

Pozytywna decyzja o finansowaniu ibrutynibu zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z wnioskowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie opcji terapeutycznej łatwiejszej do stosowania (podanie doustne). W chwili obecnej wszystkie leki stosowane w ramach schematów terapii standardowej wymagają podania dożylnego.

Należy również zwrócić uwagę na aspekty związane z trwającą pandemią COVID-19. Doustna forma stosowania ibrutynibu ogranicza konieczność częstych wizyt pacjenta w szpitalu i tym samym zwiększa bezpieczeństwo pacjenta redukując ryzyko zakażenia SARS-CoV-2. Potwierdzają to zalecenia ekspertów klinicznych rekomendujące kontynuowanie stosowania doustnych form terapii u pacjentów z hematologicznymi nowotworami B-komórkowymi, w tym MCL, także u tych, u których występuje COVID-19. Ponadto, mechanizm działania ibrutynibu polegający na blokowaniu szlaku działania cytokin prozapalnych pozwala na zmniejszenie reakcji zapalnej, a tym samym potencjalne złagodzenie objawów COVID-19 ze strony układu oddechowego. Istnieją przesłanki wynikające z opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, że ibrutynib ma ochronny wpływ na przebieg COVID-19 u pacjentów z MCL, CLL i makroglobulinemią Waldenströma[73,74,75,76]. Obserwuje się mniejsze nasilenie objawów COVID-19 u pacjentów z chorobami hematologicznymi, którzy kontynuowali terapię ibrutynibem, ale ze względu na pojedyncze obserwacje oraz ryzyko wpływu czynników zakłócających konieczne jest potwierdzenie tej hipotezy w ramach aktualnie prowadzonych badań eksperymentalnych.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty związane z wprowadzeniem refundacji ibrutynibu w ramach programu lekowego.

Nie ma podstaw by spodziewać się, że wprowadzenie refundacji ibrutynibu będzie powodowało problemy natury moralnej. Ze względu na charakter schorzenia i wykazaną znaczną skuteczność leku, a także innowacyjny charakter produktu Imbruvica®, spodziewana jest duża korzyść dla stosunkowo wąskiej grupy osób.

Poniżej przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT.[6]

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?

Nie zidentyfikowano grup chorych, które mogą być faworyzowane.

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

Tak – w ramach docelowej populacji.

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 ta nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Nie

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewane jest zwiększenie poziomu satysfakcji pacjentów, również w kontekście doustnej formy podania ograniczającej konieczność hospitalizacji i redukującej tym samym ryzyko zakażenia SARS-CoV-2.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Jak każde leczenie, stosowanie ibrutynibu może być niezaakceptowane przez poszczególnych pacjentów.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Mało prawdopodobne.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Mało prawdopodobne.

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.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Technologia nie oddziałuje na prawa człowieka i pacjenta.

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.

8 WPŁYW NA UDZIELANIE ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Decyzja o finansowaniu ibrutynibu ze środków publicznych w ramach programu lekowego dedykowanego chorym z chłoniakiem z komórek płaszcza zwiększy dostęp do analizowanej interwencji. Wprowadzenie ibrutynibu do programu lekowego nie powinno w istotny sposób wpłynąć na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, gdyż lek jest podawany doustnie. Finansowanie ibrutynibu ze środków publicznych nie będzie wiązało się z wydatkami NFZ z tytułu dodatkowych wymagań związanych z ocenianym lekiem takimi jak: badania i wizyty związane z podaniem leku, zakupy dodatkowego sprzętu specjalistycznego czy transportu pacjenta do wysokospecjalistycznego ośrodka. Ponadto stosowanie ibrutynibu nie powinno wiązać się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (dodatkowy sprzęt, zatrudnienie większej liczby personelu medycznego).

Objęcie refundacją ibrutynibu może wiązać się z koniecznością przeszkolenia pracowników służby zdrowia. Jednakże w części ośrodków hematologicznych w Polsce lek ibrutynib był już stosowany w ramach programu wczesnego dostępu do leczenia (tzw. NPP, ang. *Named Patient Program*), a obecnie jest stosowany w ramach programu lekowego u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz u pacjentów z MCL w ramach RDTL.

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

9 DYSKUSJA

9.1 Podsumowanie zastosowanych metod

Populację docelową stanowią dorośli ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL), u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia. Wielkość populacji docelowej wyznaczono z jednej strony przez parametry epidemiologiczne, z drugiej strony przez kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Ze względu na wnioskowaną refundację produktu Imbruvica® w ramach programu lekowego, analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Analizę kosztów przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Za źródła danych posłużyły: światowe badania epidemiologiczne, dane z brytyjskiego rejestru HMRN, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, opinie polskich ekspertów, wyniki badania klinicznego ibrutynibu w MCL, wyniki polskiego badania EPIC MCL oraz katalogi Narodowego Funduszu Zdrowia. Analizowano dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. Niepewność oszacowania populacji docelowej zaadresowano przeprowadzając symulację scenariusza minimalnego i maksymalnego. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości.

9.2 Podsumowanie uzyskanych wyników

Według najbardziej prawdopodobnych oszacowań w chwili obecnej w Polsce na chłoniaka z komórek płaszcza chorują ok. 1 374 osoby, wśród których kryteria kwalifikacji do PL spełnia ok. [redacted] osób. We wszystkich liniach leczenia pacjentów z MCL obserwuje się dużą różnorodność stosowanych schematów terapeutycznych, przy jednoczesnym braku wyraźnego lidera wśród stosowanych terapii lekowych.

W ramach analizy wpływu na budżet zawężono stosowane w populacji docelowej terapie lekowe do 6 najczęściej używanych terapii w praktyce klinicznej, w co najmniej II linii leczenia, którymi są: RCHOP, RCOP, RDHAP, RIVAC, DHAP, BENDA. Powyższy zbiór w niniejszym raporcie nazywany jest terapią standardową. Ponadto uwzględniono możliwość stosowania ibrutynibu w populacji docelowej w ramach RDTL.

Całkowite koszty leczenia pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu, w chwili obecnej (2022 rok) wynoszą ok. [redacted] mln zł rocznie. Na kwotę tę składają się przede wszystkim koszty ibrutynibu w RDTL (ok[redacted] mln zł), koszty pozostałych leków (ok. 6,4 mln zł), koszty podania leków (ok. 2,3 mln zł) oraz inne koszty medyczne (ok. 9,9 mln zł). W przypadku braku refundacji ibrutynibu w programie lekowym całkowite koszty leczenia pacjentów chorych na MCL w kolejnych latach

wyniosą od [redacted] mln zł w 2023 roku (I rok analizy) do [redacted] mln zł w 2024 roku (II rok analizy), w tym koszty ibrutynibu w RDTL wyniosą odpowiednio od [redacted] zł do [redacted] zł.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w przypadku refundacji terapii ibrutynibem w pierwszych dwóch latach trwania programu lekowego wejdzie do niego kolejno [redacted] pacjentów

Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobolat terapii) wyniesie w kolejnych latach programu: [redacted] (Tab. 87).

Porównanie oszacowanej wielkości populacji w skrajnych scenariuszach analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 87. Liczba pacjentów kwalifikowanych oraz średnia liczba leczonych w kolejnych latach trwania programu lekowego (porównanie oszacowanych wartości w analizowanych scenariuszach).

	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy		
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku w ramach PL	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny		
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku w ramach PL	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny		
Liczba pacjentów wchodzących do programu lekowego	[redacted]	[redacted]
Średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni roku w ramach PL	[redacted]	[redacted]

W przypadku wydania przez MZ pozytywnej decyzji refundacyjnej, wydatki na ibrutynib, w wariancie bez RSS, w I roku refundacji wyniosą ok. [redacted] mln zł i wzrosną do ok[redacted] mln zł w II roku (Ryc. 9).

Całkowite wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku. Wzrost wydatków płatnika związany z refundacją terapii ibrutynibem, będzie częściowo kompensowany przez spadek wydatków na inne leki oraz kosztów ich podania, a także obniżenie innych kosztów medycznych. Po uwzględnieniu potencjalnych oszczędności, inkrementalne wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Ryc. 9).

Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ibrutynib, będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Ryc. 9).

Całkowite wydatki na leczenie chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, wzrosną od ok [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku. Inkrementalne wydatki NFZ wzrosną od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku (Ryc. 9).

Ryc. 9. Zestawienie kosztów refundacji ibrutynibu oraz inkrementalnych kosztów terapii pacjentów chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, po objęciu refundacją ibrutynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny).

[redacted]

W scenariuszu nowym – minimalnym, inkrementalne wydatki na ibrutynib, w wariancie bez RSS, wyniosą ok. [redacted] mln zł w I roku i wzrosną do ok. [redacted] mln zł w II roku. Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka inkrementalne wydatki na ibrutynib wyniosą [redacted] mln zł w I roku i [redacted] mln zł w II roku (Ryc. 10).

W scenariuszu nowym – maksymalny, inkrementalne wydatki na ibrutynib w wariancie bez RSS będą rosnąć od ok. [redacted] mln zł w I roku do ok. [redacted] mln zł w II roku. Uwzględniając proponowany instrument podziału ryzyka wydatki na ibrutynib wyniosą [redacted] mln zł w I roku i [redacted] mln w II roku (Ryc. 10).

Ryc. 10. Zestawienie inkrementalnych wydatków na ibrutynib oszacowanych w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet (wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka).

9.2.1 Wyniki analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano:

1. Wariant AW1: Wpływ zmiany sposobu analizy uzyskanych odpowiedzi z ankiety dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce, przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, na wyniki analizy BIA. W głównej analizie uwzględniono mediany z uzyskanych odpowiedzi natomiast w analizie wrażliwości wartości średnie.
2. Wariant AW2: Wpływ zmiany krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL z krzywej czasu terapii na krzywą PFS.

Analizę wrażliwości przeprowadzono wyłącznie dla scenariusza podstawowego (najbardziej prawdopodobnego). Inne założenia przyjęte w analizie wrażliwości nie różnią się od założeń głównej analizy wpływu na budżet.

W scenariuszu nowym podstawowym, w którym zaimplementowano średnie z wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych spowodowała zmniejszenie inkrementalnych wydatków NFZ o 14% względem scenariusza nowego podstawowego. Zaimplementowanie krzywej dla czasu pozostawania w programie lekowym / RDTL zgodnie z krzywą PFS spowodowało zwiększenie wydatków inkrementalnych o 1% w I roku i o 4% w II roku, względem scenariusza nowego podstawowego.

9.3 Ograniczenia analizy

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych i wyników Analizy ekonomicznej[50]. Tym samym ograniczenia

zidentyfikowane w ramach Analizy ekonomicznej dotyczące wykorzystanych parametrów dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na MCL w Polsce. Do oszacowania populacji wykorzystano najbardziej wiarygodne współczynniki chorobowości i zapadalności, dane z polskich rejestrów nowotworowych oraz opinie ekspertów.

W celu uproszczenia analizy nie uwzględniono kosztów kolejnej linii leczenia oraz kosztów działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę większą częstość występowania działań niepożądanych oraz krótszy czas do progresji i do rozpoczęcia kolejnej linii w ramieniu terapii standardowej zastosowane podejście jest konserwatywne.

W modelu nie modelowano czasu rozpoczęcia terapii standardowej oraz ewentualnej kontynuacji w kolejnym roku, ale dla uproszczenia przypisano całkowity koszt tej terapii do pojedynczego roku. Wpływ takiego założenia na wyniki jest znikomy jako, że w każdym roku jednocześnie nieznacznie mogły zostać zaniżone wydatki w związku z brakiem uwzględnienia kontynuacji terapii przez część pacjentów z roku poprzedniego oraz nieznacznie zawyżone wydatki w związku z przypisaniem pełnego kosztu terapii pacjentom rozpoczynającym leczenie pod koniec danego roku.

Ibrutynib jest obecnie finansowany u części pacjentów z populacji docelowej w ramach RDTL, co uwzględniono w niniejszej analizie. Dla uproszczenia przyjęto równomierny przyrost pacjentów leczonych w ramach RDTL i założono, że będzie on stabilny również w kolejnych latach w przypadku braku refundacji ibrutynibu w programie lekowym.

10 WNIOSKI

Wprowadzenie programu lekowego leczenia ibrutynibem osób chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka z komórek płaszcza będzie się wiązało z dodatkowymi wydatkami budżetowymi. Jednocześnie refundacja ibrutynibu w ramach PL zapewni dostęp do terapii przełomowej chorym, u których wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne. Przyjęcie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zapewni płatnikowi publicznemu racjonalne ograniczenie wydatków refundacyjnych. Obecnie ibrutynib jest finansowany u znacznej części pacjentów z populacji docelowej, co przekłada się na wydatki płatnika publicznego. Wprowadzenie finansowania ibrutynibu w programie lekowym pozwoli na uregulowanie aktualnego statusu refundacyjnego oraz umożliwi dostęp do terapii wszystkim pacjentom spełniającym wnioskowane kryteria.

11 ANEKS

11.1 Projekt programu lekowego

[redacted]

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]

11.2 Badanie EPIC MCL

[redacted]

[redacted]

[redacted]

11.3 Ankieta wśród ekspertów

W celu określenia liczby pacjentów z MCL spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego przeprowadzono ankietę wśród klinicystów. [redacted]

Poniżej przedstawiono wzór ankiety oraz odpowiedzi ekspertów na poszczególne pytania.

1) Wzór ankiety

Ankieta dot. aktualnej praktyki leczenia MCL w Polsce

Poniższe pytania dotyczą aktualnej praktyki terapii MCL w Polsce. Prosimy o udzielenie odpowiedzi zgodnie z Państwa najlepszą wiedzą, doświadczeniem i opinią.

Na odwrocie znajdują się materiały pomocnicze (przeciwwskazania do stosowania bendamustyny z ChPL, planowane kryteria wykluczające udział w programie lekowym dla Imbruvica).

Linie leczenia MCL w Polsce	Jaki odsetek pacjentów w **n-tej linii** leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce **stosuje bendamustynę w monoterapii lub leczeniu skojarzonym**?	Jaki odsetek pacjentów w **n-tej linii** leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce **posiada przeciwwskazania do stosowania bendamustyny** (czy to w monoterapii, czy to w leczeniu skojarzonym)?	Jaki odsetek pacjentów w **n-tej linii** leczenia MCL (proszę spojrzeć na 1. kolumnę) w Polsce **klasyfikuje się jako stan sprawności według WHO 0 – 2**?	Czy na etapie **danej linii leczenia MCL** (proszę spojrzeć na 1. kolumnę), wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica? **(czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)**
1. linia leczenia	..... %	..... %	..... %	..... %
2. linia leczenia	..... %	..... %	..... %	..... %
3. linia leczenia	..... %	..... %	..... %	..... %
4. linia leczenia	..... %	..... %	..... %	..... %
5. i kolejne linie leczenia	..... %	..... %	..... %	..... %

Przeciwwskazania do stosowania bendamustyny wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).
- Żółtaczka.
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/µl i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/µl).
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

Planowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego Imbruvica:

Chorzy z chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy spełniają poniższe kryteria:

- brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby, po co najmniej jednej linii leczenia
- uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania
- stan sprawności według WHO 0 – 2
- wiek powyżej 18 r.ż.

Planowane kryteria wykluczające udział w programie lekowym dla Imbruvica:

- *stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K*
- *ciężkie choroby układu krążenia*
- aktywne ciężkie zakażenie
- ciąża
- nadwrażliwość na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

2) Odpowiedzi ekspertów na poszczególne pytania wraz z skumulowanymi wynikami

Linie leczenia MCL w Polsce	Czy na etapie **danej linii leczenia MCL**(proszę spojrzeć na 1. kolumnę), wśród pacjentów, którzy teoretycznie będą kwalifikowali się do programu lekowego Imbruvica, faktycznie wszyscy będą dostawali Imbruvica? **(czy faktycznie 100% kwalifikujących się?)**
1. linia leczenia	[redacted]
2. linia leczenia	[redacted]
3. linia leczenia	[redacted]
4. linia leczenia	[redacted]
5. i kolejne linie leczenia	[redacted]

11.4 Średnia masa oraz powierzchnia ciała pacjentów chorych na MCL

Nie odnaleziono danych odnośnie masy i powierzchni ciała populacji polskich pacjentów z MCL. Danych charakteryzujących populację poszukiwano w badaniach włączonych do Analizy klinicznej dołączonej do wniosku a także w pozostałych odnalezionych badaniach w populacji MCL, które zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego i ostatecznie nie znalazły się w Analizie klinicznej. Założono, że w pierwszej kolejności będą brane pod uwagę dane z badań klinicznych włączonych do Analizy klinicznej, o ile nie będzie wątpliwości co do ich wiarygodności. Nie odnaleziono informacji o masie i powierzchni ciała pacjentów w żadnej z przejrzanych publikacji.

Wraz z modelem ekonomicznym dołączonym do wniosku wnioskodawca przekazał dane o masie ciała i powierzchni ciała pacjentów w dwóch badaniach ibrutynibu: RAY[49] ([redacted]) oraz Wang 2013[77] ([redacted]). Dane przekazane przez wnioskodawcę nie zostały zamieszczone w publikacjach z badań.

Podjęto decyzję o wykorzystaniu danych z badania RAY do szacowania średnich dobowych dawek leków podawanych w ramach schematów chemioterapii, gdyż:

- dane z badania RAY zostały wykorzystane również w scenariuszu podstawowym Analizy ekonomicznej (spójność wartości wejściowych)
- badanie RAY jest badaniem z włączoną największą grupą badaną, co zwiększa pewność oszacowania wartości parametrów;
- dane z badania RAY są bardziej konserwatywne – generują niższy koszt komparatora.

11.5 Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w scenariuszu istniejącym

Parametr	Opis	Wartość
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie chorobowości		
Współczynnik chorobowości MCL w Polsce	oszacowanie na podstawie współczynnika 10-letniej chorobowości w UK (rejestr HMRN)	3,6/100 tys. mieszkańców
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami	wyniki z badania EPIC MCL [redacted]	Linia leczenia % [redacted]
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych daną linią, kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % [redacted]
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie zapadalności		
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	zapadalność na MCL w 2006 r (dane Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego)	245
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2016	dane z KRN dotyczące wzrostu zapadalności na NHL w latach 2006-2019	29,9%

Parametr	Opis	Wartość
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	Linia leczenia % [redacted]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, leczonych daną linią leczenia, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii	dane z badania EPIC MCL (wyniki dla całej kohorty włączonej do badania)	Linia leczenia % [redacted]
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów (mediana)	Linia leczenia % [redacted]
Aktualnie stosowane terapie w ramach terapii standardowej		

Parametr	Opis	Wartość
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów (terapia standardowa)	dane z badania EPIC MCL [redacted] założono, że wszyscy pacjenci stosują wybrane terapie w stosunku obserwowanym w badaniu EPIC MCL	Schemat leczenia % stosujących [redacted]
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych terapią standardową		
Koszty terapii lekowych	dawkowanie schematów leczenia zaczerpnięto z piśmiennictwa (rozdział 2.5.2.1), koszt podania schematów oszacowano z uwzględnieniem danych z raportu AOTMiT nr: AOTM-OT-0394 (rozdział 0)	Schemat leczenia / Roczny koszt leków (zł) / Roczny koszty podania (zł) RCHOP 13 212,80 1 991 RCOP 12 811,54 1 991 RDHAP 10 724,83 4 687 RIVAC 20 614,72 10 443 DHAP 2 740,74 4 687 BENDA 2 058,83 1 408 **Średnia ważona 10 008,84 3 692**
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	zaczerpnięte z modelu ekonomicznego	Średni koszt w przeliczeniu na cykl: 881,34 zł

11.6 Zestawienie parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet przyjętych w wariantach scenariusza nowego

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie chorobowości			
Współczynnik chorobowości MCL w Polsce	3,6/100 tys. mieszkańców	3,5/100 tys. mieszkańców	4,0/100 tys. mieszkańców
Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami	Linia leczenia % [redacted]		
Odsetek pacjentów aktualnie leczonych daną linią, kwalifikujących się do programu lekowego, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib	Linia leczenia % [redacted]		
Szacowanie populacji docelowej oraz populacji, w której ibrutynib będzie stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, na bazie zapadalności			
Zapadalność roczna na MCL w Polsce	245	245	350
Prognozowany wzrost zapadalności na MCL w Polsce w latach 2006-2016	29,9%	0,0%	n.d.

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby zdiagnozowanych pacjentów w danym roku		Linia leczenia % [redacted]	
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, leczonych daną linią leczenia, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii		Linia leczenia % [redacted]	
Odsetek pacjentów zdiagnozowanych w jednym roku, kwalifikujących się do programu lekowego po danej linii leczenia, którzy faktycznie otrzymają ibrutynib		Linia leczenia % [redacted]	
Aktualnie stosowane terapie w ramach terapii standardowej			

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Terapie lekowe aktualnie stosowane przez pacjentów (terapia standardowa)		Schemat leczenia % stosujących [redacted]	
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych terapią standardową			
Koszty terapii lekowych		Schemat leczenia / Roczny koszt leków (zł) / Roczny koszty podania (zł) RCHOP 13 212,80 1 991 RCOP 12 811,54 1 991 RDHAP 10 724,83 4 687 RIVAC 20 614,72 10 443 DHAP 2 740,74 4 687 BENDA 2 058,83 1 408 **Średnia ważona 10 008,84 3 692**	
Inne koszty medyczne (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL uwzględniająca wizyty ambulatoryjne)	Średni koszt w przeliczeniu na 4-tyg. cykl leczenia: - wybór lekarza 1 155,33 zł		
Szybkość wchodzenia pacjentów do programu lekowego (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)			
Szybkość wchodzenia pacjentów aktualnie leczonych do programu lekowego	12,5% aktualnie leczonych pacjentów na kwartał przez 2 pierwsze lata trwania PL		

Parametr	Scenariusz nowy – podstawowy	Scenariusz nowy – minimalny	Scenariusz nowy – maksymalny
Szybkość wchodzenia nowo diagnozowanych pacjentów w jednym roku, spełniających kryteria kwalifikacji, do programu lekowego	Odsetek pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL (%) Linia leczenia 1. rok PL 2. rok [redacted]		
Koszty NFZ ponoszone na pacjentów leczonych ibrutynibem (uwzględniono wyłącznie w scenariuszu nowym)			
Koszt leku Imbruvica	Średni roczny koszt terapii ibrutynibem bez RSS: [redacted] Średni roczny koszt terapii ibrutynibem z RSS: [redacted]		
Liczba porad ambulatoryjnych w roku w ramach PL / RDTL	6		
Koszt porady ambulatoryjnej w PL	108,16 zł		
Koszt porady ambulatoryjnej w RDTL	172,00 zł		
Koszt diagnostyki w PL	Średni koszt roczny: 2 528,52 zł		
Inne koszty medyczne poza PL (rutynowa opieka nad pacjentami chorymi na MCL)	Średni koszt w przeliczeniu na -4 tyg. cykl: 411,97 zł		

11.7 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. *Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.*	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
• oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;	Rozdział 2.3.2
▪ docelowej, wskazanej we wniosku;	Rozdział 2.3.4
▪ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;	Rozdział 2.3.5
• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Rozdział 4.1
• oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdział 4.1
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...);	Rozdział 4.1
• ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);	Bez RSS: rozdział 4.1.2 Z RSS: rozdział 5.1.2
• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);	Bez RSS: rozdział 4.1.2 Z RSS: rozdział 5.1.2
• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);	Bez RSS: rozdział 4.2 i 4.3 Z RSS: rozdział 5.2 i 5.3
• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);	Rozdział 2.6 i aneks 11.5 oraz aneks 11.6

Wymaganie	**Rozdział/Tabela**
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;	Rozdział 2.5.4
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).	Dokument załączono.
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	2 lata
§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Oszacowanie wydatków płatnika publicznego dokonano uwzględniając roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział: 5.1.2, 5.2, 5.3
• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział: 4.1.2, 4.2, 4.3
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdział 2.5.4
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy.
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział Piśmiennictwo

12 SPIS TABEL

Tab. 1 Problem decyzyjny analizy z uwzględnieniem schematu PICO. 12
Tab. 2. Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaki nieziarnicze. 16
Tab. 3. Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaków nieziarniczych. 17
Tab. 4 Zestawienie danych o odsetku chorych z MCL wśród nowo zdiagnozowanych NHL..... 17
Tab. 5 Zestawienie danych epidemiologicznych o zapadalności na chłoniaka z komórek płaszcza (MCL). 18
Tab. 6 Zestawienie danych epidemiologicznych o chorobowości chłoniaka z komórek płaszcza (MCL). 19
Tab. 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020 na podstawie danych NFZ. 21
Tab. 8. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane za okres 2012-2015 wg AWA dla produktu leczniczego Imbruvica. 21
Tab. 9. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach. 22
Tab. 10. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. 22
Tab. 11. Oszacowanie chorobowości MCL w Polsce. 23
Tab. 12. Udział poszczególnych linii leczenia [redacted] (wyniki badania EPIC MCL[3]). 24
Tab. 13. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi liniami, kwalifikujących się do PL, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem (skumulowane wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów) 25
Tab. 14. Etapy szacowania na bazie chorobowości liczby pacjentów, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem w ramach PL. 26
Tab. 15. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem. 27
Tab. 16. Szacowanie rocznej zapadalności na MCL w Polsce 28
Tab. 17. Udział pacjentów, którzy przystąpią do poszczególnych linii leczenia w stosunku do całkowitej liczby pacjentów (wyniki badania EPIC MCL[3]). 29
Tab. 18. Udział pacjentów, którzy przystąpią do kolejnej linii leczenia w stosunku do poprzedniej linii (wyniki badania EPIC MCL[3]). 29
Tab. 19. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, którzy otrzymają leczenie ibrutynibem. 30
Tab. 20. Podsumowanie oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej. 31
Tab. 21. Oszacowanie na bazie chorobowości liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 32
Tab. 22. Oszacowanie na bazie zapadalności liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 33
Tab. 23 Liczba osób leczonych ibrutynibem w ramach PL „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1" według Uchwał Rady NFZ 34
Tab. 24 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana 34
Tab. 25 Podsumowanie oszacowań rocznej wielkości populacji zdefiniowanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia dot. minimalnych wymagań dla analiz HTA. 35

Tab. 26 Wielkość populacji docelowej z uwzględnieniem pacjentów leczonych w ramach RDTL....36
Tab. 27. Terapie lekowe stosowane w MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [redacted] (wyniki badania EPIC MCL[3]).....37
Tab. 28 Odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji, którzy rozpoczynają daną linię leczenia w ramach PL.....43
Tab. 29. Wartości parametrów różnicujących scenariusze analizy wpływu na budżet.....43
Tab. 30. Koszt produktu leczniczego Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy.....45
Tab. 31 Koszt preparatu Imbruvica® zgodnie z deklaracją wnioskodawcy (wariant z RSS).....45
Tab. 32. Koszt porady ambulatoryjnej w programie lekowym.....46
Tab. 33. Koszt porady ambulatoryjnej.....46
Tab. 34. Koszt diagnostyki w programie lekowym ibrutynibu na podstawie wyceny punktowej diagnostyki w innych PL dla nowotworów układu krwiotwórczego.....47
Tab. 35. Dawkowanie poszczególnych leków w ramach schematów chemioterapii.....48
Tab. 36. Liczba podanych cykli schematu R-IVAC stosowanego jako II lub kolejna linia leczenia na podstawie danych z badania EPIC MCL [redacted].....50
Tab. 37. Podsumowanie założeń do oszacowania kosztów podania.....53
Tab. 38. Wycena punktowa hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii.....54
Tab. 39. Wycena punktowa wykonywanych świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych zgodnie z harmonogramem podań (patrz Tab. 37 i Tab. 38).....54
Tab. 40. Świadczenia stosowane w rutynowej opiece nad pacjentami chorymi na MCL.....55
Tab. 41. Inne koszty medyczne (koszty rutynowej opieki nad pacjentami chorymi na MCL).....56
Tab. 42 Grupy limitowe dla wybranych leków.....57
Tab. 43. Główne parametry wejściowe analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego – podstawowego.....59
Tab. 44. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: chorzy aktualnie leczeni.....64
Tab. 45. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.....64
Tab. 46. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący.....65
Tab. 47. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący.....66
Tab. 48. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy.....68
Tab. 49. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy.....68
Tab. 50. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego.....69
Tab. 51. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący – wariant minimalny.....70
Tab. 52. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący – wariant minimalny.....71
Tab. 53. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny.....72
Tab. 54. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – minimalny.....72

Tab. 55. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego. 73
Tab. 56. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący – wariant maksymalny. 74
Tab. 57. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący wariant maksymalny. 75
Tab. 58. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny. 76
Tab. 59. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny. 76
Tab. 60. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego. 77
Tab. 61. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy. 78
Tab. 62. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy, z uwzględnieniem RSS. 79
Tab. 63. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego, z uwzględnieniem RSS. 79
Tab. 64. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – minimalny. 80
Tab. 65. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – minimalny. 81
Tab. 66. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – minimalnego, z uwzględnieniem RSS. 81
Tab. 67. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – maksymalny. 82
Tab. 68. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – maksymalny. 83
Tab. 69. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – maksymalnego, z uwzględnieniem RSS. 83
Tab. 70. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW1. 84
Tab. 71. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW1. 85
Tab. 72. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW1. 86
Tab. 73. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW1. 87
Tab. 74. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości – wariant AW1. 87
Tab. 75. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości – wariant AW1. 88

Tab. 76. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW1. 89
Tab. 77. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW1 89
Tab. 78. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW2. 90
Tab. 79. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz istniejący analizy wrażliwości – wariant AW2, ... 91
Tab. 80. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW2. 92
Tab. 81. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości – wariant AW2. 93
Tab. 82. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości – wariant AW2. 93
Tab. 83. Populacja pacjentów z MCL – charakterystyka i terapia: scenariusz nowy – podstawowy analizy wrażliwości – wariant AW2 94
Tab. 84. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: scenariusz nowy – podstawowy – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW2. 95
Tab. 85. Koszty terapii pacjentów z MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego: analiza inkrementalna dla scenariusza nowego – podstawowego – analiza wrażliwości, z uwzględnieniem RSS – wariant AW2 95
Tab. 86. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości- prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe NFZ w horyzoncie 2 lat z uwzględnieniem RSS. 96
Tab. 87. Liczba pacjentów kwalifikowanych oraz średnia liczba leczonych w kolejnych latach trwania programu lekowego (porównanie oszacowanych wartości w analizowanych scenariuszach) 102
[redacted] 111

13 SPIS RYCIN

Ryc. 1. Najczęściej stosowane terapie lekowe u pacjentów chorych na MCL powyżej I linii leczenia – populacja zdiagnozowana [redacted] (wyniki badania EPIC MCL[3])..... 38

Ryc. 2 Częstość stosowania poszczególnych schematów lekowych w scenariuszu istniejącym..... 39

Ryc. 3. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia n-tej linii leczenia (m-ce; wyniki badania EPIC MCL[3])..... 40

Ryc. 4. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia II linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3]). 41

Ryc. 5. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia III linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3])..... 41

Ryc. 6. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia IV linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3])..... 42

Ryc. 7. Czas od rozpoznania MCL do rozpoczęcia V linii leczenia (wyniki badania EPIC MCL[3]). 42

Ryc. 8. Ekstrapolowana krzywa parametryczna czasu na leczeniu dla ibrutynibu (na podstawie danych z modelu dołączonego do Analizy ekonomicznej[50]). 44

Ryc. 9. Zestawienie kosztów refundacji ibrutynibu oraz inkrementalnych kosztów terapii pacjentów chorych na MCL, spełniających kryteria kwalifikacji do PL, po objęciu refundacją ibrutynibu (scenariusz najbardziej prawdopodobny). 103

Ryc. 10. Zestawienie inkrementalnych wydatków na ibrutynib oszacowanych w poszczególnych scenariuszach analizy wpływu na budżet (wariant z oraz bez instrumentu podziału ryzyka)..... 104

[redacted] 111

14 PIŚMIENNICTWO

[1] [redacted]

[2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® (ibrutynib) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica [dostęp: 2022.05.17]

[3] [redacted]

[4] [redacted] Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszcza. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja 2020: [redacted], Kraków; Aktualizacja 2022: [redacted] Warszawa.

[5] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[6] Wytyczne oceny technologii medycznych. Warszawa 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp: 2022.05.17]

[7] Szczeklik A (red.): Choroby wewnętrzne. Kraków 2013, Wyd. Medycyna Praktyczna: 1699-70, 1702-3, 2190.

[8] Raport AOTM. Lenalidomid we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2014.

[9] Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapy potrzeb zdrowotnych. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363 [dostęp: 10.04.2022]

[10] Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/ [dostęp: 31.03.2022]

[11] GLOBOCAN 2020. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages, Europe. Cancer Today (iarc.fr) [dostęp: 2022.05.13].

[12] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html [dostęp: 2022.05.17].

[13] Cancer Research UK. https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence#ref-2 [dostęp: 2022.05.17]

[14] Dane na stronie *onkologia.org.pl* dotyczące chłoniaków nieziarniczych http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/ [dostęp: 2022.05.17].

[15] Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. Semin Cancer Biol. 2011 Nov;21(5):293-8. Epub 2011 Sep 18.

[16] Dane na stronie *orpha.net* dotyczące MCL http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=52416 [dostęp: 2022.05.15].

[17] Ibrutynib, EPAR 2014 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 2020.07.09].

[18] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.

[19] Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszcza. [w:] Walewski J (red.), Nowotwory układu chłonnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf [dostęp: 2022.05.16].

[20] Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszcza — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. Hematologia 2010, tom 1, nr 4, 330–341.

[21] Walewski J. Chłoniak z komórek płaszcza. [w:] Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 889-896. https://docplayer.pl/5484717-Chloniak-z-komorek-plaszcza.html [dostęp : 2020.07.09].

[22] Shah N, et al. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma. Exp Rev Hematol. 7(5):521-531; 2014.

[23] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. Jun 1 1997;89(11):3909-3918.

[24] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood. 2006 Jan 1;107(1):265-76. Epub 2005 Sep 8.

[25] Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. Cancer. 2008 Aug 15;113(4):791-8.

[26] NICE. Single technology appraisal: temsirolimus for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. 2009.

[27] Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-1692.

[28] Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. Nov 11 2010;116(19):3724-3734.

[29] Haematological Malignancy Research Network (HMRN), dane na stronie internetowej https://hmrn.org/statistics [dostęp: 2022.05.16].

[30] Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. Pol J Pathol 2007, 58, 3, 199–206

[31] Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, et al. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study.

[32] [redacted]

[33] Raport o chorobowości chorób rzadkich, Orphanet 2022http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf [dostęp: 2022.05.16]

[34] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza. Analiza wpływu na budżet. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/AW/106_AW_OT.4331.29.2019_Revlimid_MCL_BIA.pdf [dostęp: 2022.05.16].

[35] EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/11/WC500177882.pdf [dostęp: 2022.05.1609]

[36] GUS. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-30-06-2021,6,30.html [dostęp 2022.05.16]

[37] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuvica_CLL_2016.04.01.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]

[38] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]

[39] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AWA/2022_01_28_OT_AWA_OT.4231.59.2021_Imbruvica_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]

[40] Dane na stronie orpha.net dotyczące MW. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&MISSING%20CONTENT=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&title=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&search=Disease_Search_Simple [dostęp 2022.05.16]

[41] Jurczyszyn A, Wolska-Smoleń T, Skotnicki A.B, Makroglobulinemia Waldenströma – nowe wskaźniki diagnostyczne, czynniki rokownicze oraz kryteria rozpoczęcia terapii, Adv Clin Exp Med 2004, 13, 2, 327–336.

[42] [redacted]

[43] Uchwała nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r.

[44] Uchwała nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.

[45] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r.

[46] Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.

[47] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):770-8.

[48] [redacted]

[49] Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib Versus Temsirolimus: 3-year Follow-Up of Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma From the Phase 3, International, Randomized, Open-Label RAY Study. Leukemia. 2018; 32, 1799–1803.

[50] [redacted] Ibrutynib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszcza. Analiza ekonomiczna, HealthQuest, Warszawa 2016. Aktualizacja 2020: [redacted] Kraków; aktualizacja 2022: [redacted] Warszawa

[51] Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z 7 kwietnia 2022 r.

[52] Załącznik 4(5a) do Zarządzenia 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 9 lipca 2021 r.

[53] Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z 7 kwietnia 2022 r.

[54] Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2012 Aug 9;367(6):520-31.

[55] Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Osmanov E, Alexeeva J, Pereira J, Drach J, Mayer J, Hong X, Okamoto R, Pei L, Rooney B, van de Velde H, Cavalli F; LYM-3002 Investigators. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015 Mar 5;372(10):944-53.

[56] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):1984-92.

[57] Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2013 Jan 3;121(1):48-53.

[58] Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2015 Jan;168(1):55-62.

[59] Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005 Feb 15;105(4):1417-23.

[60] Le Gouill S, Thieblemont C, Gyan E, Tournilhac O, Laurent G, Damaj G, Houot R, Haioun C, Gresin R, Traverse-Glehen A, Bene MC, Macintyre E, Delfau-Laure MH, Lioure B, Cartron G, Moreau P, Tilly H, Caulet-Maugendre S, Callanan M, Hermine O. High Response Rate After 4 Courses of R-DHAP In Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients In the Ongoing Phase III Randomized GOELAMS and GELA LyMa Trial. Blood 2010; 116(21): 1758

[61] Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, LaPlant BR, Michalak JC, Salim M, Dalton RJ, Moore DF Jr, Reeder CB; North Central Cancer Treatment Group. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. Leuk Lymphoma. 2008 Jun;49(6):1074-80.

[62] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Chłoniak Burkitta.

[63] Cancer Therapy Advisor. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Treatment Regimens: Burkitt Lymphoma. http://www.cancertherapyadvisor.com/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma-nhl-treatment-regimens-burkitt-lymphoma/article/251511/ [dostęp: 2022.05.16].

[64] NHS England. Cheshire & Merseyside Strategic Clinical Networks. http://www.nwcscnsenate.nhs.uk/files/4114/2305/4062/CMSCN_RIVAC.pdf [dostęp: 2022.05.17].

[65] Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, Freilone R, Storti S, Orciuolo E, Zinzani PL, Zaja F, Bongarzoni V, Balzarotti M, Rota-Scalabrini D, Patti C, Gobbi M, Carpaneto A, Liberati AM, Bosi A, Iannitto E. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients : A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). Ann Hematol. 2012 Jul;91(7):1013-22.

[66] Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008 Sep 20;26(27):4473-9.

[67] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3383-9.

[68] Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituxi-mab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. Ann Hematol. 2015 Dec;94(12):2025-32.

[69] Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J; Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):57-66.

[70] AOTMiT. MabCampath® (alemtuzumab) leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0394 http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-13-2011-alemtuzumab/OT_0394_Mabcampath_[alemtuzumab]_PBL.pdf [dostęp: 2022.05.16].

[71] Załącznik 1 do Zarządzenia 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r.

[72] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[73] Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrera ML, Meid K, Yang G. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19–infected patients. Blood 2020:135(21):1912–1915

[74] Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, Allan J, Leslie LA, Pagel JM, Patel K, Osterborg A, Wojenski D, Kamdar M, Huntington SF, Davids MS, Brown JR, Antic D, Jacobs RW, i in. Outcomes of COVID-19 in Patients with CLL: A Multicenter, International Experience. Blood 2020.

[75] Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabrilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. British Journal of Haematology 2020:190(2):e73–e76

[76] Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Ghia P. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. Leukemia 2020 Jul: 9: 1-10.

[77] Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jedrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreivy J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, Blum KA. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16.