

Ibrutynib (Imbruvica[®]) w połączeniu
z wenetoklaksem w leczeniu
dorosłych chorych z nieleczonej
wcześniej przewlekłą białaczką
limfocytową

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Metodyka

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2024.

Uwzględniono dwa scenariusze:

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

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

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 przedstawionych w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 i 2022 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2022). Dane te ekstrapolowano na kolejne lata (2022-2025). Do dalszych oszacowań populacji posłużono się danymi przedstawionymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016), dotyczącymi liczby pacjentów leczonych, tj. takich, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Przyjęto założenie, zgodnie z którym 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 \geq II linii terapii. Następnie liczbę pacjentów leczonych z CLL ograniczono do pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia. Ostatecznie liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem we wnioskowanym wskazaniu w latach 2024 - 2025 oszacowano odpowiednio na ██████████ chorych. W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w ramach wnioskowanego programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczasowo leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten

przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy i opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i wynosi on [REDACTED] w I roku analizy oraz [REDACTED] w II roku analizy. W przypadku wariantu minimalnego parametr dotyczący przejmowania rynku przyjęto na poziomie [REDACTED] oraz w przypadku wariantu maksymalnego - [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków, kosztów podania leków, kosztów diagnostyki i monitorowania, kosztów opieki terminalnej i kosztów zdarzeń niepożądanych. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

[REDACTED]
[REDACTED]
Wnioskowaną cenę hurtową brutto dla ibrutynibu przyjęto na poziomie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu przyjęto na podstawie danych literaturowych: badanie GLOW (ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem, chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem), [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ibrutinib, wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem), wytyczne PTOK 2020 (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem w 2 linii).

W analizie zastosowano względną intensywność dawkowania leków, która odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia. Względna intensywność dawki dla analizowanych substancji czynnych przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych: CAPTIVATE (I+V), GLOW (I+V, C+G), ECOG1912 (FCR, BR), RESONATE-2 (ibrutinib), dane literaturowe: NICE 2019 (V+R) lub założenia (wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z obinutuzumabem).

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2022 r.; Komunikat DGL) lub w oparciu o postępowania przetargowe. Koszty procedur medycznych w zakresie chemioterapii, leczenia szpitalnego czy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ.

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. rozkład PFS dla I+V i rozkład PFS dla FCR, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs V+G i I+V vs FCR w zakresie PFS, masę i powierzchnię ciała pacjentów oraz intensywność dawkowania.

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z [Redacted text].

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ogólnym dobrym stanie zdrowia pozwoli na **zastąpienie standardowej chemioterapii, innowacyjną terapią o udowodnionej, wyższej skuteczności**, a w przypadku populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia da lekarzowi **możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego** (m. in. ze względu na choroby współistniejące) **lub odpowiadającej preferencjom pacjenta**. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej żadna z analizowanych terapii nie jest preferowana, a wybór leczenia powinien uwzględniać m. in. stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, czy preferencje pacjenta (PTHIT i PALG-CLL 2021).

Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych **dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu**, co wpisuje

się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

Słowa kluczowe

ibrutinib, wenetoklaks, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza wpływu na budżet

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	13
1. Cel analizy	14
2. Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	15
3. Metodyka	17
3.1. Źródła danych	17
3.2. Populacja	18
3.2.1. Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	18
3.2.2. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	22
3.2.3. Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	22
3.2.4. Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	23
3.2.5. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	23
3.3. Perspektywa analizy	24
3.4. Horyzont czasowy analizy	25
3.5. Scenariusze	25
3.5.1. Scenariusz istniejący	25
3.5.2. Scenariusz nowy	26
3.6. Opis modelu	27
3.6.1. Struktura modelu	28
3.6.2. Uzasadnienie struktury modelu	30
3.6.3. Stany zdrowia i przejścia pomiędzy stanami w modelu Markowa	32
3.6.4. Populacja	33
3.6.5. Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji	35
3.6.6. Dane kliniczne	37
3.6.7. Skuteczność kliniczna - populacja UNFIT	40
3.6.8. Skuteczność kliniczna - populacja FIT	50
3.6.9. Tablice trwania życia	55

3.6.10. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	55
3.7. Parametry kosztowe	56
3.7.1. Dawkowanie	57
3.7.2. Koszty zakupu leków	60
3.7.3. Koszty podania leków	62
3.7.4. Koszty diagnostyki i monitorowania	62
3.7.5. Koszt opieki terminalnej	64
3.7.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	64
3.8. Dyskontowanie	72
3.9. Podsumowanie założeń analizy	72
3.10. Walidacja modelu	74
3.11. Analiza wrażliwości	74
3.12. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków	77
4. Wyniki ██████████	78
4.1. Wariant najbardziej prawdopodobny	78
4.2. Wariant minimalny	80
4.3. Wariant maksymalny	82
4.4. Analiza wrażliwości	85
5. Wyniki ██████████	87
5.1. Wariant najbardziej prawdopodobny	87
5.2. Wariant minimalny	89
5.3. Wariant maksymalny	91
5.4. Analiza wrażliwości	94
6. Analiza racjonalizacyjna	96
7. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	97
8. Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne	98
9. Ograniczenia i dyskusja	99
10. Podsumowanie i wnioski	102
11. Aneks	104
11.1. Badanie ankietowe	104
11.2. Aspekty etyczne	107
11.3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	109
Spis tabel	111
Spis rycin	114

Piśmiennictwo **115**

Skróty i akronimy

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

1. Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Analizę kosztów terapii ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> , CLL)
interwencja (I)	ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR),• bendamustyna + rytuksymab (BR),• chlorambucyl + obinutuzumab (C+G),• wenetoklaks + obinutuzumab (V+G)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; analiza podstawowa);• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości)
horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	<ul style="list-style-type: none">• brak finansowania ze środków publicznych ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w docelowej populacji chorych
Scenariusz nowy	<ul style="list-style-type: none">• finansowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych• aspekty etyczne i społeczne

2. Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutynib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV;
- w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53)

w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL).

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

3. Metodyka

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

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

3.1. Źródła danych

Populacja docelowa dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem i zużycie zasobów

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

dokonano prognozy liczby leczonych pacjentów z CLL na lata 2024-2025, tj. przewidywane lata obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu 1. linii CLL. Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano przy użyciu danych literaturowych.

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni ibrutynibem w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

Dane kosztowe

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

3.2. Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

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

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

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

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

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

3.2.1.1. Populacja z nawracającym lub opornym MCL

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

Nie odnaleziono dokładnych danych o chorobowości MCL w Polsce. Przy oszacowaniu liczebności pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, których można leczyć ibrutinibem wykorzystano współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii z rejestru HMRN (dane na lata 2006-2016) (HMRN).

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 (38 162 224 osób, GUS), liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 374.

Do oszacowania liczby pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka wykorzystano dane z badania EPIC MCL (szczegółowy opis badania został przedstawiony w raporcie HTA dla ibrutinibu w MCL z 2016 r.).

[Redacted text block]

Stosując powyższy odsetek, liczba osób w Polsce z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (po co najmniej jednej linii leczenia) wynosi ok. [Redacted] (patrz Tab. 4). Założono, że wartość ta jest stała dla kolejnych lat analizy.

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

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski	38 162 224	GUS
Współczynnik 10-letniej chorobowości	3,6/100 000 osób	HMRN
Populacja pacjentów z MCL	1 374	iloczyn powyższych
Odsetek pacjentów leczonych w co najmniej II linii leczenia	■	EPIC MCL
Liczba pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL	■	iloczyn powyższych

3.2.1.2. Populacja z CLL

W celu oszacowania rocznej liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL w Polsce ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia pierwszej linii lub takich, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawione w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 i 2022 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2022). Dane w Analizach Weryfikacyjnych dotyczyły lat 2012-2021 (w przypadku powtarzających się danych przyjęto wartości z najbardziej aktualnej AWA). Zgodnie z informacjami zawartymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2019 roku (AWA Imbruvica 2019) w prognozie uwzględniono coroczny wzrost liczby pacjentów (z założeniem potęgowego trendu wzrostu). Dane NFZ, jak i ich projekcje na kolejne lata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.

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	20 464	
2022	21 444	
2023	21 887	
2024	22 302	
2025	22 694	

Biorąc pod uwagę informację zawartą w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2022 roku przyjęto, że powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w wieku powyżej 18 r.ż. (AWA Imbruvica CLL 2022).

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 (AWA Imbruvica CLL 2016) - patrz poniższa tabela.

Tab. 6. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane z AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016) za okres 2012-2015.

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 \geq 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. 5 o odsetek pacjentów leczonych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, zgodnie z danymi za rok 2015 (20,0%; Tab. 6; biorąc pod uwagę trend malejący). Ostateczną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w latach 2024 - 2025 przedstawiono w tabeli poniżej i wynosi ona odpowiednio 4 460 i 4 539 chorych.

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

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	Odsetek leczonych pacjentów	Liczebność populacji docelowej
2024	22 302	20,0%	4 460
2025	22 694	20,0%	4 539

3.2.1.3. Populacja z makroglobulinemią Waldenströma

Makroglobulinemia Waldenströma jest chorobą rzadką i zgodnie z danymi rejestru *Orphanet* (orpha.net) współczynnik zapadalności równy jest 1/260 tys. (Orphanet). Nie odnaleziono natomiast bezpośrednich danych o chorobowości WM w Polsce. Mediana przeżycia chorych na WM wynosi przeciętnie około 5 lat (Jurczyszyn 2004). Zgodnie z danymi KRN liczba nowych chorych na WM rocznie wynosi 89 (dane za rok 2019, KRN).

Wobec braku danych o chorobowości oraz odsetku pacjentów leczonych w kolejnych liniach leczenia przyjęto konserwatywne założenia do oszacowania populacji, w których wnioskowana technologia może być zastosowana. Liczebność populacji z WM określono uwzględniając liczbę nowych chorych rocznie (89, KRN) oraz wspomnianą 5-letnią medianę przeżycia. Przyjęto, że liczba pacjentów z WM wynosić będzie 445.

3.2.2. Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 przedstawionych w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 i 2022 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2022) przedstawionych w rozdz. 3.2.1.2. Dane te ekstrapolowano na kolejne lata (2022-2025). Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL (bez względu na linię leczenia) w kolejnych latach oszacowano na 4 460 i 4 539 chorych odpowiednio w 2024 i 2025 roku (patrz Tab. 7).

W celu oszacowania odsetka pacjentów leczonych w I linii wykorzystano dane przyjęte w analizie wpływu na budżet dla ibrutynibu z 2018 r. pozytywnie zweryfikowanej przez AOTMiT w 2019 r., uzyskane na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych (■■■■ BIA Imbruvica 2018).

Tab. 8. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii leczenia.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z CLL leczonych w I linii	■■■■	BIA Imbruvica 2018

Prognozowaną na lata 2024-2025 liczebność docelowej populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	2024	2025
Liczba leczonych dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	4 460	4 539
Odsetek chorych leczonych w I linii	■■■■	■■■■
Liczba dorosłych chorych z CLL leczonych I linią	■■■■	■■■■

Prognozowaną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na ■■■■.

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

Od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki

limfocytowej. Zgodnie z publicznie dostępnymi danymi NFZ, w ramach omawianego programu lekowego leczonych jest 710 pacjentów (dane za rok 2021; Statystyki NFZ).

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

Liczebność docelowej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem we wnioskowanym wskazaniu wynosi [REDAKTOWANO] nowych pacjentów odpowiednio w 2024 i 2025 roku (patrz rozdz. 3.2.2).

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy i opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

W scenariuszu podstawowym rozpowszechnienie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w docelowej populacji chorych przyjęto na poziomie [REDAKTOWANO] w pierwszym roku analizy oraz [REDAKTOWANO] w drugim roku analizy, w przypadku wariantu minimalnego parametr ten przyjęto na poziomie [REDAKTOWANO] oraz w przypadku wariantu maksymalnego [REDAKTOWANO] odpowiednio w I i II roku analizy. Zestawienie liczby pacjentów leczonych ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Populacja	Odsetek nowych pacjentów rozpoczynających leczenie I+V		Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie I+V	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Wariant minimalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Wariant maksymalny	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Biorąc pod uwagę finansowanie w Polsce zarówno ibrutynibu, jak i wenetoklaksu, od kilku lat założono, że w I roku analizy pacjenci wchodzi do programu lekowego zgodnie z trendem logarytmicznym (90% pacjentów rozpocznie leczenie już w połowie I roku), natomiast w II roku analizy stopniowo zgodnie z trendem liniowym.

3.2.5. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 11. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja		Liczebność populacji		Odnosnik
		I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	MCL	■	■	Rozdz. 3.2.1
	CLL	4 460	4 539	
	makroglobulinemia Waldenströma	445	445	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		■	■	Rozdz. 3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		710		Rozdz. 3.2.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa		■	■	Rozdz. 3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny		■	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny		■	■	

3.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.” (AOTMiT 2016). Analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii^{*}, a co za tym idzie nie ma współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie. W związku z tym, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

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

3.4. Horyzont czasowy analizy

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

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

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2024.

3.5. Scenariusze

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

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

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

3.5.1. Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)” zdefiniowano jako stosowanie fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęty w scenariuszu istniejącym podział rynku pomiędzy przyjęte w analizie komparatory wśród nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach (■■■■■ pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy). Podział rynku uwzględniono na podstawie opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Tab. 12. Podział rynku pomiędzy poszczególne komparatory w scenariuszu istniejącym.

Komparator	Liczba nowych pacjentów stosujących daną terapię	
	I rok	II rok
FCR	■■■	■■■
BR	■■■	■■■
C+G	■■■	■■■
V+G	■■■	■■■

3.5.2. Scenariusz nowy

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

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W tabelach poniżej przedstawiono przyjęte w kolejnych wariantach (najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny) scenariusza nowego podziały rynku pomiędzy schemat I+V, a przyjęte w analizie komparatory wśród nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach (■■■■■ pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy).

Tab. 13. Podział rynku pomiędzy schemat I+V oraz poszczególne komparatory w scenariuszu nowym - wariant podstawowy.

Komparator	Liczba nowych pacjentów stosujących daną terapię	
	I rok	II rok
I+V	■■■	■■■
FCR	■■■	■■■

Komparator	Liczba nowych pacjentów stosujących daną terapię	
	I rok	II rok
BR	■	■
C+G	■	■
V+G	■	■

Tab. 14. Podział rynku pomiędzy schemat I+V oraz poszczególne komparatory w scenariuszu nowym - wariant minimalny.

Komparator	Liczba nowych pacjentów stosujących daną terapię	
	I rok	II rok
I+V	■	■
FCR	■	■
BR	■	■
C+G	■	■
V+G	■	■

Tab. 15. Podział rynku pomiędzy schemat I+V oraz poszczególne komparatory w scenariuszu nowym - wariant maksymalny.

Komparator	Liczba nowych pacjentów stosujących daną terapię	
	I rok	II rok
I+V	■	■
FCR	■	■
BR	■	■
C+G	■	■
V+G	■	■

3.6. Opis modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. W modelu ekonomicznym zastosowano dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) na podstawie badania GLOW (Kater 2022) oraz badania ECOG 1912 (Shanafelt 2019, Shanafelt 2022).

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

3.6.1. Struktura modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.2. Uzasadnienie struktury modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.6.3. Stany zdrowia i przejścia pomiędzy stanami w modelu Markowa

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.4. Populacja

Terapie i rokowania dla pacjentów z nieleczoną dotychczas przewlekłą białaczką limfocytową są zależne od określonej charakterystyki pacjentów, obejmującej wiek, ogólny stan zdrowia oraz czynniki cytogenetyczne. Biorąc pod uwagę wnioskowaną populację dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem, opcje terapeutyczne i dowody kliniczne dla analizowanej interwencji różnią się między subpopulacjami (tj. pacjenci w ogólnym dobrym vs złym stanie zdrowia).

W modelu uwzględniono dwie populacje w oparciu o badanie GLOW (badanie III fazy) oraz badanie CAPTIVATE (badanie II fazy).

3.6.4.1. Populacja w ogólnym złym stanie zdrowia

Populacja jest starsza i w gorszym ogólnym stanie zdrowia w porównaniu z populacją w dobrym ogólnym stanie zdrowia, i nie kwalifikuje się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Populacja o złym ogólnym stanie zdrowia obejmuje pacjentów ≥ 65 roku życia bez mutacji del17p, CIRS >6 i/lub CrCl <70 ml/min oraz pacjentów w wieku 18 - 64 lat z chorobami współistniejącymi, co pokrywa się z populacją badania GLOW.

Podstawowa charakterystyka pacjentów w modelu (mediana wieku 71 lat, 57,8% - mężczyźni) opiera się na podstawowej charakterystyce populacji badania III fazy GLOW. Dane wykorzystano w modelu do przypisania ogólnej śmiertelności stratyfikowanej wiekiem, która służyła jako minimalna graniczna śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Tab. 17. Charakterystyka populacji w badaniu GLOW.

Charakterystyka pacjentów	GLOW
Wiek, lata mediana	71
Mężczyźni	57,8%

3.6.4.2. Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia

Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia jest młodsza i zdrowsza w porównaniu z populacją w słabym stanie zdrowia, i kwalifikuje się do leczenia pełną dawką fludarabiny. Populacja w dobrym ogólnym stanie zdrowia obejmuje pacjentów bez mutacji del17p, z wynikiem CIRS ≤ 6 , CrCl ≥ 70 ml/min i ECOG PS <2 , co pokrywa się z podgrupą pacjentów bez mutacji del17p w kohorcie o określonym czasie leczenia w badaniu CAPTIVATE. Należy podkreślić, że kohorta o określonym czasie leczenia z badania CAPTIVATE, zastosowana w modelu ekonomicznym, nie obejmuje pacjentów z delecją 17p, ale uwzględnia pacjentów z mutacją TP53. Biorąc pod uwagę, otrzymaną z badania ECOG 1912 krzywą referencyjną dla danych z obserwacji o medianie 70 miesięcy, wiek początkowy 48 lat i płeć użyte w modelu do zdefiniowania śmiertelności w ogólnej populacji opierają się na charakterystyce ramienia FCR w badaniu ECOG 1912 (mediana wieku 58 lat, 67,3% mężczyźni). Opisane dane wejściowe zastosowano w modelu do przypisania ogólnej śmiertelności stratyfikowanej wiekiem, która służyła jako minimalna graniczna śmiertelność z dowolnej przyczyny.

Tab. 18. Charakterystyka populacji w badaniu ECOG 1912.

Charakterystyka pacjentów	ECOG 1912
Wiek, lata mediana	58
Mężczyźni	67,3%

Założono, że kohorta o określonym czasie w badaniu CAPTIVATE i kohorta z badania ECOG 1912 reprezentują pacjentów o ogólnym dobrym stanie zdrowia, ponieważ określają ogólny dobry stan zdrowia na podstawie kluczowych kryteriów: wiek 70 lat i mniej oraz brak mutacji del17p. Główne elementy definicji są zgodne z definicją ogólnego dobrego stanu zdrowia zawartą w wytycznych ESMO (ESMO 2021) i innych badań obejmujących ramiona leczenia

fludarabiną (Shanafelt 2019) oraz w Charakterystyce Produktu leczniczego fludarabiny (Fludara Oral ChPL) (Tab. 19, Tab. 20).

Tab. 19. Porównanie definicji ogólnego stanu zdrowia.

Źródło	Definicja ogólnego dobrego stanu zdrowia	Czynniki
Wytyczne ESMO (ESMO 2021)	"U fizycznie zdrowych pacjentów (fizycznie aktywnych bez większych problemów ze zdrowiem, normalną aktywnością nerek) bez delecji/mutacji TP53, FCR stanowi standardową opcję leczenia w pierwszej linii".	Czynność nerek TP53 CIRS
ChPL dla fludarabiny (Fludara Oral ChPL)	"Ogólny stan zdrowia i choroby towarzyszące (oceniane np. za pomocą oceny wpływu chorób współistniejących) mogą mieć wpływ na wybór leczenia." "Leczenie jest przeciwwskazane gdy poziom klirensu kreatyniny wynosi < 30 ml/min." "Ze względu na ograniczoną dane wśród starszych osób (> 75 lat), należy zachować ostrożność podczas podania tym pacjentom."	Czynność nerek Wiek

Tab. 20. Kryteria kwalifikacji z badań zawierających definicję ogólnego dobrego stanu zdrowia.

Kryteria kwalifikacji	ECOG 1912	CLL8	CLL10	Kohorta FD z badania CAPTIVATE (brak del17p)
Wiek	<70 lat	Nieokreślone	Nieokreślone	<70 lat
Wynik CIRS	Nieokreślone	<6	<6	Nieokreślone
Czynność nerek (klirens kreatyniny)	>40 ml/min	>70 ml/min	≥ 70 ml/min	Nieokreślone
Del17p/TP53/Zespół Richtera	Brak delecji 17p	Nieokreślone	Brak zespołu Richtera lub delecji 17p	Brak delecji 17p

CIRS - skala oceny wpływu skumulowanej choroby; del17p - delecja 17p; ESMO - *European Society for Medical Oncology*; FCR - fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab; FD - określona długość.

3.6.5. Sekwencja leczenia - rozkłady leczenia po progresji

Istnieje wiele opcji leczenia w pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Leczenie szybko się zmienia, a wysoce skuteczne, nowatorskie środki wchodzą na rynek zarówno w 1L, jak i kolejnych liniach. Wybór leczenia 1L zależy od cech pacjenta, w tym wieku, sprawności, statusu mutacji i chorób współistniejących; a wybór terapii 2L zależy od charakterystyki pacjenta i czasu trwania PFS podczas terapii 1L. W uwzględnieniu odpowiednich komparatorów dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem uwzględniono wytyczne praktyki klinicznej, status refundacyjny oraz wskazania refundacyjne analizowanych schematów/terapii. Jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych przyjęto:

- fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

W leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej stosuje się różne opcje leczenia w zależności od czynników ryzyka pacjenta, wieku i poziomu sprawności; ponadto klinicyści często włączają pacjentów do badań klinicznych, jeśli uznają to za stosowne. Model zawiera mieszany zestaw różnych terapii dla CLL R/R, które można zdefiniować na podstawie lokalnej praktyki klinicznej, co czyni go wysoce odpowiednią strategią leczenia. Strukturę leczenia 2L w zależności od terapii stosowanej w 1L przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Eksperti kliniczni wskazali na możliwość zastosowania w II linii leczenia terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce, terapii nierefundowanych lub wzięcia udziału w badaniach klinicznych. W analizie podstawowej w ramach II linii leczenia uwzględniono jedynie terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. ibrutynib, wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem oraz bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem. Udziały terapii nierefundowanych i badań klinicznych przypisano proporcjonalnie dla terapii refundowanych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zarówno terapie refundowane, jak i nierefundowane, oraz możliwość wzięcia udziału w badaniach klinicznych, przy czym w przypadku terapii nierefundowanych i badań klinicznych przyjęto, że płatnik nie ponosi żadnych kosztów.

Tab. 21. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych
I+V	██████████	██
	████████████████████	██
	██████████	██
	██	██
FCR	██████████	██
	████████████████████	██
	██████████	██
	██	██
BR	██████████	██
	████████████████████	██
	██	██
C+G	██████████	██
	████████████████████	██
	██	██
V+G	██████████	██
	████████████████████	██
	██████████	██
	██	██

Tab. 22. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych
I+V	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
BR	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
C+G	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
V+G	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.6. Dane kliniczne

3.6.6.1. Posumowanie wykorzystanych danych klinicznych

Wymagane były analizy parametryczne przeżycia i pośrednie porównania terapii, jako źródła danych dla przejść między stanami zdrowia odpowiednio dla komparatorów w badaniu i komparatorów zewnętrznych. Źródła danych zastosowane wobec parametrów klinicznych dla obu populacji przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Źródła danych klinicznych.

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ograniczenia badania	Uzasadnienie
Populacja o ogólnym dobrym stanie zdrowia (kwalifikująca się do leczenia FCR)					
CAPTIVATE	38,7 mies.	Tak	I+V PFS z 1L stanowią źródła danych HR vs FCR	Populacja kwalifikująca się do FCR Jednoramienne badanie II fazy oceniające kohortę FD; kohortę FD bez del17p zastosowano do modelowania.	Jedynie dane dostępne dla I+V w populacji kwalifikującej się do leczenia FCR.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja o ogólnym złym stanie zdrowia (niekwalifikująca się do leczenia FCR)					
GLOW	34,1 mies. (CSR)	Tak	Ekstrapolacja PFS 1L I+V i C+G Śmiertelność dla C+G dla stanu PFS 1L dla wszystkich komparatorów	I+V vs C+G Populacja niekwalifikująca się do leczenia FCR Wykluczenie del17p Włączenie pacjentów w wieku ≥65 lat, lub od 18-64	Badanie RCT III fazy Dostarcza dane <i>head-to-head</i> dla I+V vs C+G Dostępne PLD Jedynie dane dostępne dla

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ograniczenia badania	Uzasadnienie
				lat z wynikiem CIRS >6 lub CrCl <70 ml/min	stosowania I+V w populacji niekwalifikującej się do FCR

BR - bendamustyna + rytuksymab; BTKi - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CIRS - skala obciążenia pacjenta chorobami (*Cumulative Illness Rating Scale*); CLL - przewlekła białaczka limfocytowa; CrCl - klirens kreatyniny; del17p - delecja 17p; FCR - fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab; FD - określony czas trwania; HR - współczynnik ryzyka; I+V - ibrutynib + wenetoklaks; C+G - obinutuzumab + chlorambucyl;; R/R - nawrót/oporność; V+G - wenetoklaks + obinutuzumab.

3.6.6.2. Ekstrapolacja danych w zakresie przeżycie

[Redacted content]

3.6.7. Skuteczność kliniczna - populacja UNFIT

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym słabym stanie zdrowia (populacja UNFIT).

Tab. 24. Podsumowanie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym słabym stanie zdrowia.

[Redacted text block]

3.6.7.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w pierwszej linii (1L)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.6.7.2. Śmiertelność w 1L PFS

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.6.7.3. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w drugiej linii (2L)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.7.4. Śmiertelność w 2L PFS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.6.7.5. Przeżycie po progresji (PPS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.6.8. Skuteczność kliniczna - populacja FIT

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia (populacja FIT).

Tab. 33. Podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia.

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

[Redacted text block]

3.6.8.1. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w pierwszej linii (1L)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

time

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

3.6.8.2. Śmiertelność w 1L PFS

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.6.8.3. Przejścia po progresji (z PF 2L do PPS, z PF 2L do zgonu i z PPS do zgonu)

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.7. Parametry kosztowe

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

W analizie nie szacowano kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Zgodnie z danymi amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - ibrutinibu - dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2),
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2022 r.; Komunikat DGL) lub w oparciu o postępowania przetargowe,
- koszty procedur medycznych:
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.; Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 17 lutego 2022 r.;
 - programy lekowe - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 119/2022/DGL z dnia 22 września 2022 r.;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ z dnia 30 września 2022 r.;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ z dnia 10 października 2022 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

3.7.1. Dawkowanie

Ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie takie jak w badaniu GLOW. Ibrutinib podawano pierwsze w dawce 420 mg raz dziennie przez 15 cykli. Podawanie wenetoklaksu rozpoczęto pod 3 cyklach (28-dniowych) stosowania ibrutinibu i podawano łącznie przez 12 cykli. Dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg (patrz poniższa tabela). Leczenie wenetoklaksem kontynuowane jest w dawce 400 mg raz dziennie.

Tab. 41. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.

Tydzień	Dawka dobowo wenetoklaksu
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg

4.	200 mg
5.	400 mg

Fludarabina w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR)

W analizie ekonomicznej dawkowanie schematu FCR przyjęto na podstawie badania klinicznego ██████: fludarabina w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała w dniach od 1. do 3. każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli), cyklofosfamid w dawce 250 mg/m² powierzchni ciała w dniach od 1. do 3. każdego cyklu (6 cykli) oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR)

W analizie ekonomicznej zastosowano dawkowanie schematu BR takie jak w badaniu ██████: bendamustyna w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+GI)

Dawkowanie chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+GI) przyjęto na podstawie badania GLOW: chlorambucyl doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i obinutuzumab w dawce 1000 mg dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli (cykle 2-6).

Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G)

Dawkowanie wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) przyjęto na podstawie badania ██████, tj. 12 (28-dniowych) cykli wenetoklaksu, w tym: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii. Obinutuzumab jest podawany w dawce 1000 mg dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli (cykle 2-6). W 22. dniu 1. cyklu należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu (patrz Tab. 41) i kontynuować do 28. dnia 2. cyklu włącznie. Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, wenetoklaks podawany jest w dawce 400 mg raz dziennie od 1. dnia 3. cyklu do ostatniego dnia 12. cyklu.

Schematy stosowane w kolejnych liniach

W ramach II linii leczenia uwzględniono: wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutinib w monoterapii (patrz rozdz. 3.6.5) wenetoklaks w monoterapii oraz bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (patrz rozdz. 3.6.5).

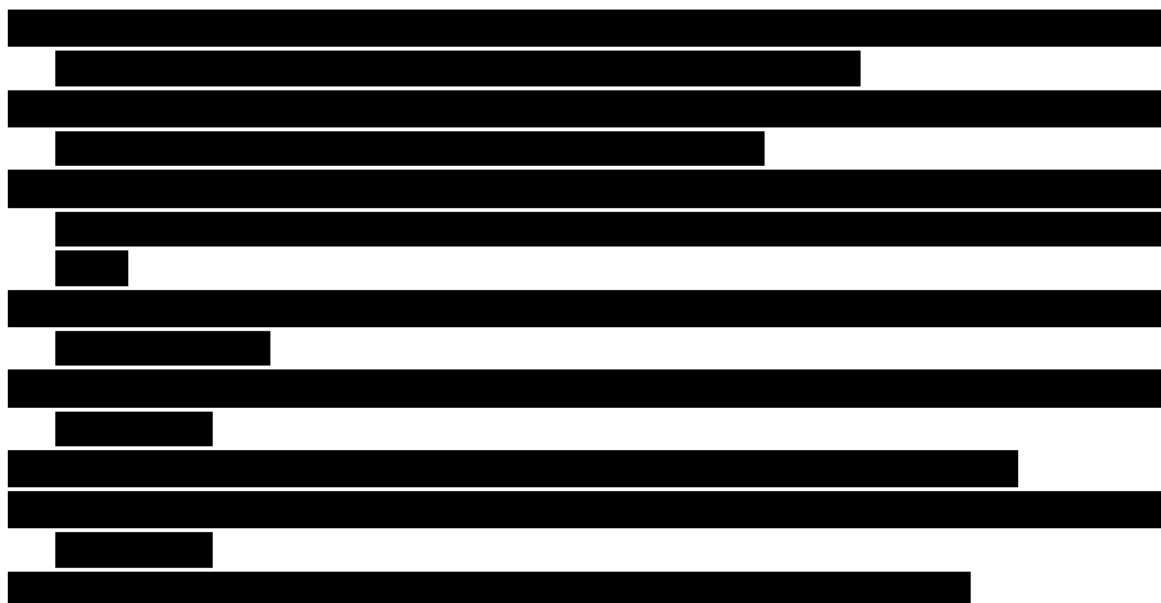
Dawkowanie ibrutinibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL), tj. na poziomie 420 mg dziennie. Zgodnie z ChPL leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Dawkowanie wenetoklaksu (w monoterapii oraz w schemacie V+R) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Venclyxto ChPL) przyjęto analogicznie jak w schemacie I+V: dawka początkowa 20 mg raz na dobę przez 7 dni, stopniowo zwiększana przez okres 5 tygodni (50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg). Rozpoczęcie leczenia rytuksymabem (w schemacie V+R) następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w 1. dniu 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu pierwszego cyklu. W modelu ekonomicznym, biorąc pod uwagę długość trwania cyklu (28 dni), upraszczająco przyjęto stosowanie wenetoklaksu od 22. dnia 1. cyklu do 28. dnia 28. cyklu.

Dawkowanie bendamustyny w ramach 2 linii leczenia CLL przyjęto zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020): bendamustyna w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Intensywność dawki

Średnią względną intensywność dawki dla poszczególnych schematów przyjęto na poziomie:



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

Powierzchnia/masa ciała

Dla substancji czynnych podawanych w populacji chorych w dobrym stanie zdrowia (tj. fludarabina, cyklofosfamid, bendamustyna i rytuksymab) do obliczeń przyjęto powierzchnię ciała na poziomie 2,1 m² (oszacowane przy założeniu wzrostu 177,4 cm na podstawie badania ECOG 1912). Dla substancji czynnych podawanych w populacji chorych w złym stanie zdrowia (tj. chlorambucyl i rytuksymab) do obliczeń przyjęto odpowiednio masę ciała na poziomie 77,0 kg (na podstawie badania GLOW) oraz powierzchnię ciała na poziomie 1,9 m² (oszacowane przy założeniu wzrostu 167,6 cm na podstawie badania GLOW).

W analizie wrażliwości przyjęte wartości powierzchni ciała i masy ciała odchyłono o ±20%.

3.7.2. Koszty zakupu leków

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy wnioskowaną cenę hurtową brutto dla ibrutynibu przyjęto na poziomie [REDACTED]

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

Koszt pozostałych substancji czynnych oszacowano na: 1,45 PLN/mg dla bendamustyny, 4,17 PLN/mg dla rytuksymabu, 1,62 PLN/mg dla chlorambucylu, 6,31 PLN/mg dla obinutuzumabu, 1,30 PLN/mg dla wenetoklaksu, 3,67 PLN/mg dla fludarabiny i 0,06 PLN/mg dla cyklofosfamidu (patrz poniższa tabela).

Tab. 42. Koszty leków, PLN/mg.

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bendamustyna	1,45	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych (Komunikat DGL)
Rytuksymab	4,17	
Chlorambucyl	1,62	postępowanie przetargowe - na podstawie AWA Calquence 2021
Obinutuzumab	6,31	Przetarg EZP/4/21 Zakup (dostawa) produktów leczniczych - 16 pakietów (Przetarg 2021a)
Wenetoklaks	1,30	Przetarg SSM.DZP.200.150.2021. Dostawa leku Venetoclax (Przetarg 2021b)
Fludarabina	3,67	postępowanie przetargowe - na podstawie AWA Calquence 2021
Cyklofosfamid	0,06	postępowanie przetargowe - na podstawie AWA Calquence 2021

W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych schematów uwzględnionych w niemiejszej analizie ekonomicznej w przeliczeniu na cykl (28-dniowy) modelu zgodnie z dawkowaniem substancji czynnych w schematach przedstawionych w rozdz. 3.7.1.

Tab. 43. Koszty leków, PLN/cykl.

Substancja czynna/schemat	Cykl (28-dniowy)	Liczba podań w cyklu	Koszt, PLN/cykl leczenia
I+V (populacja FIT)	cykle 1-3	I: 28; V: 0	██████████
	cykl 4	I: 28; V: 28	██████████
	cykle 5-15	I: 28; V: 28	██████████
I+V (populacja UNFIT)	cykle 1-3	I: 28; V: 0	██████████
	cykl 4	I: 28; V: 28	██████████
	cykle 5-15	I: 28; V: 28	██████████
FCR	cykl 1	F: 3; C: 3; R: 1	3 657
	cykle 2-6	F: 3; C: 3; R: 1	4 669
BR (1L)	cykl 1	B: 2; R: 1	3 546
	cykle 2-6	B: 2; R: 1	4 558
C+G	cykl 1	C: 2; G: 3	18 041
	cykl 2-6	C: 2; G:1	6 095
V+G	cykl 1	V: 7; G: 3	19 123
	cykl 2	V: 28; G:1	13 118
	cykle 3-6	V: 28; G:1	20 829
	cykle 7-12	V:28; G: 0	14 515
I (monoterapia)	od 1. cyklu do progresji choroby	28	██████████
V+R	cykl 1	V: 7; R: 0	176
	cykl 2	V: 28; R: 0	6 600
	cykl 3	V:28; R: 1	FIT: 17 204; UNFIT: 16 915
	cykl 4-6	V:28; R: 1	FIT: 18 245; UNFIT: 17 861
	cykl 7-28	V: 28; R: 0	14 080
BR (2L)	cykl 1	B: 2; R: 1	FIT: 3 432; UNFIT: 3 115
	cykle 2-6	B: 2; R: 1	FIT: 4 444; UNFIT: 4 034
V (monoterapia)	cykl 1	28	3 357
	od 2. cyklu do progresji choroby	28	14 515

3.7.3. Koszty podania leków

Koszty podania leków oszacowano przy następujących założeniach:

- leki podawane doustnie (w tym ibrutynib, wenetoklaks, chlorambucyl) nie generują dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem,
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii (bendamustyna, rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków;
- podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (obinutuzumab) będzie odbywać się w ramach hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu;

Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL 01 czerwca 2022 r. i Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.

Tab. 44. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	390,00
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72

Biorąc pod uwagę drogę podania analizowanej interwencji i komparatorów, w poniższej tabeli przedstawiono koszty podania dla następujących schematów: BR, FCR, C+G, V+G, V+R. W przypadku podania dwóch substancji czynnych podawanych dożylnie jednego dnia uwzględniono jeden koszt podania.

Tab. 45. Koszty podania leków.

Schemat	Liczba podań w cyklu	Koszt podania, PLN/cykl
FCR (cykle 1-6)	3	1 170,00
BR (cykl 1-6)	2	780,00
C+G (cykl 1)	3	1 460,12
C+G (cykle 2-6)	1	486,72
V+G (cykl 1)	3	1 460,12
V+G (cykle 2-6)	1	486,72
V+R (cykle 3-6)	1	390,00

3.7.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

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

- koszt diagnostyki i monitorowania dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w I linii i ibrutinibu w monoterapii w II linii (w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla schematu C+G (w ramach programu lekowego) w I linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B.79 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem;
- koszt diagnostyki i monitorowania dla schematów V+G w I linii i V+R w II linii (w ramach programu lekowego) przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (odpowiedni koszt w I oraz II i kolejnych latach terapii);
- w przypadku schematów stosowanych w ramach chemioterapii w I linii (FCR, BR) koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Koszty świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL 01 czerwca 2022 r. oraz Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL z dnia 17 lutego 2022 r.

Tab. 46. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny, PLN	Koszt, PLN/cykl
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem	2 598,00	2 598,00	199,16
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207,00	2 207,00	169,19
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem - 1 rok terapii	3 242,00	3 242,00	248,53
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem - 2 i kolejny rok terapii	1 090,00	1 090,00	83,56
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1 622,40*	124,37

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

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

3.7.5. Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w sześciu analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2021 (patrz poniższa tabela).

Tab. 47. Koszt opieki terminalnej.

Kategoria	Koszt, PLN/cykl		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	
Koszt opieki terminalnej	11 273,13	11 273,13	AWA Calquence 2021
	6 072,24	6 072,24	CEA Venclyxto 2020
	6 077,43	6 077,43	AWA Venclyxto 2020
	6 035,97	6 035,97	CEA Venclyxto 2019
	6 035,97	6 035,97	CEA Venclyxto 2019b
	4 176,84	4 176,84	AWA Imbruvica 2019
	6 611,93	6 611,93	średnia

3.7.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które zostały zgłoszone w dostępnych dowodach naukowych jako występujące u co najmniej 5% chorych w którymkolwiek z analizowanych ramion (interwencja i komparator). Przyjęte w analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdz. 3.6.10.

Alergia

W przypadku alergii przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP S33: Choroby alergiczne > 17 r.ż.

Tab. 48. Koszt leczenia alergii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016033	Choroby alergiczne > 17 r.ż.	2 362	2 362,00

Anemia

W przypadku anemii przyjęto, że leczenie będzie wymagać dodatkowej hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczby hospitalizacji w tych grupach) zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020).

Tab. 49. Koszty leczenia anemii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	9 862,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 988,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	417,00

Ból stawów

W przypadku bólu stawów przyjęto, że chory odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-ego typu, a jej koszt przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ.

Tab. 50. Koszt leczenia bólu stawów.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

Migotanie przedsionków

W przypadku migotania przedsionków przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.

Tab. 51. Koszt leczenia migotania przedsionków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 065	2 065,00

Niewydolność serca/zaburzenia pracy serca i płuc

W modelu niewydolność serca/zaburzenia pracy serca i płuc rozpatrywano jako jedno zdarzenie niepożądane. Przyjęto, że leczenie zarówno niewydolności serca/zaburzeń pracy serca jak i zaburzeń płuc wymaga dodatkowej hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grupy JGP E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw. i D37E: inne choroby układu oddechowego >65 r.ż.

Tab. 52. Koszty leczenia niewydolności serca/zaburzeń pracy serca i płuc.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005061	Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 065	2 065,00
5.51.01.0004061	Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	2 697	2 697,00

Zawał serca/mięśnia sercowego

W przypadku zawału serca/mięśnia sercowego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP E56: choroba niedokrwienna serca >69 r.ż. lub z pw.

Tab. 53. Koszt leczenia zawału serca/mięśnia sercowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005056	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 467	2 467,00

Biegunka

W przypadku biegunki przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP F46: choroby jamy brzusznej zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021).

Tab. 54. Koszt leczenia biegunki.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00

Gorączka neutropeniczna/neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii

W modelu gorączkę neutropeniczną, neutropenię i zmniejszenie liczby neutrofilii rozpatrywano jako jedno zdarzenie niepożądane. Przyjęto, że leczenie wszystkich zdarzeń wymaga hospitalizacji w ramach jednej z następujących grup JGP: neutropenia - S05/ S06/ S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); gorączka neutropeniczna - S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż.; zmniejszenie liczby neutrofilii - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclyxto z 2020 r. (AWA Venclyxto 2020) oraz analizie wpływ na budżet dla produktu Venclyxto z 2020 r. (BIA Venclyxto 2020). Łączny koszt zdarzenia oszacowano jako średni koszt hospitalizacji dla poszczególnych zdarzeń.

Tab. 55. Koszty leczenia gorączki neurogenicznej/neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	9 862,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 988,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	417,00
5.51.01.0016065	Gorączka niejasnego pochodzenia > 65 r.ż.	2 206	2 206,00

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	3 825	3 825,00

Nadciśnienie tętnicze

W przypadku nadciśnienia tętniczego przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż. zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021).

Tab. 56. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559	1 559,00

Zespół rozpadu guza, hiponatremia,

W przypadku zespołu rozpadu guza przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021). Hiponatremia jest zaburzeniem wodno-elektrolitowym. W związku z tym, analogicznie jak w przypadku zespołu rozpadu guza przyjęto, że wystąpienie hiponatremii będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe.

Tab. 57. Koszt leczenia zespołu rozpadu guza, hiponatremii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0010026	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653	1 653,00

Infekcja

Przyjęto, że leczenie infekcji podobnie, jak w przypadku zakażeń, będzie wymagać hospitalizacji. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Calquence z 2021 r. (CEA Calquence 2021) przyjęto rozliczenie hospitalizacji w ramach grupy JGP S04: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni.

Tab. 58. Koszt leczenia infekcji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016004	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195	1 195,00

Reakcja związana z infuzją

Dla reakcji związanej z infuzją leku przyjęto, że ewentualne leczenie zdarzenia odbywa się w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leku i nie są naliczane dodatkowe koszty (AWA Venclyxto 2020).

Zwiększenie liczby limfocytów

Przyjęto, że leczenie zwiększenia liczby limfocytów będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie wpływu na budżet dla produktu Venclxyto z 2020 r. (BIA Venclxyto 2020).

Tab. 59. Koszt leczenia zaburzeń liczby limfocytów.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	3 825	3 825,00

Zmniejszenie liczby płytek krwi/małopłytkowość, zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/leukocytoza oraz zmniejszenia liczby limfocytów/limfocytozy.

W modelu zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość lub zmniejszenie liczby białych krwinek, leukocytopenia, leukocytozę, a także zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytozę rozpatrywano jako wspólne zdarzenie niepożądane.

Przyjęto, że leczenie wszystkich zdarzeń wymaga hospitalizacji w ramach jednej z następujących grup JGP: małopłytkowość/leukocytopenia/leukocytoza - S05/ S06/ S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); zmniejszenie liczby płytek krwi/zmniejszenie liczby białych krwinek - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia, zgodnie z danymi przedstawionymi w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Venclxyto z 2020 r. (AWA Venclxyto 2020) oraz analizie wpływ na budżet dla produktu Venclxyto z 2020 r. (BIA Venclxyto 2020). Łączny koszt zdarzeń oszacowano jako średni koszt hospitalizacji dla poszczególnych zdarzeń.

Tab. 60. Koszty leczenia zmniejszenia liczby płytek krwi/małopłytkowości, zmniejszenia liczby białych krwinek/leukocytopenii/leukocytozy oraz zmniejszenia liczby limfocytów/limfocytozy.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862	9 862,00
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988	2 988,00
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417	417,00
5.51.01.0016003	Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia	3 825	3 825,00

Zapalenie płuc

W przypadku zapalenia płuc przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji, która będzie rozliczana w ramach grupy JGP D48: zapalenie płuc zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej dla produktu Venclxyto z 2020 r. (AWA Venclxyto 2020).

Tab. 61. Koszt leczenia zapalenia płuc.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0004048	Zapalenie płuc	1 602	1 602,00

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W modelu przyjęto, że zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej rozpatrywane będą jako wspólne zdarzenie niepożądane. Przyjęto założenie, że leczenie wszystkich zdarzeń wymaga hospitalizacji w ramach jednej z następujących grup JGP - H87C/H87D/H89C/H89D/H96CE/H96CF/H96D: choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni, choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni, choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni, choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni, układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż., układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż., układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni (średnia ważona liczby hospitalizacji w tych grupach).

Tab. 62. Koszty leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0008103	Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni	1 417	1 417,00
5.51.01.0008104	Choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni	4 015	4 015,00
5.51.01.0008099	Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	709	709,00
5.51.01.0008100	Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni	2 479	2 479,00
5.51.01.0008107	Układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.	2 206	2 206,00
5.51.01.0008108	Układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.	1 771	1 771,00
5.51.01.0008102	Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	5 019	5 019,00

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych przyjęto, że leczenie wymaga dodatkowej hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grupy JGP - F16E/F16F/F46: choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż., choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r.ż., choroby jamy brzusznej (średnia ważona liczby hospitalizacji w tych grupach).

Tab. 63. Koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt, PLN
5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	1 830	1 830,00
5.51.01.0006099	Choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż.	2 635	2 635,00
5.51.01.0006100	Choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r.ż.	2 185	2 185,00

Koszty poszczególnych hospitalizacji przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ. W poniższej tabeli przedstawiono jednorazowe koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wraz z podaniem źródeł.

Tab. 64. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Alergia	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S33: choroby alergiczne >17 r.ż.	2 362,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Anemia	średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S05, S06 i S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach	3 610,23	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Ból stawów	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2022/DSOZ
Migotanie przedsionków	hospitalizacja w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.	2 065,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Niewydolność serca/zaburzenia serca i płuc/inne zaburzenia serca	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z grup JGP (w zależności od zaburzeń; średnia) - E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.; D37E: inne choroby układu oddechowego >65 r.ż.	2 381,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zawał serca	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP E56: choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 467,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Biegunka	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP F46: choroby jamy brzusznej	1 830,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Gorączka neutropeniczna/neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia): neutropenia - S05 /S06 / S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziona > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); gorączka neutropeniczna - S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż.; zmniejszenie liczby neutrofilii - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 213,74	AWA Venclyxto 2020, BIA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Nadciśnienie tętnicze	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Hiponatremia		1 653,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Zespół rozpadu guza	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe		CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Infekcje	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S04: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Reakcja związana z infuzją leku	założenie, że leczenie reakcji związanych z infuzją ma miejsce w ramach hospitalizacji związane z podaniem leku	0,00	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zwiększenie liczby limfocytów	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S03: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 825,00	BIA Venclyxto 2020; Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytoza	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia): małopłytkowość/leukocytopenia/leukocytoza/limfocytoza - S05/S06/S07: zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); zmniejszenie liczby płytek krwi/zmniejszenie liczby białych krwinek/zmniejszenie liczby limfocytów - S03: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 717,62	AWA Venclyxto 2020, BIA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Zmniejszenie liczby płytek krwi/małopłytkowość			
Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/leukocytoza			
Zapalenie płuc	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach grupy JGP: D48 zapalenie płuc	1 602,00	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia ważona) - H87C /H87D/ H89C /H89D /H96CE /H96CF /H96D: choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni, choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni, choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni, choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni, układowe choroby tkanki łącznej > 65 r. ż, układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż., układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.	2 983,96	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia ważona) - F16E/F16F/F46: choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż., choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r. ż, choroby jamy brzusznej.	2 062,03	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP

3.8. Dyskontowanie

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

3.9. Podsumowanie założeń analizy

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

Tab. 65. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	UNFIT: badanie GLOW FIT: badanie ECOG 1912	populacje odpowiadające analizowane wskazaniu	3.6.4
Horyzont czasowy	2 lata	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	3.4
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Względne intensywności dawek leków	[REDACTED]	I+V (FIT): CAPTIVATE; I+V (UNFIT), C+G: GLOW; FCR, BR: ECOG1912; I: RESONATE-2; V+R: NICE 2019	3.7.1

Tab. 66. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Koszt zakupu leków, PLN/mg		
██████████	████	████
██████████	████	████
Bendamustyna	1,46	1,46
Rytuksymab	4,28	4,28
Chlorambucyl	1,62	1,62
Obinutuzumab	6,31	6,31
Wenetoklaks	1,30	1,30
Fludarabina	3,67	3,67
Cyklofosfamid	0,06	0,06
Koszt podania schematów leczenia, PLN/cykl		
FCR (cykle 1-6)	1 170,00	1 170,00
BR (cykl 1-6)	780,00	780,00
C+G (cykl 1)	1 460,12	1 460,12
C+G (cykle 2-6)	486,72	486,72
V+G (cykl 1)	1 460,12	1 460,12
V+G (cykle 2-6)	486,72	486,72
V+R (cykle 3-6)	390,00	390,00
Koszt diagnostyki i monitorowania, PLN/cykl		
I+V/I w monoterapii	199,16	199,16
C+G	169,19	169,19
V+G/V+R/V w monoterapii - I rok	248,53	248,53
V+G/V+R/V w monoterapii - II rok	83,56	83,56
FCR/BR	124,37	124,37
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie		
Alergia	2 362,00	2 362,00
Anemia	3 610,23	3 610,23
Ból stawów	44,00	44,00
Migotanie przedsionków	2 065,00	2 065,00
Niewydolność serca/zaburzenia serca i płuc/inne zaburzenia serca	2 381,00	2 381,00
Zawał serca	2 467,00	2 467,00
Biegunka	1 830,00	1 830,00
Gorączka neutropeniczna/neutropenia/ zmniejszenie liczby neutrofilii	3 213,74	3 213,74
Nadciśnienie tętnicze	1 559,00	1 559,00
Hiponatremia	1 653,00	1 653,00

Parametry	NFZ	NFZ + pacjent
Zespół rozpadu guza		
Infekcje	1 195,00	1 195,00
Reakcja związana z infuzją leku	0,00	0,00
Zwiększenie liczby limfocytów	3 825,00	3 825,00
Zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytoza	3 717,62	3 717,62
Zmniejszenie liczby płytek krwi/małopłytkowość		
Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/leukocytoza		
Zapalenie płuc	1 602,00	1 602,00
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 983,96	2 983,96
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 062,03	2 062,03

3.10. Walidacja modelu

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

3.11. Analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: rozkład PFS dla I+V i rozkład PFS dla FCR, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs V+G i I+V vs FCR w zakresie PFS, masę i powierzchnię ciała pacjentów oraz intensywność dawkowania.

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

Tab. 67. Scenariusze analizy wrażliwości.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	rozkład PFS dla I+V	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3.6.7.1
	rozkład PFS dla FCR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3.6.8.1
2A	HR dla porównania I+V vs FCR w zakresie PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3.6.8.1
2B		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
3	HR dla porównania I+V vs V+G w zakresie PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3.6.7.1
4A	masa ciała pacjentów	77,0 kg (populacja UNFIT)	badanie GLOW (populacja UNFIT)	+20%	założenie	3.7.1
4B				-20%		
5A	powierzchnia ciała pacjentów	1,9 m ² (populacja UNFIT), 2,1 m ² (populacja FIT)	badanie GLOW (populacja UNFIT), badanie CAPTIVATE (populacja FIT)	+20%	założenie	3.7.1
5B				-20%		
6	intensywność dawkowania	[REDACTED]	I+V (populacja UNFIT): badanie GLOW; I+V (populacja FIT): badanie CAPTIVATE; FCR: badanie ECOG1912; BR: założono analogicznie jak dla FCR, I: RESONATE-2, V (V+R): NICE 2019	100%	założenie	3.7.1
7	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	założenie	uwzględnienie terapii refundowanych,	założenie	3.6.5

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/ źródło danych	Rozdział
				nierefundowanych i badań klinicznych		

3.12. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ).

Wg zgromadzonych danych, liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDAKTOWANO] nowych pacjentów w kolejnych latach.

W związku z powyższym, aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmujące koszty leków, podania, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty opieki terminalnej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na [REDAKTOWANO]

Ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

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

Tab. 68. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (horyzont 2 lat).

	Populacja w I roku	Populacja w II roku	Koszty w I roku, PLN	Koszty w II roku, PLN
Aktualna praktyka kliniczna	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
- I+V stosowany w I linii,	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Łącznie	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

[Redacted content]

4.2. Wariant minimalny

[Redacted content]

[Redacted text block]

4.4. Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5. Wyniki

[Redacted text]

5.1. Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text block]

5.2. Wariant minimalny

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

5.3. Wariant maksymalny

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

5.4. Analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

6. Analiza racjonalizacyjna

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

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z [REDAKTOWANE].

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała [REDAKTOWANE] przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: [REDAKTOWANE] *Ibrutinib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2022*).

7. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

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

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

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

8. Aspekty etyczne, społeczne oraz prawne

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

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

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

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej.

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

9. Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenia (analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii), perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2024.

Uwzględniono dwa scenariusze:

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

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

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 przedstawionych w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 i 2022 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2022). Dane te ekstrapolowano na kolejne lata (2022-2025). Do dalszych oszacowań populacji posłużono się danymi przedstawionymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016), dotyczącymi liczby pacjentów leczonych, tj. takich, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Przyjęto założenie, zgodnie z którym 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. Następnie liczbę pacjentów leczonych z CLL ograniczono do pacjentów leczonych w ramach I linii leczenia. Ostatecznie liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem we wnioskowanym wskazaniu w latach 2024 - 2025 oszacowano odpowiednio na ██████████ chorych. W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków związanych z wprowadzeniem refundacji ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w ramach wnioskowanego programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczasowo leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.

Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy oraz opinii ekspertów klinicznych

doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i wynosi on [REDACTED] w I roku analizy oraz [REDACTED] w II roku analizy. W przypadku wariantu minimalnego parametr dotyczący przejmowania rynku przyjęto na poziomie [REDACTED] oraz w przypadku wariantu maksymalnego - [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

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

Niniejsza analiza uwzględnia jedynie bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie uwzględniono kosztów niemedyycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych - średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

Dawkowanie poszczególnych substancji czynnych stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu przyjęto na podstawie danych literaturowych: badanie GLOW (ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem, chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem [REDACTED]

[REDACTED] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ibrutynib, wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z rytuksymabem), wytyczne PTOK 2020 (bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem w 2 linii).

W analizie zastosowano względną intensywność dawkowania leków, która odpowiada za otrzymane w badaniu wyniki zdrowotne i która wpływa na koszty leczenia. Względna intensywność dawki dla analizowanych substancji czynnych przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych: CAPTIVATE (I+V), GLOW (I+V, C+G), ECOG1912 (FCR, BR), RESONATE-2 (ibrutynib), dane literaturowe: NICE 2019 (V+R) lub założenia (wenetoklaks w monoterapii i w połączeniu z obinutuzumabem).

[REDACTED]

Wnioskowaną cenę hurtową brutto dla ibrutynibu przyjęto na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2022 r.; Komunikat DGL) lub w oparciu o postępowania przetargowe. Koszty procedur medycznych w zakresie chemioterapii, leczenia szpitalnego czy ambulatoryjnej opieki specjalistycznej przyjęto na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ.

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości, w której zmieniano kluczowe dane wejściowe, m. in. rozkład PFS dla I+V i rozkład PFS dla FCR, współczynnik ryzyka (HR) dla porównania I+V vs V+G i I+V vs FCR w zakresie PFS, masę i powierzchnię ciała pacjentów, intensywność dawkowania oraz rozkład terapii w 2 linii leczenia.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z [REDACTED].

Liczbę chorych spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu (populacji docelowej) w wariantcie najbardziej prawdopodobnym, oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości, [REDACTED]

[REDACTED]

Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych **dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu**, co wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

Punkt 2: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami w ramach spodziewanej praktyki klinicznej (po wprowadzeniu do refundacji I+V).

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii

Poniższe tabele dotyczą określenia odsetków chorych leczonych w II linii dostępnymi opcjami terapeutycznymi w obecnej sytuacji refundacyjnej.

Struktura leczenia w II linii po FCR

Tab. 78. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - FCR.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO FCR
Ibrutynib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 3: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po FCR w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO FCR.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po BR

Tab. 79. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - BR.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO BR
Ibrutynib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 4: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po BR w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO BR.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po C+G (chlorambucyl + obinutuzumab)

Tab. 80. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - C+G.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO C+G
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 5: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po C+G w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO C+G.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po V+G (wenetoklaks + obinutuzumab)

Tab. 81. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - V+G.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO V+G
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 6: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po V+G w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO V+G.

Ewentualny komentarz:.....
.....

Struktura leczenia w II linii po I+V (ibrutinib + wenetoklaks)

Tab. 82. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - I+V.

Chorzy kwalifikujący się do II linii leczenia	
Terapie dostępne w II linii	PO I+V
Ibrutinib, %	■
Wenetoklaks + rytuksymab, %	■
Inne.....	■
ŁĄCZNIE	100%

Punkt 7: Prosimy o wskazanie, ilu pacjentów będzie leczonych poszczególnymi terapiami po I+V w pierwszej linii poprzez wypełnienie wartości w kolumnie PO I+V.

Ewentualny komentarz:.....
.....

11.2. Aspekty etyczne

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

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

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

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. W tym wskazaniu dostępne są inne metody leczenia.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOLECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

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

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu wymaga rozszerzenia istniejącego programu lekowego.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?



Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

11.3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

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

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.2, 3.5	tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	Nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
		■	
		■	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	14
.....	15
.....	15
Tab. 4. Oszacowanie liczby pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem.	20
Tab. 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2021 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.	20
Tab. 6. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane z AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016) za okres 2012-2015.	21
Tab. 7. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.	21
Tab. 8. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii leczenia.	22
Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	22
Tab. 10. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach analizy, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	23
Tab. 11. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	24
Tab. 12. Podział rynku pomiędzy poszczególne komparatory w scenariuszu istniejącym.	26
Tab. 13. Podział rynku pomiędzy schemat I+V oraz poszczególne komparatory w scenariuszu nowym - wariant podstawowy.	26
Tab. 14. Podział rynku pomiędzy schemat I+V oraz poszczególne komparatory w scenariuszu nowym - wariant minimalny.	27
Tab. 15. Podział rynku pomiędzy schemat I+V oraz poszczególne komparatory w scenariuszu nowym - wariant maksymalny.	27
.....	32
Tab. 17. Charakterystyka populacji w badaniu GLOW.	34
Tab. 18. Charakterystyka populacji w badaniu ECOG 1912.	34
Tab. 19. Porównanie definicji ogólnego stanu zdrowia.	35
Tab. 20. Kryteria kwalifikacji z badań zawierających definicję ogólnego dobrego stanu zdrowia.....	35
Tab. 21. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.....	36
Tab. 22. Przewidywane schematy stosowane w ramach II linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa.....	37
Tab. 23. Źródła danych klinicznych.	38
Tab. 24. Podsumowanie prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla populacji w ogólnym słabym stanie zdrowia.....	41
.....	43
.....	44

.....	44
.....	45
.....	46
.....	47
.....	49
.....	49

Tab. 33. Podsumowanie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia.	50
--	----

.....	53
.....	53
.....	54
.....	54
.....	55
.....	55
.....	56

Tab. 41. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.	57
---	----

Tab. 42. Koszty leków, PLN/mg.	60
-------------------------------------	----

Tab. 43. Koszty leków, PLN/cykl.	61
---------------------------------------	----

Tab. 44. Koszty jednostkowe podania leków (Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL).	62
--	----

Tab. 45. Koszty podania leków.	62
-------------------------------------	----

Tab. 46. Koszty jednostkowe diagnostyki w programach lekowych (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2022/DGL) i w ramach chemioterapii (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 17/2022/DGL).	63
--	----

Tab. 47. Koszt opieki terminalnej.	64
---	----

Tab. 48. Koszt leczenia alergii.	64
---------------------------------------	----

Tab. 49. Koszt leczenia anemii.	65
--------------------------------------	----

Tab. 50. Koszt leczenia bólu stawów.	65
---	----

Tab. 51. Koszt leczenia migotania przedsionków.	65
--	----

Tab. 52. Koszty leczenia niewydolności serca/zaburzeń pracy serca i płuc.	65
--	----

Tab. 53. Koszt leczenia zawału serca/mięśnia sercowego.	66
--	----

Tab. 54. Koszt leczenia biegunki.	66
--	----

Tab. 55. Koszty leczenia gorączki neurogenicznej/neutropenii/zmniejszenia liczby neutrofilii.	66
--	----

Tab. 56. Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego.	67
---	----

Tab. 57. Koszt leczenia zespołu rozpadu guza, hiponatremii.	67
Tab. 58. Koszt leczenia infekcji.	67
Tab. 59. Koszt leczenia zaburzeń liczby limfocytów.	68
Tab. 60. Koszty leczenia zmniejszenia liczby płytek krwi/małopłytkowości, zmniejszenia liczby białych krwinek/leukocytopenii/leukocytozy oraz zmniejszenia liczby limfocytów/limfocytozy.	68
Tab. 61. Koszt leczenia zapełnia płuc.	69
Tab. 62. Koszty leczenia zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.	69
Tab. 63. Koszty leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych.	69
Tab. 64. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4, które obserwowano w badaniach u co najmniej 5% pacjentów (PLN/zdarzenie).	70
Tab. 65. Podsumowanie parametrów.	72
Tab. 66. Podsumowanie parametrów kosztowych.	73
Tab. 67. Scenariusze analizy wrażliwości.	75
Tab. 68. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (horyzont 2 lat).	77
.....	78
.....	81
.....	83
.....	85
.....	87
.....	90
.....	92
.....	94
Tab. 77. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w I linii leczenia.	104
Tab. 78. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - FCR.	105
Tab. 79. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - BR.	105
Tab. 80. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - C+G.	106
Tab. 81. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - V+G.	106
Tab. 82. Struktura stosowanego leczenia u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w II linii leczenia po wybranych schematach leczenia stosowanych w I linii - I+V.	106

Spis rycin

[Redacted]	29
[Redacted]	30
[Redacted]	42
[Redacted]	46
[Redacted]	47
[Redacted]	48
[Redacted]	51
[Redacted]	52
[Redacted]	80
[Redacted]	82
[Redacted]	85
[Redacted]	89
[Redacted]	91
[Redacted]	94

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza racjonalizacyjna** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2022.
- AWA Imbruvica CLL 2016** 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_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2019** 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_a_wa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2022** 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/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWA Imbruvica MCL 2016** 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. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWA Venclxyto 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclxyto_PBL.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- BIA Imbruvica 2018** Plisko R., Zuchnicka R., Drzał R., Pastuła M. Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 1.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków - czerwiec 2018 [Raport w wersji bez ukrycia danych stanowiących tajemnicę przedsiębiorcy udostępniony przez Zleceniodawcę].
- BIA Venclxyto 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Analiza wpływu na budżet.
-

	<p>https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_BIA.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
CAPTIVATE	<p>Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. <i>Blood</i>. 2022</p>
CEA Calquence 2021	<p>Analiza ekonomiczna dla produktu Calquence, 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AW/143_AW_4231_45_2021%20Calquence%20CLL%20AE_REOPTR.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
CEA Venclyxto 2020	<p>Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_AE.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
CEA Venclyxto 2019	<p>Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
CEA Venclyxto 2019b	<p>Analiza ekonomiczna dla produktu Venclyxto, 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_CUA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>
EPIC MCL	<p>Jakubiak-Lasocka J, Golicki D, Niewada M. Leczenie chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce (Badanie EPIC MCL). Raport podsumowujący ankietę w klinikach. Wersja 2.0. Warszawa, 2016. [dane Wnioskodawcy]</p>
CLL8	<p>Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. <i>Blood</i>. 2016;127(2):208-215.</p>
CLL10	<p>Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. <i>The Lancet Oncology</i>. 2016;17(7):928-942.</p> <p>Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). <i>Hemasphere</i>. 2020;4(1):e336.</p>
[REDACTED]	<p>[REDACTED]</p>
ECOG1912	<p>Shanafelt T. D., et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>The New England journal of medicine</i>. 2019;381(5):432-443.</p> <p>Shanafelt, T. D., et al., Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. <i>Blood</i> , 2022, 140(2): 112-120.</p>
ESMO 2021	<p>Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i>. 2021;32(1):23-33.</p>
GLOW	<p>Kater A., P., et al., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, <i>NEJM Evid</i>, 2022; 1 (7).</p>
GUS	<p>Główny Urząd Statystyczny (GUS). https://stat.gov.pl [dostęp: 10.11.2022 r.]</p>

GUS 2022	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2021 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html [dostęp: 10.11.2022 r.]
HMRN	The Haematological Malignancy Research Network, https://hmrn.org/ [dostęp: 10.11.2022 r.]
ILLUMINATE	Moreno C., et al., Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2019, 20(1):43-56.
Imbruvica ChPL	Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8292.html [dostęp: 01.12.2022 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów; http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor [dostęp: 10.11.2022 r.]
Latimer 2013	Latimer N. R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. <i>Med Decis Making</i> . 2013;33(6):743-754.
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA193]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta193 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA359]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta35 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NICE 2015b	National Institute for Health and Care Excellence. Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA343]. www.nice.org.uk/guidance/ta343 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Ramucirumab for previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA403]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta403 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NICE 2017/2022	National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA487]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta487 [dostęp: 27.09.2022 r.] National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA796]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta796 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA561]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta561 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA663]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta663 [dostęp: 26.09.2022 r.]

NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance [TA689]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta689 [dostęp: 27.09.2022 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html [dostęp: 10.11.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp: 02.01.2023 r.]
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
PTHIT i PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic, and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
Przetarg 2021a	Postępowanie: EZP/4/21 Zakup (dostawa) produktów leczniczych - 16 pakietów EZP/4/21. https://platformazakupowa.pl/transakcja/430881 [dostęp: 10.11.2022 r.]
Przetarg 2021b	Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu. Przetarg SSM.DZP.200.150.2021 Dostawa leku Venetoclax. http://bip.med.torun.pl/index.php?id=240&p=9394 [dostęp: 10.11.2022 r.]
Raport Biała Księga 2017	Jaśkowiak K., Golicki D., Biała Księga. Przewlekła białaczka limfocytowa. Warszawa, 2017. https://hematoonkologia.pl/upload/Raport-Biala-Ksiega-PBL.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
RESONATE-2	Burger J.A., et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015; 373(25):2425-2437.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf [dostęp: 08.11.2021 r.]
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund [dostęp: 02.12.2022 r.]
Venclyxto ChPL	Venclyxto® (wenetoklaks). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.11.2022 r.]
WHO ATC/DDD	WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp: 10.11.2022 r.]
Woods 2017	Woods B, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: PARTITIONED SURVIVAL ANALYSIS FOR DECISION MODELLING IN HEALTH CARE: A CRITICAL REVIEW. https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf . Published 2017. [dostęp: 10.11.2022 r.]

**Zarządzenia
Prezesa NFZ**

Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 10.11.2022 r.]

Smet 2018

Smet A PS, Dorman E, et al. . Cost-effectiveness of Ibrutinib as Frontline Treatment For Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia in Belgium. Paper presented at: 33rd General Annual Meeting of the Belgian Hematology Society 2018; Brussels, Belgium.