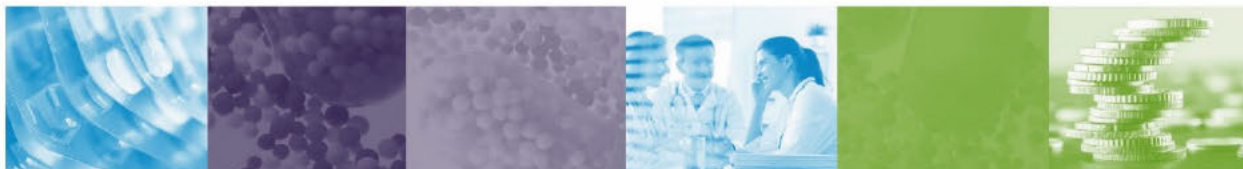


ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ Z WYKORZYSTANIEM ZANUBRUTYNIBU (BRUKINSA®)

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 17 lutego 2023 r.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeiGene Switzerland GmbH

Aeschengraben 27

CH-4051 Basel

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	7
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Stan aktualny.....	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	18
1.4. Założenia analizy.....	19
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	21
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	21
2.2. Forma analizy.....	22
2.3. Perspektywa analizy.....	22
2.4. Horyzont czasowy.....	22
2.5. Populacja docelowa.....	22
2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....	38
2.7. Obliczenia.....	50
2.8. Dawkowanie leków.....	55
2.9. Instrument dzielenia ryzyka.....	56
2.10. Koszty.....	56
2.11. Analiza wrażliwości.....	60
3. WYNIKI ANALIZY	62
3.1. Populacja docelowa.....	62
3.2. Scenariusz istniejący.....	64
3.3. Scenariusz nowy.....	65
3.4. Wydatki inkrementalne.....	67
3.5. Podsumowanie.....	64
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	69
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	71
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	71
5. PODSUMOWANIE.....	73
6. WNIOSKI	73
7. OGRANICZENIA.....	76

8. DYSKUSJA	77
9. BIBLIOGRAFIA	80
10. SPIS ELEMENTÓW.....	83
10.1. Spis tabel.....	83
10.2. Spis wykresów.....	86
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	87
ANEKS A.	89
A.1. Analiza wrażliwości.....	89
A.2. Populacja docelowa.....	91
A.3. Wyniki badania ankietowego	99

Indeks skrótów

AKA	Akalabrutynib
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BEND	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (<i>Bruton Tyrosine Kinase</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIRS	Skala oceny chorób współistniejących (<i>Cumulative Illness Rasting Scale</i>)
CLB	Chlorambucyl
CrCl	Klirens kreatyniny (<i>Creatinine Clearance</i>)
del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IBR	Ibrutynib
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgHV	Geny kodujące zmienne części łańcucha ciężkiego immunoglobulin (<i>Immunoglobulin Variable Heavy Chain</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MALT	Tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową (<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>)
mTP53	Mutacja genu TP53

MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (<i>Marginal Zone Lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMZL	Chłoniak strefy brzeżnej (<i>Nodal Marginal Zone Lymphoma</i>)
OBI	Obinutuzumab
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia / CLL</i>)
PL	Program lekowy
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>Splenic Marginal Zone Lymphoma</i>)
TTFT	Czas do pierwszej terapii (<i>Time To First Treatment</i>)
TTNT	Czas do włączenia leczenia kolejnej linii (<i>Time To Next Treatment</i>)
VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma
ZAN	Zanubrutynib

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w populacji zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

[Redacted text]

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2024 roku. W analizie założono, że zanubrutynib (ZAN) będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z projektem PL. Uwzględniono dwie subpopulacje, tj. dorosłych pacjentów:

[Redacted text]

Liczebność populacji pacjentów z [Redacted] wyznaczono kompilując dane dotyczące liczby nowych zachorowań na PBL z publikacji Didkowska 2016 oraz dane opublikowane w analizach weryfikacyjnych dla preparatu Imbruvica. Ponadto w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano danych dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia, niezbędnych do określenia liczby pacjentów, [Redacted]

Liczebność populacji pacjentów [redacted] określono wykorzystując określone przez polskich ekspertów klinicznych z dziedziny hematologii odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie w poszczególnych liniach terapii (1. linia vs 2. i kolejne linie). Odsetki te zaaplikowano do oszacowanej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. linii tak, aby uzyskać żądaną proporcję pacjentów.

W celu określenia przepływu pacjentów między stanami zdrowia, w szczególności w zakresie czasu pozostawania na leczeniu poszczególnymi schematami, uwzględniono dane z modeli wykorzystanych w analizie ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza, koszty kolejnych linii leczenia, koszty opieki terminalnej i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

[redacted]

W scenariuszu istniejącym założono, że ZAN nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Pacjenci będą leczeni z zastosowaniem obecnie dostępnych opcji terapeutycznych w ramach programu lekowego B.79 oraz katalogu chemioterapii. W scenariuszu nowym założono, że ZAN będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego PL. Rozpowszechnienie terapii w populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów.

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. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Objęcie refundacją ZAN zapewni pacjentom z populacji docelowej możliwość leczenia nowoczesną opcją terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie oraz przyczyni się do poszerzenia dostępnych terapii dla pacjentów z PBL. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z PBL i dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych na PBL.

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w populacji zgodnej z kryteriami proponowanego programu lekowego, tj. u pacjentów:

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

PROGRAMY LEKOWE W PBL

Stan na grudzień 2022 r.

Do końca 2022 r. leczenie PBL było realizowane w ramach 3 programów lekowych, tj.

- B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”;
- B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”;
- B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD 10: C.91.1)”.

Dla pacjentów z PBL uprzednio nieleczonych i niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR dostępne były programy B.79 dla obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI + CLB) oraz B.103 dla wenetoklaksu podawanego w terapii skojarzonej z obinutuzumabem (VEN + OBI). W obydwu przypadkach najważniejszymi kryteriami kwalifikacji do programów była obecność schorzeń współistniejących, tj. klirens kreatyniny <70 ml/min lub CIRS >6, przy stanie sprawności ogólnej wg WHO = 1.

Leczenie dedykowane pacjentom z oporną/nawrotową PBL realizowano w programach lekowych B.92, w którym podawano ibrutynib (IBR) oraz B.103, w ramach którego możliwe było stosowanie wenetoklaksu w monoterapii (VEN) lub skojarzeniu z rytuksymabem (VEN + RTX). Leczenie ibrutynibem oferowano pacjentom z del17p/mTP53 lub bez del17p/mTP53, pod warunkiem uprzedniego leczenia schematami opartymi o VEN. Z kolei VEN w monoterapii mogli być leczeni wyłącznie pacjenci z del17p/mTP53 po niepowodzeniu IBR. Do terapii VEN + RTX mogli zostać zakwalifikowani pacjenci poddani co najmniej 1 linii leczenia bez względu na obecność del17p/mTP53. Najważniejsze informacje nt. powyższych programów lekowych zebrano w analizie problemu decyzyjnego dla analizowanego wskazania [1].

Zgodnie z danymi NFZ, w 2021 r. najwięcej pacjentów z PBL było leczonych IBR w ramach programu B.92 (711 chorych), w drugiej kolejności – VEN w programie B.103 (644 chorych). OBI był podawany u 361 pacjentów z programu lekowego B.79 [2]. Dane za I połowę 2022 r. wskazują na znaczący wzrost liczby pacjentów leczonych VEN (o 266 chorych - 644 chorych leczonych w 2021 r. i 910 chorych leczonych w I poł. 2022 r.), co spowodowane było najpewniej rozszerzeniem wskazania refundacyjnego tego leku na pierwszą linię w listopadzie 2021 r.

Stan na styczeń 2023 r.

W styczniu 2023 r. leki znajdujące się dotychczas w trzech różnych programach lekowych zostały ujęte w jednym kompleksowym programie B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Jednocześnie w ramach ww. programu rozszerzono kryteria kwalifikacji do leków dotychczas refundowanych oraz wprowadzono do programu nową substancję czynną (akalabrutynib, AKA).

Dotychczasowa populacja docelowa dla leków przeznaczonych do leczenia I linii, tj. VEN + OBI uległa rozszerzeniu, które polega na rezygnacji z zapisu dotyczącego stanu sprawności ogólnej WHO = 1. Obecnie do ww. terapii mogą być kwalifikowani chorzy z CIRS >6 lub klirensiem kreatyniny <70 ml/min ze stanem sprawności ogólnej WHO ≤2. Ponadto program lekowy dla populacji z uprzednio nieleczoną PBL rozszerzono o dwie nowe opcje terapeutyczne, które zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mogą być stosowane u pacjentów z del17p/mTP53 lub niezmutowanym statusem IgHV (tj. AKA i IBR).

W przypadku pacjentów z oporną/nawrotową PBL kryteria kwalifikacji do terapii VEN + RTX oraz VEN pozostały bez zmian. Populację docelową dla IBR poszerzono, dopuszczając jego stosowanie u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia, niezależnie od statusu del17p/mTP53 i rodzaju wcześniejszej terapii. Nowością w programie jest możliwość leczenia AKA u pacjentów z del17p/mTP53, a także pacjentów bez del17p/mTP53, pod warunkiem progresji/nawrotu choroby po leczeniu z wykorzystaniem VEN z przeciwciałem anti-CD20, przeciwwskazań do tego schematu lub toksyczności uniemożliwiającej dalsze leczenie tym schematem.

Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących ww. programów lekowych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2023 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2024–2025.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna (2023 rok) liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi [REDACTED] osób (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023

Populacja	2022	2023
Populacja pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL z przeciwwskazaniami do FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja pacjentów z oporną/nawrotową PBL	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

1.2.3. Aktualne roczne wydatki w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w 2023 roku (Tabela 2). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED], w tym wydatki na ZAN wynoszą 0 zł.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku

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

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Populacja obejmująca pacjentów, u których wnioskowany produkt może być stosowany obejmuje pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oraz makroglobulinemią Waldenströma (WM) we wskazaniach szczegółowo określonych w charakterystyce produktu leczniczego [3].

Tabela 3.
Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Brukinsa zgodnie z ChPL

Populacja	Wskazanie
Chłoniak strefy brzeżnej (MZL)	Produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma, MZL), którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anty-CD20
Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)	Produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii jest wskazany w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL)
Makroglobulinemia Waldenströma (WM)	Produkt leczniczy Brukinsa jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

POPULACJA PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM STREFY BRZEŻNEJ

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczącej zaleceń postępowania w MZL [4], chłoniak strefy brzeżnej jest rzadko występującym nowotworem i odpowiada za nie więcej niż 2% zachorowań na chłoniaki. Najczęściej występuje w 6.-7. dekadzie życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn. Ponadto ze względu na różnorodność biologiczną i kliniczną, MZL został podzielony na jednostki histokliniczne, do których należą: śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, ang. *splenic marginal zone lymphoma*), węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*).

ZAN wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z MZL, u których wcześniej zastosowano terapię z przeciwciałem anty-CD20. Populację docelową zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym obliczono, wykorzystując odsetek zapadalności na MZL zaczerpnięty z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2020 [5] oraz odsetki odpowiednie dla typów histoklinicznych MZL oszacowane na podstawie danych z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 [6].

Tabela 4.
Populacja pacjentów z MZL oraz z podtypami histoklinicznymi MZL – rok 2023

Parametr	Wartość	Źródło
Populacji Polski	37 996 000	GUS – Biuletyn Statystyczny Nr 11/2022 [7]
Zapadalność na MZL	0,3/100 000	Szumera-Ciećkiewicz 2020
Liczba pacjentów z MZL	114	
Odsetek pacjentów z MALT	62% ^a	Szumera-Ciećkiewicz 2014
Liczba pacjentów z MALT	70	
Odsetek pacjentów z NMZL	20%	Szumera-Ciećkiewicz 2014
Liczba pacjentów z NMZL	23	
Odsetek pacjentów z SMZL	18%	Szumera-Ciećkiewicz 2014
Liczba pacjentów z SMZL	20	

a) MALT=387 osób, NMZL =127 osób, SMZL = 112 osób

Kolejnym krokiem było wyznaczenie liczby pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię leczenia i u których zastosowano terapię z przeciwciałem anti-CD20. W tym celu skorzystano z publikacji Thieblemont 2000 [8], Cerhan 2021 [9] oraz Amador 2022 [10], w których raportowano poszukiwane dane. Wartości odsetków niezbędnych do dalszego oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Odsetek pacjentów w kolejnych liniach leczenia oraz stosujących terapię anti-CD20

Parametr	MALT	NMZL	SMZL	Źródło
Odsetek pacjentów w I/II linii leczenia	67%	38%	33%	Thieblemont 2000, Cerhan 2021
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	9%	20%	12%	Amador 2022
Odsetek pacjentów w III/IV linii leczenia	33%	62%	67%	Thieblemont 2000, Cerhan 2021
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	49%	38%	42%	Amador 2022

Wykorzystując dane o liczbie pacjentów z poszczególnymi typami histoklinicznymi MZL, odsetki pacjentów w kolejnych liniach leczenia oraz odsetki pacjentów stosujących terapię anti-CD20, oszacowano liczbę pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię leczenia i u których zastosowano terapię anti-CD20.

Tabela 6.
Liczebność populacji pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia oraz terapię anti-CD20 – rok 2023

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z MALT	70
Odsetek pacjentów w I/II linii leczenia	67%
Liczba pacjentów w I/II linii leczenia	47
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	9%
Liczba pacjentów stosująca terapię anti-CD20	4
Odsetek pacjentów w III/IV linii leczenia	33%
Liczba pacjentów w III/IV linii leczenia	23
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	49%
Liczba pacjentów stosująca terapię anti-CD20	11
Liczba pacjentów z NMZL	23
Odsetek pacjentów w I/II linii leczenia	38%
Liczba pacjentów w I/II linii leczenia	9
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	20%
Liczba pacjentów stosująca terapię anti-CD20	2
Odsetek pacjentów w III/IV linii leczenia	62%
Liczba pacjentów w III/IV linii leczenia	14
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	38%
Liczba pacjentów stosujących terapię anti-CD20	6

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z SMZL	20
Odsetek pacjentów w I/II linii leczenia	33%
Liczba pacjentów w I/II linii leczenia	7
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	12%
Liczba pacjentów stosująca terapię anti-CD20	1
Odsetek pacjentów w III/IV linii leczenia	67%
Liczba pacjentów w III/IV linii leczenia	13
Odsetek pacjentów stosujących terapię anti-CD20	42%
Liczba pacjentów stosująca terapię anti-CD20	6
Wszyscy pacjenci u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia oraz terapię anti-CD20	29

PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA

Liczebność populacji obejmujących dorosłych pacjentów z PBL oszacowano analogicznie, jak liczebność populacji docelowej właściwej dla niniejszego opracowania [REDACTED]

[REDACTED] (rozd. 2.5). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 7.
Liczba pacjentów z PBL w Polsce kwalifikujących się do leczenia ZAN – rok 2023

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

POPULACJA PACJENTÓW Z MAKROGLOBULINIĄ WALDENTRÖMA

Makroglobulinemia Waldenströma (WM) jest rzadkim nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych. Wskaźnik zapadalności na WM zgodnie z danymi przedstawionymi w zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTOK [11] jest 2-krotnie wyższy u mężczyzn niż u kobiet i wynosi odpowiednio 3,4 oraz 1,7/1 mln osób. Roczna zapadalność na WM u osób poniżej 45. roku życia jest oceniana na 0,1/1 mln, wzrasta wraz z wiekiem i u osób powyżej 75 lat wynosi 36,3/1 mln osób.

Oszacowanie populacji pacjentów z MW kwalifikujących się do leczenia ZAN oparto o dane przedstawione w analizie dla ZAN w leczeniu tej jednostki chorobowej ocenianej przez AOTMiT [12].

Autorzy analizy przeprowadzili przegląd dostępnych danych pozwalających oszacować populację wskazaną we wniosku. W cytowanej analizie nie odnaleziono polskich danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości WM. Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano więc współczynnik chorobowości dla MW w Europie, który wynosi 1/102 220. Parametr ten zastosowano do liczby mieszkańców Polski określonej na podstawie Biuletynu Statystycznego Nr 11/2022 [7] i na podstawie tak zebranych danych oszacowano, że na MW choruje w Polsce ok. 370 osób. W cytowanej analizie dla ZAN ustalono, że leczeniu poddawana jest tylko populacja pacjentów z chorobą objawową, która według odnalezionych przez autorów danych dotyczy 75% chorych. W związku z powyższym liczebność pacjentów oszacowano na 278 osób.

Tabela 8.
Liczba pacjentów z WM w Polsce – oszacowanie na podstawie założeń z analizy BIA dla ZAN w WM [12] – rok 2023

Parametr	Wartość	Źródło
Populacji Polski	37 796 000	GUS – Biuletyn Statystyczny Nr 11/2022
Współczynnik chorobowości WM	1/102 220	Założenie na podstawie wsp. chorobowości dla Europy
Liczba pacjentów z WM	370	-
Odsetek pacjentów z chorobą objawową	75%	BIA Brukinsa® (NICE TA491, Ansell 2010)
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia	278	Oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Uzyskaną powyżej liczbę pacjentów podzielono na dwie podgrupy, w ramach których wyodrębniono niezbędne do oszacowania odsetki. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, pierwszą subpopulację stanowią pacjenci niekwalifikujący się do chemioimmunoterapii w 1. linii (subpopulacja 1), natomiast drugą pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia (subpopulacja 2).

Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii w cytowanej analizie dla ZAN określono na poziomie 5%, natomiast odsetek pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia, wyniósł 57%.

Szczegóły obliczeń przy wykorzystaniu powyższych założeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Podsumowanie oszacowania populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia	278	Tabela 8
Subpopulacja 1		
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii (1. linia leczenia)	5%	BIA Brukinsa® (NICE TA491)
Liczba pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii (1. linia leczenia)	14	Oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Parametr	Wartość	Źródło
Subpopulacja 2		
Populacja po co najmniej jednej linii leczenia	57%	BIA Brukinsa® (NICE TA491)
Liczba pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia	159	Oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Ostatecznie liczebność pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym określono na 173 osoby.

Tabela 10.
Liczebność populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN – rok 2023

Parametr	Wartość	Źródło
Subpopulacja 1 – liczba pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii (1. linia leczenia)	14	Tabela 9
Subpopulacja 2 – liczba pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia	159	
Sumaryczna liczba pacjentów z WM kwalifikująca się do leczenia ZAN	173	-

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli podsumowano oszacowanie liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których ZAN może być zastosowany (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których ZAN może być zastosowany – rok 2023

Parametr	Liczba pacjentów
Chłoniak strefy brzeżnej	29
PBL	█
Makroglobulinemia Waldenstroma	173
Suma	█

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności” [13].

W poniższej tabeli (Tabela 12) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 12.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Wartość liczbową	Referencja
	[REDACTED]	[REDACTED]	Analizy weryfikacyjne dla leku Imbruvica® [16, 17]
	[REDACTED]	[REDACTED]	GUS, Didkowska 2016 [15]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Nabhan 2016 [18]
	[REDACTED]	[REDACTED]	Leblond 2018 [20], Lech- ² Marañón 2022 [19]
	[REDACTED]	[REDACTED]	Oszacowanie w oparciu o powyższe dane
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Opinia ekspertów
	[REDACTED]	[REDACTED]	Oszacowanie w oparciu o powyższe dane
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Tabela 57	Opinia ekspertów
	Scenariusz nowy	Tabela 57	Opinia ekspertów
Zużycie zasobów	Przepływ pacjentów między stanami zdrowia	Rozdz. 2.7	Analiza ekonomiczna [21]
	Dawkowanie leków	Tabela 62	Analiza ekonomiczna [21]
	Względna intensywność dawki (RDI, <i>relative dose intensity</i>)	Tabela 65, Tabela 66	Analiza ekonomiczna [21]
Koszty	Koszty ZAN	Tabela 63	Dane od Zamawiającego
	Koszty pozostałych leków	Tabela 64	Dane z obwieszczenia MZ [22], komunikatów DGL [23] i przetargów zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej [21]
	Pozostałe koszty	Tabela 67, Tabela 68, Tabela 69, Tabela 70	Analiza ekonomiczna [21]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

[REDACTED]

2. Na podstawie odnalezionych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2024 roku. W obliczeniach każdy rok analizy podzielono na trzynastcie 4-tygodniowych cykli.
3. Na podstawie przeprowadzonego badania ankietowanego oszacowano rozpowszechnienie ZAN oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie [REDACTED]
4. Określono przepływy pacjentów (w tym czas pozostawania na leczeniu) schematy dawkowania, koszty jednostkowe uwzględnionych substancji, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Dane zaczerpnięto z modeli wykorzystanych w ramach analizy ekonomicznej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2024–2025:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ZAN ze środków publicznych;
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ZAN ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
7. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (począwszy od A). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie Microsoft Office 365, umożliwiającemu obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [24], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Leki uwzględnione w analizie finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii, zatem nie dochodzi do współpłacenia przez pacjentów. Podobnie, w przypadku pozostałych kategorii kosztowych wydatki ponoszone są jedynie przez płatnika publicznego. W konsekwencji wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ZAN będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego PL począwszy od 1 stycznia 2024 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [14] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [13], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej poszukiwano danych źródłowych pozwalających na określenie zapadalności na PBL oraz dodatkowych parametrów, [REDACTED]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w następujących krokach:

1. Oszacowano liczbę nowych zachorowań na PBL wśród osób dorosłych w Polsce, korzystając z publikacji Didkowska 2016 [15], w której analizie poddano dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Wykorzystano również dane Głównego Urzędu Statystycznego [25] oraz dane opublikowane w analizach weryfikacyjnych (AWA) dla preparatu Imbruvica [16, 17] (zlecenia nr 056/2016 oraz 73/2022).

ZAPADALNOŚĆ NA PBL

Oszacowanie liczby nowych pacjentów, u których zdiagnozowano PBL oparto na badaniu Didkowska 2016, danych z GUS oraz danych z analiz weryfikacyjnych dla leku Imbruvica® (zlecenia nr 056/2016 oraz 73/2022).

W publikacji Didkowska 2016 analizie w zakresie zachorowalności i umieralności, poddano dane z KRN, niepublikowane w ogólnodostępnej bazie on-line. Analiza obejmowała lata 1999-2013. Głównym etapem analizy była zachorowalność na PBL (ICD-10: C91.1) w zależności od wieku. Analiza dostarczyła informacji, iż opisywana jednostka chorobowa występuje przede wszystkim u osób dorosłych, a tylko 10% zachorowań odnotowuje się u osób w wieku poniżej 50 r.ż. Zgodnie z opisywaną publikacją, osoby zdiagnozowane w Polsce w latach 2011-2013 to głównie osoby powyżej

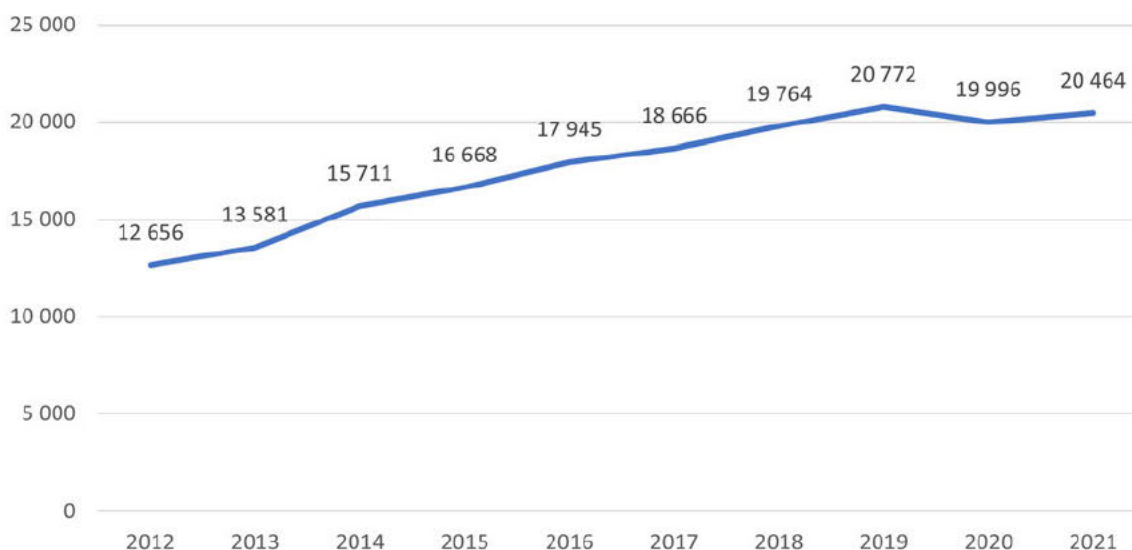
35 r.ż. Jedynie pojedyncze przypadki są diagnozowane w wieku poniżej 35 r.ż, jednakże brak jest możliwości odczytania z wykresu dokładnej ich liczby. W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto założenie, że odsetek dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym PBL w Polsce wynosi 100%.

Tabela 13.
Odsetek dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym PBL w Polsce

Parametr	Wartość	Referencja
Odsetek dorosłych wśród osób ze zdiagnozowaną PBL w Polsce	100%	Didkowska 2016 [15]

W ramach przeszukania BIP AOTMiT odnaleziono dwie analizy weryfikacyjne dla leku Imbruvica® [16, 17], w których raportowano dane w zakresie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10: C.91.1. We wspomnianych AWA raportowane dane z NFZ obejmowały następujące zakresy lat: 2012-2013 (Zlecenie nr 056/2016) oraz 2014-2019 (Zlecenie nr 73/2022). W ramach niniejszej analizy zdecydowano o uwzględnieniu danych z najnowszej analizy weryfikacyjnej dla IBR.

Wykres 1.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1



Źródło: AWA Imbruvica® - Zlecenie nr 056/2016 (dane za lata 2012-2013), Zlecenie nr 73/2022 (dane za lata 2014-2021)

W analizowanym okresie zaobserwowano stabilny trend wzrostowy w latach 2014-2019. W 2014 roku odnotowano wyższy przyrost liczby pacjentów niż w innych latach, jednak nie zidentyfikowano jednoznacznie przyczyn tego zaburzenia trendu – może ono wynikać ze sposobu raportowania danych do NFZ i niestandardowo wysokiej liczby nowych przypadków PBL w województwie łódzkim w 2014 r. [19]. Z kolei w latach 2020-2021 nastąpiło zaburzenie dotychczasowego trendu najprawdopodobniej spowodowane pandemią COVID-19.

Wykorzystując powyższe dane oszacowano liczbę pacjentów w Polsce w latach 2004-2011 oraz 2022-2025 metodą regresji liniowej w oparciu o dane z lat 2014-2019, oraz skorygowano otrzymane z

regresji wartości dla lat 2022-2025 o przeszacowanie występujące w 2021 r (różnicę między liczbą pacjentów wynikającą z regresji i rzeczywistą liczbą pacjentów) oraz wartości dla lat 2004-2011 o przeszacowanie występujące w 2012 r. W poniższej tabeli przedstawiono wartości otrzymane w ramach oszacowania.

Tabela 14.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 w latach 2004-2025

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 – regresja liniowa bez korekty	Źródło	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 – regresja liniowa skorygowana o przeszacowanie z 2012 r i 2021 r. ^a	Źródło
2004	5 642		4 584	
2005	6 651		5 593	
2006	7 660		6 602	
2007	8 669		7 611	
2008	9 678		8 620	Oszacowanie własne
2009	10 687		9 629	
2010	11 696		10 638	
2011	12 705		11 647	
2012	13 714		12 656	
2013	14 723		13 581	
2014	15 732	Oszacowanie własne przy wykorzystaniu danych z AWA dla Imbruvica®	15 711	
2015	16 741		16 668	
2016	17 750		17 945	Zlecenie nr 056/2016 - AWA Imbruvica®
2017	18 759		18 666	Zlecenie nr 73/2022 – AWA Imbruvica®
2018	19 768		19 764	
2019	20 777		20 772	
2020	21 786		19 996	
2021	22 795		20 464	
2022	23 804		21 473	
2023	24 813		22 482	Oszacowanie własne ^a
2024	25 822		23 491	
2025	26 831		24 500	

a) Regresja liniowa skorygowana o przeszacowanie z 2021 r. – tj. dla 2022 r.: $21\,473 = 23\,804 - (22\,795 - 20\,464)$

Ponadto w publikacji Didkowska 2016 zaprezentowano dane dotyczące liczby zgonów z powodu PBL w Polsce w latach 1999-2013 na podstawie danych z KRN. Analogiczne dane dostępne są na stronie GUS dla lat 2002-2021 [25]. Jak zauważyli autorzy badania, istnieją rozbieżności w zakresie liczby zgonów pomiędzy wspomnianymi wyżej źródłami, które spowodowane mogą być różnymi praktykami

związanymi z kodowaniem przyczyn zgonów. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zgonów z publikacji Didkowska 2016 oraz z bazy GUS.

Tabela 15.
Liczba zgonów na PBL w latach 1999-2021 – GUS, Didkowska 2016

Rok	Liczba zgonów	
	GUS	Didkowska 2016
1999	-	545
2000	-	619
2001	-	607
2002	655	690
2003	648	636
2004	667	691
2005	716	756
2006	785	760
2007	778	830
2008	861	875
2009	855	861
2010	854	893
2011	951	937
2012	908	988
2013	1 004	1 004
2014	893	-
2015	942	-
2016	983	-
2017	924	-
2018	1 033	-
2019	937	-
2020	909	-
2021	772	-

W związku z rozbieżnościami w liczbie raportowanych zgonów w bazie GUS oraz badaniu Didkowska 2016 w niniejszej analizie zdecydowano wykorzystać oba źródła danych, przyjmując wartości z publikacji Didkowska 2016 dla lat 1999-2013 oraz wartości z bazy GUS dla lat 2014-2021. Na podstawie powyższych danych dokonano prognozy liczby zgonów z powodu PBL w latach 2022-2025 metodą regresji liniowej. Otrzymane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Liczba zgonów w latach 2022-2025 – prognoza

Rok	Liczba zgonów – oszacowanie
2022	1 033
2023	1 050
2024	1 067
2025	1 084

Wykorzystując dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C91.1 (Tabela 14) oraz liczby zgonów (Tabela 15, Tabela 16) oszacowano liczbę pacjentów w Polsce żyjących na koniec każdego roku w latach 2004-2025. W następnym kroku dokonano oszacowania liczby nowych pacjentów jako różnicę liczby pacjentów z PBL w danym roku oraz liczby żyjących pacjentów na koniec roku poprzedniego. W poniższej tabeli zestawione opisane powyżej oszacowanie.

Tabela 17.
Liczba nowych rozpoznań PBL

Rok	L. pacjentów z PBL ogółem	L. zgonów z powodu PBL	L. pacjentów żyjących na koniec roku	L. nowych rozpoznań PBL
N	X	Y	$A[N] = X[N] - Y[N]$	$B[N] = X[N] - A[N-1]$
2004	4 584	691	3 893	-
2005	5 593	756	4 837	1 700
2006	6 602	760	5 842	1 765
2007	7 611	830	6 781	1 769
2008	8 620	875	7 745	1 839
2009	9 629	861	8 768	1 884
2010	10 638	893	9 745	1 870
2011	11 647	937	10 710	1 902
2012	12 656	988	11 668	1 946
2013	13 581	1004	12 577	1 913
2014	15 711	893	14 818	3 134
2015	16 668	942	15 726	1 850
2016	17 945	983	16 962	2 219
2017	18 666	924	17 742	1 704
2018	19 764	1 033	18 731	2 022
2019	20 772	937	19 835	2 041
2020	19 996	909	19 087	1 377 ^a
2021	20 464	772	19 692	1 377
2022	21 473	1 033	20 440	1 781
2023	22 482	1 050	21 432	2 042

Rok	L. pacjentów z PBL ogółem	L. zgonów z powodu PBL	L. pacjentów żyjących na koniec roku	L. nowych rozpoznań PBL
N	X	Y	$A[N] = X[N] - Y[N]$	$B[N] = X[N] - A[N-1]$
2024	23 491	1 067	22 424	2 059
2025	24 500	1 084	23 416	2 076
Referencja	AWA dla Imburivica®, oszacowanie własne (Tabela 14)	Baza GUS, Didkowska 2016, oszacowanie własne (Tabela 15, Tabela 16)	Oszacowanie własne	

a) Założenie: wartość przyjęta na poziomie wartości dla roku 2021 r., ze względu na możliwe niedoszacowanie spowodowane pandemią

PACJENCI Z PBL ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE W 1. LINII

W celu odnalezienia odsetka pacjentów z PBL, którzy rozpoczynają leczenie w 1. linii, przeprowadzono przeszukanie systematyczne bazy PubMed. Szczegóły przeprowadzonego oszacowania, wraz z liczbą odnalezionych i włączonych do dalszej analizy publikacji, opisano w aneksie (rozd. 0).

W ramach wspomnianego przeszukania odnaleziono publikacje, w których raportowano czas od momentu diagnozy PBL do rozpoczęcia leczenia w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Na potrzeby niniejszego oszacowania wykorzystano krzywą TTFT (czas do pierwszej terapii, ang. *time-to-first-treatment*) z badania Nabhan 2016 [18], która określa odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od postawienia diagnozy PBL. Krzywa raportowana we wspomnianym badaniu była najkrótszą krzywą TTFT raportowaną wśród odnalezionych badań, ale jednocześnie zbudowaną na najbardziej licznej grupie pacjentów (Tabela 18).

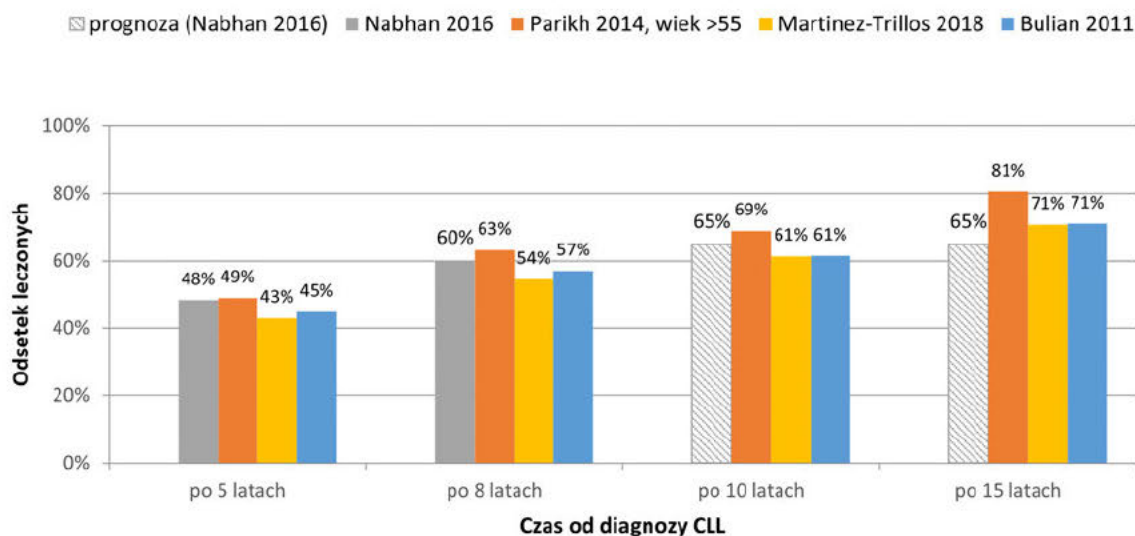
Tabela 18.
Charakterystyka badań dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia PBL

Parametr	Bulian 2011	Parikh 2014	Nabhan 2016	Martinez-Trillos 2018	Nøgaard 2018	
Analizowana populacja	Pacjenci z PBL	Pacjenci z PBL, ≤55 r.ż.	Pacjenci z PBL, >55 r.ż.	Pacjenci z PBL, rasa biała	Pacjenci z PBL	
Okres obserwacji (lata)	1996–bd	I.1995–IV.2012	1995–2014	1970–2014 TTFT: 1999–2014	V.2007–XII.2014	
Liczba osób	1037	844 TTFT: 829	2324 TTFT: 2293	4114 TTFT: 4020	777 TTFT: 566	273
Wiek (lata, mediana)	65	50 [17-55]	67 [56-97]	63	61 [18-97]	50 [17-55]
Odsetek mężczyzn	58%	66%	67%	67%	59%	66%

Liczba pacjentów pozostających pod obserwacją w poszczególnych punktach czasowych krzywych TTFT gwałtownie spada w przypadku każdej źródłowej publikacji (Wykres 2).

Wykres 2.

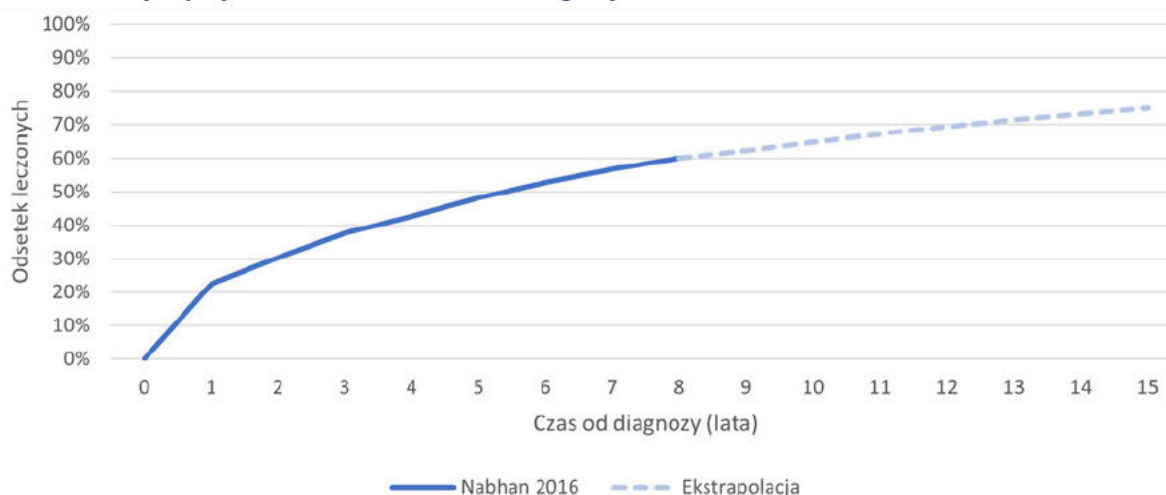
Odsetek pacjentów leczonych w 1. linii po 5., 8., 10. oraz 15. latach od diagnozy PBL - dane z odnalezionych źródeł



W badaniu Parikh 2014 w podgrupie wiekowej >55 r.ż. obserwowana kohorta (pacjenci zdiagnozowani, którzy nie rozpoczęli leczenia) po 5 latach od diagnozy PBL stanowi ok. 18% wyjściowej populacji. Po 10 latach odsetek ten maleje do ok. 4%, a po 15 latach pod obserwacją pozostaje tylko 7 pacjentów (0,3% wyjściowej populacji). W publikacjach Bulian 2011 oraz Martinez-Trillos 2018 po 15 latach od diagnozy PBL pod obserwacją zostało odpowiednio 2% oraz 1% wyjściowej populacji, co odpowiada 5 i 22 osobom. W publikacji Nabhan 2016, w której raportowano najkrótszą krzywą, ale zbudowaną na najliczniejszej grupie pacjentów, po 8 latach od diagnozy PBL pozostało 15% wyjściowej kohorty tj. 614 pacjentów. Ze względu na niepewność oszacowań krzywej TTFT w ostatnich latach horyzontu czasowego poszczególnych badań, wynikającą z niewielkiej liczby pacjentów pozostających pod obserwacją, w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że pacjenci podejmują terapię w ciągu pierwszych 15 lat od diagnozy PBL.

Na potrzeby niniejszej analizy dokonano ekstrapolacji danych z badania Nabhan 2016 na horyzont 15-letni metodą regresji logarytmicznej.

Wykres 3.
Odsetek leczonych pacjentów w zależności od czasu diagnozy PBL - Nabhan 2016



Na podstawie zaprezentowanej krzywej obliczono odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od diagnozy PBL. Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy PBL – Nabhan 2016

Czas od diagnozy (lata)	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach ^a
1	22,4%
2	8%
3	7,2%
4	5,1%
5	5,6%
6	4,5%
7	4,1%
8	3,3%
9	2,2%
10	2,5%
11	2,3%
12	2,1%
13	2,0%
14	1,8%
15	1,7%

a) Różnica odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie w roku kolejnym i poprzednim od diagnozy

Na podstawie powyższych danych (liczba nowych przypadków PBL i odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od diagnozy PBL) obliczono liczbę pacjentów, ■■■■

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

określono na podstawie badania Leblond 2018 [20] odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury w bazie PubMed oraz badania Lech-Marańda 2022 [19] odnalezionego w ramach niesystematycznego przeglądu Internetu. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 0).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej, które obejmuje opisane powyżej kroki oszacowania.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	74%	[Redacted]
[Redacted]	1 071	1 086	[Redacted]

W ramach oszacowania liczebności populacji pacjentów [redacted] przeprowadzono obliczenia dotyczące liczby chorych [redacted]

Oszacowanie przeprowadzono w następujących krokach:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W toku prac nad analizą wystosowano pismo do NFZ z prośbą o udostępnienie danych w zakresie obejmującym m.in. informację o liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie [redacted] z podziałem na zastosowane schematy. Uzyskano jednak odpowiedź odmowną [26]. Jednocześnie dostępne w przestrzeni publicznej dane NFZ nie pozwalają na oszacowanie liczby osób leczonych z podziałem na linie leczenia oraz z podziałem na stosowane schematy leczenia. Dostępne są jedynie dane o pacjentach leczonych w programach lekowych B.79, B.92 i B.103, które jednak są niewystarczające do przeprowadzenia oszacowania liczebności populacji. Analizę tych danych przedstawiono w aneksie (rozd. A.2.2.1).

W ramach oszacowania wykorzystano dane uzyskane podczas badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii dotyczące odsetków pacjentów [redacted] (Tabela 28). W analizie podstawowej wykorzystano średnie wartości na podstawie odpowiedzi ekspertów. W ramach analizy wrażliwości przeanalizowano wariant minimalny i maksymalny, w ramach których uwzględniono skrajne odpowiedzi. Szczegółowe wyniki ankiet przedstawiono w aneksie (rozd. A.3).

[redacted]

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

Odnaleziono ponadto dane z publikacji Mato 2016 [27], w ramach której przedstawiono dane z amerykańskiego rejestru Connect CLL dotyczące pacjentów z PBL, którzy rozpoczęli nową linię leczenia w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania. Zgodnie z wynikami badania w analizowanym okresie 60% włączonych pacjentów [redacted]

Oszacowane liczby pacjentów zostały zaakceptowane przez ekspertów klinicznych podczas spotkania doradczego przeprowadzonego 2.11.2022 r. W ramach dodatkowej walidacji przeprowadzonego oszacowania porównano uzyskane liczby z liczbami pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015 raportowanymi w AWA dla IBR z 2016 r. [16] (Tabela 31). Zgodnie z prognozą w oparciu o wspomniane dane w latach 2024-2025 łączna liczba pacjentów z PBL, u których zastosowano leczenie wyniesie 3 604 i 3 638 (przy założeniu stałego tempa wzrostu – 0,95% rocznie) – [redacted] (por. Tabela 29).

Tabela 31.
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego

Rok	Liczba	Źródło
2012	3 251	Analiza weryfikacyjna dla IBR 2016 (por. rozdz. A.2.2.4)
2013	3 258	
2014	3 382	
2015	3 342	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

2.6. Udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej

[Redacted content]

[Redacted content]

2.6.1.1. SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted content]

Ze względu na zmiany w refundacji wprowadzone od stycznia 2023 r. oraz konstrukcję badania przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, oszacowanie udziałów przeprowadzono w następujących krokach:

1. Określono udziały schematów według stanu przed 1.01.2023 r.:
 - a. Określono udziały schematów refundowanych przed 1.01.2023 r. w trzech określonych w badaniu subpopulacjach odzwierciedlających wytyczne kliniczne leczenia PBL [29].
 - b. Określono procentowy podział populacji docelowej na trzy analizowane subpopulacje i uśredniono udziały terapii w ramach populacji docelowej.
 - c. Przeskalowano udziały tak, aby odzwierciedlały jedynie te schematy, które stanowią komparatory dla ZAN.
2. Określono udziały schematów według stanu po 1.01.2023 r.:
 - a. Określono udziały terapii po 1.01.2023 r. z uwzględnieniem IBR i AKA.

- b. Podzielono populację docelową na dwie subpopulacje ze względu na dostępność refundowanych IBR i AKA.
- c. Skompilowano udziały określone dla schematów finansowanych przed 1.01.2023 r. oraz finansowanych po 1.01.2023 r. w dwóch analizowanych subpopulacjach.
- d. Określono procentowy podział populacji docelowej na dwie analizowane subpopulacje i uśredniono udziały terapii w ramach populacji docelowej.

Udziały schematów według stanu przed 1.01.2023 r.

W celu określenia udziałów poszczególnych schematów leczenia wykorzystywanych w praktyce klinicznej przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych. Udziały poszczególnych terapii zostały określone przez ekspertów w podziale na 3 grupy pacjentów, ustalone zgodnie z wytycznymi [29]. Wyszczególniono następujące grupy:

- pacjentów z obecnością del17p,
- pacjentów bez del17p z obecnością schorzeń współistniejących,
- pacjentów bez del17p oraz spełniających kryterium wieku >65 r.ż. lub z obecnością wielokrotnych infekcji.

Udział poszczególnych terapii w wyżej wymienionych grupach przedstawiono w poniższej tabeli.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

This table contains multiple rows of data that have been completely redacted with black boxes. The table appears to have several columns, with some rows having a light lavender background. The data is not legible due to the redaction.

Powyższe odsetki pozwoliły na określenie udziału poszczególnych podgrup pacjentów w ogólnej populacji pacjentów z PBL.

This table contains multiple rows of data that have been completely redacted with black boxes. The table appears to have several columns, with some rows having a light lavender background. The data is not legible due to the redaction.

This table contains multiple rows of data that have been completely redacted with black boxes. The table appears to have several columns, with some rows having a light lavender background. The data is not legible due to the redaction.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Udziały schematów według stanu po 1.01.2023 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę, że w momencie przeprowadzenia badania nie były znane przyszłe kryteria refundacji IBR i AKA, założono, [Redacted text block]
[Redacted text block] W konsekwencji, w celu określenia udziałów terapii w populacji docelowej przeanalizowano oddzielnie dwie podgrupy pacjentów:

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pierwszej subpopulacji założono, że rozpowszechnienie IBR i AKA będzie zgodne z wynikami przedstawionymi w Tabela 37 (tj. odpowiednio [REDACTED]), natomiast udziały dla pozostałych schematów ([REDACTED]) podzielono zgodnie z wynikami przedstawionymi w Tabela 36. W przypadku drugiej subpopulacji przyjęto zerowe udziały dla IBR i AKA oraz udziały zgodne z Tabela 36 dla pozostałych schematów. Oszacowane udziały dla poszczególnych subpopulacji zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 38, Tabela 39).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED] określono odsetki pacjentów z populacji docelowej należące do poszczególnych subpopulacji. W tym celu wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów z del17p pochodzące z przeprowadzonego badania (por. Tabela 33), mnożnika pozwalającego oszacować odsetek pacjentów z del17p i/lub mTP53 oszacowanego na podstawie badania MURANO (analiza

ekonomiczna rozdz. 3.5.1) oraz dane literaturowe dot. odsetka pacjentów z niezmutowanym genem IgHV (Leblond 2018 [20]).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6.1.2. SCENARIUSZ NOWY

Udziały schematów (z uwzględnieniem ZAN) w dwóch wariantach – według stanu przed 1.01.2023 r. i według stanu po 1.01.2023 r. – określono w sposób analogiczny, jak dla scenariusza istniejącego (Tabela 42, Tabela 43).

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

[Redacted text]

		Rozpowszechnienie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

W ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty, w których uwzględniono minimalny i maksymalny udział ZAN wynikający z badania ankietowego (wariant B2 i B3).

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

[REDACTED]

2.6.2.1. SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

W celu określenia rozpowszechnienia terapii stosowanych [REDACTED] w aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce wykorzystano udziały wskazane przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania. Zgodnie z ich opinią, dotychczas (przed 1.01.2023 r.) najczęściej stosowanym schematem był VEN + RTX z udziałem na poziomie [REDACTED]. W poniższej tabeli zestawiono rozpowszechnienie opcji terapeutycznych wśród pacjentów [REDACTED].

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Ze względu na niepewność co do interpretacji danych uzyskanych od ekspertów (odnośnie do populacji, której dotyczą udziały IBR i AKA) przeprowadzono analizę wrażliwości (wariant B1), w której uwzględniono odsetki wynikające wprost z badania (tj. zgodnie z Tabela 50).

2.6.2.2. SCENARIUSZ NOWY

Udziały schematów (z uwzględnieniem ZAN) w scenariuszu nowym określono analogicznie, jak w scenariuszu istniejącym. W poniższych tabelach zestawiono udziały odnoszące się do sytuacji objęcia refundacją ZAN przy uwzględnieniu kryteriów refundacji dla alternatywnych opcji obowiązujących przed 1.01.2023 r. (Tabela 52) oraz przy uwzględnieniu refundacji AKA (Tabela 53).

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Ze względu na niepewność co do interpretacji danych uzyskanych od ekspertów (odnośnie do populacji, której dotyczą udziały IBR i AKA) przeprowadzono analizę wrażliwości (wariant B1), w której uwzględniono odsetki wynikające wprost z ankiet ekspertów (tj. zgodnie z Tabela 50).

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przetestowano warianty, w których uwzględniono minimalny i maksymalny udział ZAN wynikający z badania (wariant B4 i B5).

[Redacted]

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

2.6.3. Podsumowanie

W poniższej tabeli podsumowano udziały terapii przyjęte w analizie (Tabela 57).

[Redacted Table Content]

2.7. Obliczenia

2.7.1. Sposób przeprowadzenia obliczeń

Oszacowanie wydatków oparto na danych z modeli wykorzystanych w analizie ekonomicznej. W pierwszej kolejności zaczerpnięto z modeli wyniki dla poszczególnych interwencji w zakresie wydatków ponoszonych na pojedynczego pacjenta w kolejnych cyklach (4-tygodniowych) w ramach poszczególnych kategorii kosztowych (niezdyskontowane koszty w okresie 2 lat od rozpoczęcia modelowania). Nie uwzględniono przy tym kosztów jednostkowych dla kategorii takich jak podanie, monitorowanie itp. oraz krzywych przeżycia, ale zaczerpnięto wyniki stanowiące średnie koszty generowane przez pacjenta w kolejnych cyklach (a więc wartości stanowiące wypadkową stosownych krzywych przeżycia oraz kosztów jednostkowych). Wyjątkiem są koszty leków, które uwzględnione są w formie kosztów jednostkowych i aplikowane do obliczeń z uwzględnieniem dawkowania oraz krzywych czasu trwania leczenia zaczerpniętych z modeli ekonomicznych (podejście takie zastosowano w celu umożliwienia zmiany cen leków, w szczególności ZAN, z poziomu pliku obliczeniowego dla analizy wpływu na budżet).

W następnym kroku wyznaczone koszty na pacjenta na cykl odniesiono do oszacowanej liczebności populacji stosujących poszczególne interwencje. Założono przy tym, że pacjenci będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu roku (tj. stosowne roczne liczby pacjentów rozpoczynających leczenie zostały podzielone na 13 równolicznych grup, ze względu na 4-tygodniową długość cyklu przyjętego do określenia kosztów). Wyznaczono w ten sposób wydatki ponoszone w całej populacji w kolejnych cyklach, które następnie zsumowano oddzielnie dla kolejnych lat analizy w ramach poszczególnych kategorii kosztowych.

2.7.2. Założenia związane z zależnościami między analizowanymi subpopulacjami

[REDACTED]

2.7.2.1. KATEGORIE KOSZTOWE UWZGLĘDNIONE W MODELACH EKONOMICZNYCH ORAZ W ANALIZIE WPŁYWU NA BUDŻET

W analizie wpływu na budżet uwzględniono te same kategorie kosztowe, które wykorzystano w modelach w analizie ekonomicznej [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku populacji pacjentów [REDACTED] w pliku obliczeniowym uwzględniono możliwość naliczenia kosztów kolejnej linii leczenia zgodnie z modelem ekonomicznym, jednak jedynie dla pacjentów, u których progresja wystąpiła w tym samym roku, w którym zostali włączeni na leczenie inicjujące w analizie. Nie uwzględniono natomiast kosztów leczenia po progresji dla

[REDACTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] O ile w przypadku analizy ekonomicznej przeprowadzanej w dożywnym horyzoncie czasowym takie podejście ma sens i jest często stosowane w modelach onkologicznych, o tyle w przypadku BIA, gdzie analizowany jest 2-letni horyzont czasowy, uwzględnienie tak naliczanych kosztów kolejnej linii prowadziłyby do niewiarygodnych wyników. Zastosowane podejście jest konserwatywne jako, że progresja po ZAN jest taka sama lub wolniejsza niż w przypadku alternatywnych terapii, zatem koszty kolejnej linii po ZAN w 2-letnim horyzoncie byłyby niższe i ich uwzględnienie skutkowało by zmniejszeniem wydatków inkrementalnych.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED] Jednocześnie należy pamiętać, że ze względu na sposób przeprowadzenia analizy wyniki tego scenariusza wyznaczają maksymalny wpływ refundacji ZAN na koszty ponoszone na pacjentów z populacji docelowej w uwzględnionym horyzoncie czasowym przy jednoczesnym skumulowaniu całkowitych kosztów leczenia po progresji choroby, które w rzeczywistości mogą być ponoszone przez płatnika publicznego w późniejszym czasie.

W świetle powyższych spostrzeżeń w analizie uwzględniono następujące koszty z modeli wykorzystanych w analizie ekonomicznej:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*)
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania – jedynie w analizie wrażliwości i z ograniczeniami wskazanymi powyżej),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia AE.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Powyższe oszacowania odnoszą się do analizy podstawowej oszacowania liczebności populacji (por. rozdz. 2.5.3). W przypadku analiz wrażliwości obliczenia przeprowadzone zostały analogicznie i dostępne są w załączonym pliku obliczeniowym. [Redacted]

[Redacted text block]

2.7.3. Dodatkowe warianty obliczeń uwzględnione w analizie

W analizie uwzględniono założenia odnośnie wyboru krzywych przeżycia i wartości hazardu względnego (HR, *hazard ratio*) zgodnie z podstawowym wariantem analizy ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości testowano część wariantów analizy wrażliwości przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej. Uwzględniono przy tym alternatywne scenariusze dla wartości HR uwzględnionych do wyznaczenia krzywych przeżycia. Nie uwzględniono natomiast scenariuszy, które nie mają wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet (użyteczności, alternatywne udziały leków w kolejnej linii w populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL) oraz takich, które miałyby pomijalny wpływ na wyniki niniejszej analizy (alternatywne dopasowanie krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera). W poniższej tabeli podsumowano testowane w ramach analizy wrażliwości warianty dot. modelowania pacjentów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej.

Tabela 61.
Warianty analizy wrażliwości zaczerpnięte z analizy ekonomicznej

Wariant		Testowany parametr	Warianty
D1 / D2		Wartość HR dla krzywej TTP dla porównania ZAN vs CLB + RTX	Wartość podstawowa / wartość minimalna / wartość maksymalna
E1		Źródło danych dla HR dla PFS i OS dla porównania ZAN vs AKA	
F1 / F2		Wartość HR dla krzywej PFS dla porównania ZAN vs BEND + RTX	Wartość podstawowa / wartość minimalna / wartość maksymalna
G1		Wartość HR dla krzywej OS dla porównania ZAN vs BEND + RTX	Wartość podstawowa / wartość minimalna
H1			

TTP – czas do wystąpienia progresji (*time to progression*), PFS – przeżycie wolne od progresji (*progression free survival*), OS – przeżycie całkowite (*overall survival*)

2.8. Dawkowanie leków

Dawkowanie ZAN określono zgodnie z zapisem projektu programu lekowego, tj. w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego tej substancji [3]. Dawkowanie leków w schematach VEN + OBI, VEN + RTX, VEN, OBI + CLB, IBR i AKA określono na podstawie kryteriów programu lekowego B.79 [22]. Dawkowanie schematów BEND + RTX oraz CLB + RTX przyjęto w oparciu o Wytyczne PALG [29].

Tabela 62.
Dawkowanie leków

Schemat	Subs.	Cykl	Dawka	Liczba podań na cykl	Cykl	Maksymalny czas leczenia	Źródło
ZAN	ZAN	wszystkie	160 mg	56	28 dni	do progresji	ChPL [3]
		1	1000 mg	3	28 dni	-	
VEN + OBI	OBI	2-6	1000 mg	1	28 dni	-	PL B.79 [22]
		tydzień 1	20 mg	7	-	-	
	VEN	tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	12 cykli	
BEND + RTX	BEND	1-6	1. linia: 90 mg/m ² Kolejne linie: 70 mg/m ²	2	28 dni	6 cykli	Wytyczne PALG 2021 [29]
		1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
	RTX	2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
CLB + RTX	CLB	1-6	0,5 mg/kg	2	28 dni	6 cykli	Wytyczne PALG 2021 [29]
		1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
	RTX	2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
OBI + CLB	OBI	1	1000 mg	3	28 dni	6 cykli	PL B.79 [22]
		2-6	1000 mg	1	28 dni		
	CLB	1-6	0,5 mg/kg	2	28 dni	6 cykli	
IBR	IBR	wszystkie	420 mg	28	28 dni	do progresji	PL B.79 [22]
AKA	AKA	wszystkie	100 mg	56	28 dni	do progresji	PL B.79 [22]

Schemat	Subs.	Cykl	Dawka	Liczba podań na cykl	Cykl	Maksymalny czas leczenia	Źródło
VEN + RTX	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	PL B.79 [22]
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	24 miesiące	
	RTX	1	375 mg/m ²	1	28 dni	6 cykli	
		2-6	500 mg/m ²	1	28 dni		
VEN	VEN	tydzień 1	20 mg	7	-	-	PL B.79 [22]
		tydzień 2	50 mg	7	-	-	
		tydzień 3	100 mg	7	-	-	
		tydzień 4	200 mg	7	-	-	
		tydzień 5+	400 mg	7	28 dni	do progresji	



2.10. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty kolejnych linii leczenia (koszty leków, koszty podania, monitorowania),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia AE.

2.10.1. Koszty leków

[Redacted content]

2.10.1.2. KOSZTY POZOSTAŁYCH LEKÓW

Koszty pozostałych leków zostały szczegółowo opisane w ramach analizy ekonomicznej [21]. W poniższej tabeli zestawiono koszty jednostkowe leków (Tabela 64).

Tabela 64.
Koszty jednostkowe pozostałych leków

Substancja	Koszt NFZ za 1 mg
IBR	0,74 zł
AKA	1,67 zł
VEN	1,29 zł
OBI	6,16 zł
BEND	1,61 zł
RTX	3,46 zł
CLB	1,60 zł

2.10.1.3. WZGLĘDNA INTENSYWNOŚĆ DAWKI

W badaniach klinicznych pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisane go leczenia, podobnie jak w warunkach rzeczywistych. W związku z tym dane z badań klinicznych odzwierciedlają skuteczność dawki otrzymanej, a nie dawki zaplanowanej do podania. Aby uwzględnić ten fakt, w modelu uwzględniono intensywność dawki i wykorzystano ten parametr do stosownego dostosowania kosztów leku.

Względna intensywność dawki (RDI, *relative dose intensity*) zdefiniowana została jako stosunek rzeczywistej intensywności dawki (tj. całkowitej dawki w mg otrzymanej przez pacjenta podzielonej na czas trwania leczenia w dniach) i planowanej intensywności dawki w okresie całego badania. Zastosowanie tej wartości w modelu w przypadku obliczenia kosztów leku zapewnia, że uwzględniona ekspozycja na lek jest zgodna z danymi dotyczącymi skuteczności z badań klinicznych uwzględnionymi w analizie.

Intensywność dawki dla schematów uwzględnionych w modelu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Intensywność dawki – ██████████

Schemat	RDI (mediana)	Źródła
ZAN	98,0%	SEQUOIA [30]
IBR	98,0%	RESONATE-2 [31]
AKA	99,2%	ELEVATE-TN [32]
VEN + OBI	95,1%	CLL14 [33]
BEND + RTX	97,6%	SEQUOIA [30]
CLB + RTX	97,6%	Założenie (jak dla BEND + RTX)

Tabela 66.
Intensywność dawki – ██████████

Schemat	RDI (mediana)	Źródła
ZAN	99,7%	ALPINE [34]
IBR	99,8%	
AKA	99,5%	ASCEND [35]
VEN + RTX	97,0%	MURANO [36]
BEND + RTX	100%	
VEN	97,0%	Założenie (jak dla VEN + RTX)

2.10.2. Pozostałe koszty

W poniższych tabelach (Tabela 67, Tabela 68, Tabela 69, Tabela 70) podsumowano pozostałe kategorie kosztowe uwzględnione w analizie. Szczegółowy opis metodyki analizy kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej.

Tabela 67.
Koszty podania – podsumowanie

Schemat	Cykl leczenia	Koszt podania leków
ZAN, IBR, AKA, VEN	Wszystkie	0 zł

Schemat	Cykl leczenia	Koszt podania leków
VEN + OBI	1	3 x 661,62 zł
	2-6	1 x 661,62 zł
	7-12	0 zł
VEN + RTX	1-6	1 x 537,18 zł
	7-26	0 zł
BEND + RTX	1-6	2 x 537,18 zł
CLB + RTX	1-6	1 x 537,18 zł

Tabela 68.
Koszty monitorowania leczenia – podsumowanie

Schemat	Koszt monitorowania / cykl
ZAN	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
IBR	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
AKA	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
VEN + OBI	418,54 zł
VEN + RTX	1 rok: 418,54 zł 2 rok: 355,08 zł
VEN	1 rok: 418,54 zł Kolejne lata: 355,08 zł
CLB + RTX	124,37 zł
BEND + RTX	124,37 zł
Brak terapii	48,14 zł

Tabela 69.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat	Całkowite koszty AE
ZAN	█
IBR	1 040 zł
AKA	1 284 zł
VEN + OBI	4 944 zł
BEND + RTX	3 853 zł
CLB + RTX	3 782 zł
ZAN	█
IBR	1 618 zł

Schemat	Całkowite koszty AE
AKA	1 724 zł
VEN + RTX	5 000 zł
BEND + RTX	2 125 zł
VEN	5 662 zł

Tabela 70.
Koszty opieki terminalnej

Parametr	Koszt
Koszty opieki terminalnej	6 071,87 zł

W celu przeprowadzenia analizy wpływu na budżet uwzględniono oszacowane w modelach ekonomicznych koszty ponoszone na pojedynczego pacjenta w kolejnych cyklach w ramach poszczególnych kategorii kosztowych (niezdyskontowane koszty w okresie 2 lat od rozpoczęcia modelowania). Nie wykorzystano zatem wprost powyższych kosztów jednostkowych, ale przeliczone wyniki uwzględniające zarówno koszty jednostkowe, jak i zużycie zasobów oraz stosowne krzywe przeżycia z analizy ekonomicznej.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- parametry dotyczące udziałów leków:

wariorant B: [REDACTED]

[REDACTED]

- parametry dotyczące modelowania pacjentów zaczerpnięte z analizy ekonomicznej:

- wariorant C: [REDACTED]
- wariorant D: alternatywne wartości HR dla krzywej TTP dla porównania ZAN vs CLB + RTX [REDACTED] [REDACTED] wartość minimalna HR (D1) oraz wartość maksymalna (D2),
- wariorant E: źródło danych dla HR dla PFS i OS dla porównania ZAN vs AKA [REDACTED] (porównanie [REDACTED] – E1, porównanie [REDACTED] – E2),
- wariorant F: alternatywne wartości HR dla krzywej PFS dla porównania ZAN vs BEND + RTX [REDACTED] wartość minimalna HR (F1) oraz wartość maksymalna (F2),

- o wariant G: alternatywna wartość HR dla krzywej OS dla porównania ZAN vs BEND + RTX [REDACTED]: wartość minimalna HR (G1),
- o wariant H: alternatywne wartości HR dla krzywych PFS i OS dla porównania ZAN vs AKA i OS dla porównania ZAN vs BEND + RTX [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] (H1).

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

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. A.1).

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

[REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED]
 [REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Brukinsa® podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Podawanie ZAN nie generuje kosztów (lek stosowany jest przez pacjenta samodzielnie w warunkach domowych).

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 preparatu Brukinsa® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie PBL. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie pacjentów z PBL będą w stanie prowadzić również terapię lekiem Brukinsa®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Brukinsa® 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.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Brukinsa® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Brukinsa® w populacji pacjentów z PBL.

Tabela 81.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Brukinsa® ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Nie zidentyfikowano różnic
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zdefiniowano

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie technologii pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	W ocenianym wskazaniu dostępne są opcjonalne metody leczenia.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zbliżone do obecnie stosowanych terapii.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżone do obecnie stosowanych metod terapii
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Identyczna jak dla obecnie stosowanych metod terapii.

5. Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Wnioski

[Redacted text block]

Objęcie refundacją ZAN zapewni pacjentom z populacji docelowej możliwość leczenia nowoczesną opcją terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie oraz przyczyni się do poszerzenia dostępnych terapii dla pacjentów z PBL. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z PBL i dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych na PBL. [Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ZAN u pacjentów

Dynamiczne zmiany w zakresie kryteriów refundacji w programach lekowych dla PBL w ostatnich latach nie pozwalają na przeprowadzenie oszacowania liczebności populacji i rozpowszechnienia terapii w oparciu o dane historyczne. Ponadto, brak jest opublikowanych polskich danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji docelowej, w szczególności brak jest danych NFZ w tym zakresie. W konsekwencji, liczebność populacji docelowej oszacowano zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, na podstawie dostępnych danych NFZ, KRN, GUS, opublikowanych AWA oraz danych epidemiologicznych zaczerpniętych z odnalezionych publikacji. Ponadto wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Wpływ przyjętych i omawianych parametrów na oszacowanie populacji docelowej i wyniki niniejszej analizy zbadano w ramach analizy wrażliwości.

Schematy terapii stosowane wśród pacjentów z określonych subpopulacji pacjentów uwzględnionych w analizie, a także ich rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie konsensusu eksperckiego opartego o wyniki badania ankietowego. W związku ze zmianami w programie lekowym, które nastąpiły w dniu 1 stycznia 2023 roku, deklarowane udziały poszczególnych schematów przeliczono tak, aby odpowiadały aktualnej sytuacji refundacyjnej w dostępnym programie lekowym. Na podstawie przeprowadzonych oszacowań opartych o uzyskane od ekspertów klinicznych odpowiedzi ustalono, że

W związku z tym, iż badanie zostało przeprowadzone przed zmianami, które zaszły w programie lekowym w styczniu 2023 roku, w celu zbadania wpływu przyjętych wartości na wyniki przeprowadzono analizy wrażliwości, w których testowano alternatywne odsetki dla poszczególnych schematów stosowanych w leczeniu populacji docelowej. Ponadto, jak niemal w każdym wskazaniu, należy mieć na uwadze, że zmiany w leczeniu PBL, tj. potencjalna refundacja nowych cząsteczek (lub schematów) i wskazań, mogą w przyszłości wpłynąć na rozpowszechnienie schematów stosowanych w PBL.

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono w oparciu o modelowanie ścieżki leczenia pacjentów z analizy ekonomicznej. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text] W konsekwencji w analizie podstawowej odstąpiono całkowicie od uwzględniania kosztów kolejnej linii. Wpływ przyjętego założenia testowano w analizie wrażliwości [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted content]

9. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®).
2. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (13.1.2023).
3. Charakterystyka produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf (24.11.2022).
4. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - chłoniaki strefy brzeżnej. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chloniaki_strefy_brzeznej_200520.pdf (15.11.2022).
5. Szumera-Ciećkiewicz A, Wojciechowska U, Didkowska J, Poleszczuk J, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, Sokół K, Prochorec-Sobieszek M, Walewski J. (2020) Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation. *Sci Rep* 10(1):14610.
6. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 7(6):3280–3286.
7. Biuletyn Statystyczny Nr 11/2022. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoleczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-112022,4,132.html> (13.1.2023).
8. Thieblemont C, Berger F, Dumontet C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, Salles G, Coiffier B. (2000) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95(3):802–806.
9. Cerhan JR, Habermann TM. (2021) Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma* 5:1–1.
10. Amaador K, Kersten MJ, Visser O, Brink M, Posthuma EFM, Minnema MC, Vos JMI, Dinmohamed AG. (2022) Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2018. *Br J Haematol* 196(3):660–669.
11. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej - Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmatyczny. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenstroma_ch%C5%82oniak_limfoplazmocytowy_200520.pdf (15.11.2022).
12. Zanubrutynib (Brukinsa) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. Analiza wpływu na budżet. AOTMiT 2022 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/115/AW/115%20AW%20OT.4231.60.2022%20Brukinsa%20BIA.pdf (10.1.2023).
13. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696&type=3> (26.10.2022).
14. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (4.10.2022).
15. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Marańda E. (2016) Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013. *Hematologia* 7(2):108–116.
16. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Zlecenie nr 056/2016. AOTMiT 2016 Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2_016.04.01.pdf (3.10.2022).
17. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Zlecenie nr 73/2022. AOTMiT 2022 Dostęp:

- https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf (2.11.2022).
18. Nabhan C, Chaffee KG, Slager SL, Galanina N, Achenbach SJ, Schwager SM, Kay NE, Shanafelt TD. (2016) Analysis of racial variations in disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 91(7):677–680.
 19. Lech-Marańda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dągiel J, Jędrzejczak WW. (2022) Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs — database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematol Pol.* 53(2):112–132.
 20. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll CM, Dartigeas C, Kisro J, Montillo M, Raposo J, Merot J-L, Robson S, Gresko E, Bosch F, Stilgenbauer S, Foà R. (2018) Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb GREEN study. *Haematologica* 103(11):1889–1898.
 21. ██████████ Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®). Analiza ekonomiczna. HTA Consulting 2023.
 22. 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. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> (23.12.2022).
 23. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8335.html> (31.1.2023).
 24. 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074> (4.10.2022).
 25. Główny Urząd Statystyczny. Baza demografia. Wyniki badań bieżących. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> (4.10.2022).
 26. Odpowiedź Departamentu Gospodarki Lekami Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia w Warszawie dotycząca wniosku o udostępnienie danych dotyczących pacjentów z rozpoznaniem przewlekła białaczka limfocytowa.
 27. Mato A, Nabhan C, Kay NE, Weiss MA, Lamanna N, Kipps TJ, Grinblatt DL, Flinn IW, Kozloff MF, Flowers CR, Farber CM, Kiselev P, Swern AS, Sullivan K, Flick ED, i in. (2016) Real-world clinical experience in the Connect[®] chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *Br J Haematol* 175(5):892–903.
 28. (2022) Konsensus ekspertów po spotkaniu doradczym [dane poufne].
 29. Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K, Błoński J, Wołowiec D, Roliński J, Smolewski P, Robak T. (2021) Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematology in Clinical Practice* 12(2):37–66.
 30. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, i in. (2022) Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 23(8):1031–1043.
 31. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, i in. (2020) Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 34(3):787–798.
 32. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, i in. (2020) Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 395(10232):1278–1291.
 33. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, i in. (2019) Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380(23):2225–2236.
 34. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, i in. (2022) Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*.

35. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, Serna J de la, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, i in. (2020) ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *JCO* 38(25):2849–2861.
36. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Humerickhouse R, Punnoose EA, i in. (2018) Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 378(12):1107–1120.
37. Statystyka NFZ - Statystyki Świadczenia. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> (15.11.2022).
38. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (15.11.2022).
39. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/> (15.11.2022).
40. Kwiatkowski A. (1994) Trends in the incidence of leukaemia in Poland, 1963-90: an epidemiologic study. *Eur J Cancer Prev* 3(3):277–283.
41. Fornal M, Janicki K, Grodzicki T. (2003) [Epidemiological analysis of leukemia survival in Cracow for cases registered in 1980-1990]. *Przeegl Epidemiol* 57(4):671–682.
42. Kin-Dittmann I, Kotlarek-Haus S, Waszkiewicz L, Kuriata E. (1991) [Incidence of neoplasms of the hematopoietic and lymphoreticular systems in the Lower Silesia. III. Neoplasms of the lymphoreticular system in various provinces]. *Acta Haematol Pol* 22(2):251–260.
43. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (15.11.2022).
44. Bulian P, Tarnani M, Rossi D, Forconi F, Del Poeta G, Bertoni F, Zucca E, Montillo M, Pozzato G, Deaglio S, D'Arena G, Efremov D, Marasca R, Lauria F, Gattei V, i in. (2011) Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol* 29(2):91–99.
45. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Schwager SM, Bowen DA, Conte M, Jelinek DF, Slager SL, Shanafelt TD. (2014) Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica* 99(1):140–147.
46. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Delgado J, Aymerich M, Rozman M, Baumann T, González-Díaz M, Hernández JM, Alcoceba M, Muntañola A, Terol MJ, Navarro B, Giné E, Jares P, Beà S, i in. (2018) The mutational landscape of small lymphocytic lymphoma compared to non-early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 59(10):2318–2326.
47. Nørgaard CH, Søgaard NB, Biccler JL, Pilgaard L, Eskesen MH, Kjartansdottir TH, Bøgsted M, El-Galaly TC. (2018) Limited value of routine follow-up visits in chronic lymphocytic leukemia managed initially by watch and wait: A North Denmark population-based study. *PLoS One* 13(12):e0208180.
48. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (20.1.2023).
49. Uchwała Nr 19/2022/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html> (20.1.2023).

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w latach 2022-2023	12
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2023 roku	12
Tabela 3.	Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Brukinsa zgodnie z ChPL.....	14
Tabela 4.	Populacja pacjentów z MZL oraz z podtypami histoklinicznymi MZL – rok 2023.....	14
Tabela 5.	Odsetek pacjentów w kolejnych liniach leczenia oraz stosujących terapię anty-CD20.....	15
Tabela 6.	Liczebność populacji pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia oraz terapię anty-CD20 – rok 2023	15
Tabela 7.	Liczba pacjentów z PBL w Polsce kwalifikujących się do leczenia ZAN – rok 2023.....	16
Tabela 8.	Liczba pacjentów z WM w Polsce – oszacowanie na podstawie założeń z analizy BIA dla ZAN w WM [12] – rok 2023	17
Tabela 9.	Podsumowanie oszacowania populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN	17
Tabela 10.	Liczebność populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN – rok 2023.....	18
Tabela 11.	Liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których ZAN może być zastosowany – rok 2023	18
Tabela 12.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	20
Tabela 13.	Odsetek dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym PBL w Polsce	24
Tabela 14.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 w latach 2004-2025	25
Tabela 15.	Liczba zgonów na PBL w latach 1999-2021 – GUS, Didkowska 2016.....	26
Tabela 16.	Liczba zgonów w latach 2022-2025 – prognoza.....	27
Tabela 17.	Liczba nowych rozpoznań PBL	27
Tabela 18.	Charakterystyka badań dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia PBL.....	28
Tabela 19.	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy PBL – Nabhan 2016.....	30
	31
	31
	32
	33
	33
	34
	34
	34
	35
	36
Tabela 30.	Liczebność populacji docelowej – podsumowanie	36
Tabela 31.	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego.....	37

[REDACTED]	[REDACTED]	39
[REDACTED]	[REDACTED]	40
[REDACTED]	[REDACTED]	40
[REDACTED]	[REDACTED]	40
[REDACTED]	[REDACTED]	41
[REDACTED]	[REDACTED]	41
[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	44
[REDACTED]	[REDACTED]	44
[REDACTED]	[REDACTED]	44
[REDACTED]	[REDACTED]	45
[REDACTED]	[REDACTED]	45
[REDACTED]	[REDACTED]	46
[REDACTED]	[REDACTED]	46
[REDACTED]	[REDACTED]	47
[REDACTED]	[REDACTED]	47
[REDACTED]	[REDACTED]	48
[REDACTED]	[REDACTED]	48
[REDACTED]	[REDACTED]	48
[REDACTED]	[REDACTED]	49
[REDACTED]	[REDACTED]	49
[REDACTED]	[REDACTED]	50
[REDACTED]	[REDACTED]	53
[REDACTED]	[REDACTED]	53

[REDACTED]	[REDACTED]	54
Tabela 61.	Warianty analizy wrażliwości zaczerpnięte z analizy ekonomicznej	54
Tabela 62.	Dawkowanie leków	55
[REDACTED]	[REDACTED]	57
Tabela 64.	Koszty jednostkowe pozostałych leków	57
Tabela 65.	Intensywność dawki – [REDACTED]	58
Tabela 66.	Intensywność dawki – [REDACTED]	58
Tabela 67.	Koszty podania – podsumowanie	58
Tabela 68.	Koszty monitorowania leczenia – podsumowanie	59
Tabela 69.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	59
Tabela 70.	Koszty opieki terminalnej	60
[REDACTED]	[REDACTED]	62
[REDACTED]	[REDACTED]	63
[REDACTED]	[REDACTED]	64
[REDACTED]	[REDACTED]	64
[REDACTED]	[REDACTED]	65
[REDACTED]	[REDACTED]	67
[REDACTED]	[REDACTED]	68
[REDACTED]	[REDACTED]	69
[REDACTED]	[REDACTED]	70
[REDACTED]	[REDACTED]	70
Tabela 81.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Brukinsa® ze środków publicznych	71
Tabela 82.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet	87
Tabela 83.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	89
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	92
Tabela 86.	Strategia przeszukania bazy Medline – polskie dane epidemiologiczne	94
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia w bazie PubMed	94
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących odsetka pacjentów UNFIT w bazie PubMed	94
Tabela 89.	Odsetek pacjentów UNFIT – Leblond 2018	97
Tabela 90.	Liczba pacjentów ≥18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C91.1 – dane NFZ	98
Tabela 91.	Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia) w latach 2012 – 2015 – dane NFZ	98
Tabela 92.	Liczba pacjentów w programach lekowych w latach 2021- 2022 – dane NFZ	98
[REDACTED]	[REDACTED]	99
[REDACTED]	[REDACTED]	104

10.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1.....	24
Wykres 2.	Odsetek pacjentów leczonych w 1. linii po 5., 8., 10. oraz 15. latach od diagnozy PBL - dane z odnalezionych źródeł.....	29
Wykres 3.	Odsetek leczonych pacjentów w zależności od czasu diagnozy PBL - Nabhan 2016.....	30

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

Tabela 82.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymagania	Rozdział
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie cen leków oraz sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:	
• obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	Rozdz. 1.2.5
• docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5
• w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 1.2.4
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 2.5.3
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz. 1.2.3
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.3
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz. 3.4
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz. A.1, A.1.3
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 1.4

Wymagania	Rozdział	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,		
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy	
§ 6.2.		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	
§ 6.3.		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5	
§ 6.4.		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3.3.1
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. 3.3.2
§ 6.5.		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy	
§ 6.6.		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Rozdz. 1.3	
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Aneks A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Warianty analizy wrażliwości

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

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 83.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2024	2025	
Liczebność populacji docelowej	A0			Rozdz. 2.5.1
	A1			
	A2			
	A0			Rozdz. 2.5.2
	A3			
	A4			

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2024	2025	
Udział leków	B0	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych uwzględniające zmiany w PL B.79 dotyczące refundacji AKA i IBR (Tabela 57)		Rozdz.2.6.2.1 - Tabela 51, Tabela 50
	B1	Rozpowszechnienie opcji terapeutycznych na podstawie odsetków wynikających wprost z badania ankietowego (Tabela 57)		
	B0	Rozpowszechnienie udziałów opcji terapeutycznych na podstawie średnich wyników badania ankietowego (Tabela 57)		Rozdz. 2.6.1.2 - Tabela 46, Tabela 47
	B2	Wariant minimalny – minimalny udział ZAN z badania ankietowego (Tabela 57)		
	B3	Wariant maksymalny – maksymalny udział ZAN z badania ankietowego (Tabela 57)		
		B0	Rozpowszechnienie udziałów opcji terapeutycznych na podstawie średnich wyników z badania (Tabela 57)	
B4		Wariant minimalny – minimalny udział ZAN z badania ankietowego (Tabela 57)		Rozdz. 2.6.2.2
B5		Wariant maksymalny – maksymalny udział ZAN z badania ankietowego (Tabela 57)		Rozdz. 2.6.2.2
Koszty kolejnej linii leczenia	C0	Nieuwzględnione		Rozdz. 2.7.2.1
	C1	Uwzględnione		
AE – HR dla TTP dla ZAN vs CLB + RTX	D0	Podstawowa wartość HR		
	D1	Minimalna wartość HR		
	D2	Maksymalna wartość HR		
AE – źródło danych dla HR dla PFS i OS dla porównania ZAN vs AKA	E0			Rozdz. 2.7.3, (szczegółowe uzasadnienia dostępne w analizie ekonomicznej w rozdz. 5)
	E1			
AE – HR dla PFS dla ZAN vs BEND + RTX	F0	Podstawowa wartość HR		
	F1	Minimalna wartość		
	F2	Maksymalna wartość HR		
AE – HR dla OS dla ZAN vs BEND + RTX	G0	Podstawowa wartość HR		
	G1	Minimalna wartość HR		
AE – HR dla PFS i OS dla ZAN vs AKA i ZAN vs BEND + RTX	H0	Podstawowa wartość HR		
	H1			

AE – analiza ekonomiczna

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted]

[Redacted]

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

Kod	Nazwa	Kwartał I		Kwartał II	
		Styczeń	Marzec	Styczeń	Marzec
■

■

Kod	Nazwa	Kwartał I		Kwartał II	
		Styczeń	Marzec	Styczeń	Marzec
■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

A.2.1.1 POLSKIE BADANIA I REJESTRY

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających określenie zapadalności na PBL w Polsce, przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE). Strategię wyszukiwania zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 86).

Tabela 86.
Strategia przeszukania bazy Medline – polskie dane epidemiologiczne

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR crosssection OR cross-sectional OR 'cross sectional' OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden	7 311 894
#2	((leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic) OR PBL OR 'Leukemia, Lymphocytic, Chronic'[Mesh]	43 094
#3	Poland OR Polish	423 716
#4	#1 AND #2 AND #3	252
Data przeszukania: 18.11.2022		

A.2.1.2 DANE DOT. CZASU DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA PBL

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania, która została przeprowadzona w bazie PubMed (w tym MEDLINE). W ramach utworzonej strategii poszukiwano danych, które pozwoliłyby określić odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu postawienia diagnozy PBL.

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic OR PBL	35 909
#2	"time to treatment" OR "time to front line" OR "time to first line"	17 932
#3	#1 AND #2	242
Data przeszukania: 22.09.2022		

A.2.1.3 DANE DOT. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących odsetka pacjentów UNFIT w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR crosssection OR cross-sectional OR 'cross sectional' OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden	7 245 726
#2	(leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic OR PBL	35 914

Lp.	Zapytanie	Wynik
#3	[REDACTED]	342 540
#4	#1 AND #2 AND #3	360
Data przeszukania: 22.09.2022		

A.2.1.4 DANE NFZ

W ramach analizy poszukiwano danych NFZ dot. pacjentów z PBL. Przeanalizowano dane publicznie dostępne w ramach statystyk NFZ [37], okresowych sprawozdań z działalności NFZ [38] oraz analiz weryfikacyjnych dla innych leków ocenianych przez AOTMiT [39].

Dodatkowo wystosowano pismo do NFZ z prośbą o udostępnienie danych w zakresie obejmującym m.in. [REDACTED] z podziałem na zastosowane schematy oraz o liczbę pacjentów leczonych w latach 2016-2021. Uzyskano odpowiedź odmowną [26].

A.2.1.5 OPINIE EKSPERTÓW KLINICZNYCH

W ramach analizy zaczerpnięto opinie od 6 ekspertów w dziedzinie hematologii, w zakresie sposobu postępowania z pacjentami [REDACTED] w Polsce. Dane pozyskano w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (wśród 5 ekspertów) oraz potwierdzono w ramach konsensusu eksperckiego podczas spotkania w dniu 2 listopada 2022 r. Badanie ankietowe zawierało pytania dotyczące aktualnego rozpowszechnienia interwencji w populacji docelowej oraz zmian w stosowanym leczeniu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej ZAN. Wyniki badania zestawiono w rozdz. A.3.

A.2.2. Analiza danych

A.2.2.1 POLSKIE BADANIA I REJESTRY

W wyniku przeprowadzonego przeszukania epidemiologicznego odnaleziono cztery doniesienia naukowe tj. Szumera-Ciećkiewicz 2014 [6], Kwiatkowski 1994 [40], Fornal 2003 [41] i Kin-Dittmann 1991 [42].

W publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 analizowano rozpowszechnienie nowotworów limfatycznych w Polsce w oparciu o dane z KRN z lat 2007-2012. Publikacja Kwiatkowski 1994 dotyczy zachorowalności na białaczkę w Polsce w latach 1963-1990 w oparciu o dane KRN. W ramach badania raportowano liczbę zarejestrowanych przypadków PBL oraz roczne współczynniki zapadalności standaryzowane wiekiem w zależności od płci w latach 1980-1990. Pozostałe dwie

publikacje, Fornal 2003 oraz Kin-Dittmann 1997, zawierały dane regionalne dotyczące zapadalności na PBL, odpowiednio dla populacji mieszkańców Krakowa oraz dla populacji regionu dolnośląskiego.

Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz przeanalizowano zasoby bazy on-line KRN [43], stanowiącego centralną, ogólnopolską bazę zachorowań na nowotwory oraz zgonów z powodu nowotworów w Polsce.

W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikacje Didkowska 2016 [15] i Lech-Marańda 2022 [19].

W badaniu Didkowska 2016 analizowano zachorowalność oraz umieralność u chorych na PBL w Polsce w latach 1999-2013. Analizę oparto na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, które nie są publikowane w ogólnodostępnej bazie. Dane z badania, które zostały wykorzystane w celu oszacowania liczebności populacji przedstawiono w rozdz. 2.5.1.

Celem badania Lech-Marańda 2022 było oszacowanie zachorowalności i rozpowszechnienia nowotworów limfatycznych oraz określenie przeżycia całkowitego pacjentów z tymi nowotworami. Analizę przeprowadzono w ramach projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. W badaniu przedstawiono m.in. dane dotyczące struktury wiekowej pacjentów z PBL w Polsce, które wykorzystano do oszacowania liczebności pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL (rozd. 2.5.1).

A.2.2.2 CZAS DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA PBL

W ramach przeprowadzone przeszukania odnaleziono pięć publikacji (Bulian 2011 [44], Parikh 2014 [45], Nabhan 2016 [18], Martínez-Trillos 2018 [46] oraz Nørgaard 2018 [47]), w których dostępne są dane dotyczące czasu od diagnozy do rozpoczęcia terapii w postaci krzywej TTFT.

Badanie Bulian 2011 zostało przeprowadzone w rejonie Włoch oraz Szwajcarii i obejmowało grupę 1037 pacjentów z rozpoznaniem PBL. Badanie miało na celu ocenę i weryfikację przeżycia całkowitego oraz czasu do rozpoczęcia leczenia pacjentów z PBL. Populacja badania obejmowała zarówno pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i pacjentów, u których zastosowano wcześniejsze terapie. Krzywa TTFT obejmuje okres obserwacji od 1996 roku i sięga do ok. 20 lat od diagnozy PBL.

Badanie Parikh 2014 obejmowało 844 nowo rozpoznanych pacjentów z PBL w wieku do 55 r.ż. oraz 2324 pacjentów w wieku powyżej 55 r.ż., którzy widnieli w bazie Mayo Clinic (USA). Analizie w zakresie czasu do rozpoczęcia leczenia poddano odpowiednio 829 osób oraz 2293 osoby. Okres obserwacji pacjentów obejmował lata od 1995 r. do 2012 r, zatem długość krzywej TTFT w opisywanym badaniu obejmowała ok. 15 lat od momentu postawienia diagnozy PBL. Podobną charakterystyką w zakresie konstrukcji badania cechuje się badanie opisane w publikacji Nabhan 2016, które obejmowało 4215 pacjentów z nowo rozpoznaną PBL pochodzących z bazy Mayo Clinic. Analizie w zakresie czasu do rozpoczęcia leczenia poddano 4020 pacjentów rasy białej oraz 101

pacjentów innych ras. Okres obserwacji obejmował lata 1995-2014 – długość krzywej TTFT obejmowała ok 8 lat od diagnozy PBL.

W badaniu Martínez-Trillos 2018 brało udział 890 pacjentów z Hiszpanii ze zdiagnozowaną PBL lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL, ang *small lymphocytic lymphoma*). Analizie w zakresie czasu do rozpoczęcia leczenia poddano 566 pacjentów z PBL. Obserwacja pacjentów trwała od 1999 r. do 2014 r. Krzywa TTFT zaprezentowana w opisywanym badaniu obejmuje okres ok. 16 lat od momentu diagnozy PBL.

Ostatnim odnalezionym badaniem, w którym analizowano czas do rozpoczęcia leczenia, jest badanie Nørgaard 2018. Duńskie badanie objęło grupę 273 pacjentów z PBL, którzy zostali poddani obserwacji od maja 2007 roku do grudnia 2014 roku. Krzywe TTFT obejmowały okres do ok. 6 i 8 lat od momentu postawienia diagnozy PBL.

[REDACTED]

Odnaleziono jedną publikację, która pozwoliła określić [REDACTED] – Leblond 2018 [20].

Badanie Leblond 2018 obejmowało dorosłych pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, którzy w ramach przeprowadzonego badania otrzymywali dożylnie OBI w dawce 1000 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Badanie miało miejsce w 31 krajach i trwało w okresie od października 2013 r. do marca 2016 r. W opisywaniu badania populację podzielono w zależności od liczby punktów wg skali CIRS.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

A.2.2.4 DANE NFZ

W ramach przeszukania danych NFZ, w analizach weryfikacyjnych dla IBR [16, 17] odnaleziono informacje o liczbie pacjentów z rozpoznaniem PBL w Polsce w latach 2012-2021 oraz o liczbie pacjentów (Tabela 90), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia) w latach 2012 – 2015 (Tabela 91).

Tabela 90.
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C91.1 – dane NFZ

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów ^a ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C91.1	12 656	13 581	15 711	16 668	17 945	18 666	19 764	20 772	19 996	20 464

a) niepowtarzające się numery PESEL

Tabela 91.
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia) w latach 2012 – 2015 – dane NFZ

	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego	3 251	3 258	3 382	3 342

Powyższe dane wykorzystano do oszacowania liczebności populacji w sposób opisany w rozdz. 2.5.

W analizie nie wykorzystano danych ze statystyk NFZ dot. liczby pacjentów leczonych VEN, IBR i OBI, gdyż dotyczą one jedynie części populacji docelowej – brak jest danych o liczbie pacjentów leczonych lekami spoza programów lekowych. Ponadto w ostatnich latach kilkakrotnie wprowadzane były zamiany w zapisach programów lekowych dla PBL, co uniemożliwia przeprowadzenie prognozy w oparciu o dane historyczne z tych programów. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w 2021 r. oraz I poł. 2022 r. pochodzące ze Statystyk NFZ oraz sprawozdania z działalności NFZ za II kw. 2022 r.

Tabela 92.
Liczba pacjentów w programach lekowych w latach 2021- 2022 – dane NFZ

Parametr	VEN	IBR	OBI	Źródło
Liczba pacjentów leczonych w 2021 r.	644	711	361	Statystyki NFZ [48]
Liczba pacjentów leczonych w I poł. 2022 r.	910	620	333	Sprawozdanie z działalności NFZ za II kw. 2022 r. [49]

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

[REDACTED]

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

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

