

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET



ZANUBRUTYNIB (BRUKINSA®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO CHŁONIAKA STREFY BRZEŻNEJ

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 12.03.2024

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] opracowanie aplikacji obliczeniowej, analiza danych, opracowanie tekstu analizy

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:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE.....	8
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	11
1.1. Cel analizy.....	11
1.2. Stan aktualny.....	11
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej.....	21
1.4. Założenia analizy.....	21
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	24
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy.....	24
2.2. Forma analizy.....	24
2.3. Perspektywa analizy.....	25
2.4. Horyzont czasowy	25
2.5. Populacja docelowa.....	25
2.6. Rozpowszechnienie.....	43
2.7. Charakterystyka pacjentów.....	48
2.8. Dawkowanie leków.....	48
2.9. Względna intensywność dawki.....	53
2.10. Koszty.....	53
2.11. Obliczenia.....	55
2.12. Analiza wrażliwości.....	56
3. WYNIKI ANALIZY	58
3.1. Populacja docelowa.....	58
3.2. Scenariusz istniejący.....	59
3.3. Scenariusz nowy	59
3.4. Wydatki inkrementalne	60
3.5. Podsumowanie.....	61
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	62
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	62
4.2. Aspekty etyczne i społeczne.....	62
5. PODSUMOWANIE.....	64
6. WNIOSKI	65

7. OGRANICZENIA	66
8. DYSKUSJA	67
9. BIBLIOGRAFIA	69
10. SPIS ELEMENTÓW.....	71
10.1. Spis tabel.....	71
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	74
ANEKS A.	76
A.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS	76
A.2. Analiza wrażliwości.....	79
A.3. Rozkład kohorty.....	84

Indeks skrótów

ACA	Akalabrutynib (<i>Acalabrutinib</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BEND	Bendamustyna
BEND + M	Schemat bendamustyną + metyloprednizolon
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLB	Chlorambucyl
COP	Schemat cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
CP	Schemat cyklofosfamid + prednizon
EMZL	Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>Extranodal Marginal Zone Lymphoma</i>)
FCR	Schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FL	Chłoniak grudkowy (<i>Follicular Lymphoma</i>)
FLU	Fludarabina
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>)
GDP + RTX + G-CSF	Schemat gemcytabina + deksametazon + cisplatyna + rytuksymab + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HMRN	<i>Haematological Malignancy Research Network</i>
IBR	Ibrutynib
IVE + RTX	Schemat epirubicyna + mesna + etopozyd + ifosfamid + rytuksymab

MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (<i>Marginal Zone Lymphoma</i>)
NHLR	Krajowego Rejestru Histopatologicznego Chłoniaków (<i>National Histopathological Lymphoma Register</i>)
NMZL	Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>Nodal Marginal Zone Lymphoma</i>)
NRLN	Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (<i>National Register of Lymphatic Neoplasms</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
R-CHOP	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
R-COP	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
R-CP	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid + prednizon
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>)
RTX + BEND	Schemat rytuksymab + bendamustyna
RTX + C	Schemat rytuksymab + cyklofosfamid
RTX + CLB	Schemat rytuksymab + chlorambucyl
RTX + LEN	Schemat rytuksymab + lenalidomid
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (<i>Splenic Marginal Zone Lymphoma</i>)
SoC	Standard postępowania (<i>Standard of Care</i>)
VCD	Schemat bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon
VD	Schemat bortezomib + deksametazon

VEN + RTX Schemat wenetoklaksu + rytuksymab

WM Makroglobulinemia Waldenströma
(*Waldenström's Macroglobulinemia*)

ZAN Zanubrutynib

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anty-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2025 roku. W analizie założono, że ZAN będzie finansowany w ramach programu lekowego.

Komparatorem w analizie jest standard postępowania (SoC, ang. *standard of care*), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem lub cyklofosfamidem lub lenalidomidem lub schemat R-CHOP lub R-COP) lub ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o odnalezione dane literaturowe dotyczące pacjentów z MZL. W przypadku braku polskich danych posłużyły informacje odnalezionymi w opublikowanej literaturze zagranicznej. Oszacowana liczebność populacji docelowej została poddana walidacji w ramach konsultacji eksperckich [1].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej rozpoczęto od wyznaczenia rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z kodami rozpoznania C83 oraz C85 (dane KRN [2]). W kolejnym kroku do każdego ogólnego rozpoznania ICD-10 zastosowano odsetek pacjentów z danym podtypem MZL spośród wszystkich pacjentów rozpoznawanych w ramach tego kodu ICD-10 (dane z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 [3]). Następnie pacjentów z MZL podzielono na dwie grupy: jedną otrzymującą leczenie natychmiast po postawieniu diagnozy oraz drugą kierowaną na obserwację, która otrzyma leczenie w późniejszym terminie.

W kolejnych krokach obliczeniowych wyznaczono:

liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których leczenie ZAN może być zastosowane w II linii, uwzględniając:

- odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anty CD-20 w I linii leczenia,
- odsetek pacjentów (spośród tych, którzy rozpoczęli leczenie I linii), u których zastosowane zostanie leczenie II linii,
- odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2,

liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których leczenie ZAN może być zastosowane w III linii, uwzględniając:

- liczbę pacjentów, u których przeciwciało CD-20 nie zostało zastosowane w I linii,

- odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie II linii,
- odsetek pacjentów, u których w II linii zastosowane zostanie przeciwciało anti-CD20,
- odsetek pacjentów, u których zastosowana zostanie III linia leczenia,
- odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2,

analogicznie jak powyżej w kolejnym kroku obliczeniowym wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których leczenie ZAN może być zastosowane w IV linii. Ze względu na otrzymane niewielkie liczby pacjentów w tym kroku obliczeniowym (1 pacjent na rok), odstąpiono od kontynuacji obliczeń dla kolejnych linii leczenia.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono jako sumę subpopulacji wyszczególnionych powyżej.

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 scenariuszu nowym założono, że ZAN będzie finansowany w populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego. Udziały schematów terapeutycznych w ramach SoC oraz rozpowszechnienie ZAN w analizie podstawowej określono w oparciu o dane z przeprowadzonego badania ankietowego oraz dyskusję, która miała miejsce w czasie spotkania Rady Doradczej [1].

W celu określenia przepływu pacjentów między stanami zdrowia uwzględniono dane z modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii (w czasie aktywnego leczenia, po przerwaniu aktywnego leczenia przed progresją choroby oraz po progresji choroby), koszty opieki terminalnej i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

[REDACTED]

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

Wyniki

Populacja

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[Redacted text]

Scenariusz nowy

[Redacted text]

[Redacted text]

Wydatki inkrementalne

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioski końcowe

[Redacted text]

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 MZL. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z MZL i dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych na MZL. Ponadto stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, których skala znajduje odzwierciedlenie w przewidywanych przez ekspertów wysokich udziałach ZAN w przypadku objęcia go refundacją.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (analiza problemu decyzyjnego (APD), rozdz. 4.3).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, interwencji ocenianej i technologii opcjonalnych przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [4].

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

[Redacted content]

Tabela 1.
Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – stan aktualny

Stosowane leki / schematy	Podtyp MZL			
	SMZL	NMZL	EMZL	Średnia ^a
██████████	██	██	██	██
██████████	████	████	████	████
██████████	████	████	████	████
██████████	██	██	██	██
██████████	████	████	████	████
██████████	██	██	██	██
██████████	████	████	████	████
██████████	██	██	██	██
██████████	████	████	████	████
██████████	██	██	██	██
██████████	████	████	████	████

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2024 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2025–2026.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi █████ osób.

Tabela 2.
Liczebność populacji docelowej w 2024 roku

Parametr	Wartość
Liczebność populacji docelowej	████

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 2024 roku. Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku

Parametr	Wartość
Aktualne wydatki płatnika w populacji docelowej	

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Preparat Brukinsa® jest finansowany ze środków publicznych:

- od 1 lipca 2023 r. w ramach programu lekowego B.146 „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)” oraz
- od 1 stycznia 2024 r. w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” [5, 6].

Na dzień zakończenia analiz nie opublikowano informacji dotyczących liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem leku Brukinsa® w ramach wymienionych programów lekowych.

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 makroglobulinemią Waldenströma (WM), chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oraz z chłoniakiem grudkowym (FL) we wskazaniach szczegółowo określonych w ChPL [7].

Tabela 4.
Wskazania do stosowania produktu leczniczego Brukinsa® zgodnie z ChPL

Populacja	Wskazanie
Makroglobulinemia Waldenströma (WM)	Produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii 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.
Chłoniak strefy brzeżnej (MZL)	Produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20.
Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)	Produkt leczniczy Brukinsa w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Populacja	Wskazanie
Chłoniak grudkowy (FL)	Produkt leczniczy Brukinsa w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe.

POPULACJA PACJENTÓW Z MAKROGLOBULINEMIĄ WALDENSTRÖMA

Oszacowanie populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN oparto o dane NFZ [8, 9], dane z raportu *First UK Waldenström's Macroglobulinaemia Registry Report (WMUK 2018)* [10] oraz dane z analizy wpływu na budżet dla leku Brukinsa we wskazaniu WM (BIA Brukinsa 2022) [11].

W analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją leku Brukinsa® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)” (AWA 115/2022) [8] zaprezentowano dane odnośnie liczby dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym dla kodu ICD-10: C88.0 odpowiadającemu analizowanej jednostce chorobowej (Tabela 5).

Tabela 5.

Liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym dla kodu ICD-10: C88.0 – dane z AWA 115/2022

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym dla kodu ICD-10: C88.0	764	772	780	833

Dodatkowo na portalu *Otwarte dane* (kategoria *Zdrowie*) [9] odnaleziono informacje odnośnie liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego ICD-10: C88.0 (Tabela 6).

Tabela 6.

Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z kodem rozpoznania ICD-10: C88.0 – dane z portalu *Otwarte dane*

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania ICD-10: C88.0	533	590	634	701	701	713	765	849

Dla lat 2018–2021 wartości między powyższymi źródłami danych różnią się, przy czym dane NFZ prezentowane w AWA 115/2022 wskazują na wyższe liczby pacjentów w porównaniu do danych z portalu *Otwarte dane*. Jednocześnie na stronie *Otwarte dane* dostępne są dane dla dłuższego horyzontu czasowego. W związku z tym przyjęto następującą metodykę:

- na podstawie obu źródeł danych dla lat 2018–2021 wyznaczono współczynniki określające proporcje wartości z AWA 115/2022 do wartości ze strony *Otwarte dane* (Tabela 7),

- na podstawie wyznaczonych wartości dla lat 2018–2021 obliczono średni współczynnik korygujący (jako średnią arytmetyczną z otrzymanych współczynników dla kolejnych lat) (Tabela 8),
- obliczony współczynnik korygujący zastosowano do danych ze strony *Otwarte dane* dla lat 2015–2017 oraz 2022 (Tabela 9),
- na podstawie danych z AWA 115/2022 uzupełnionych o skorygowane dane z portalu *Otwarte dane* przeprowadzono prognozę liniową liczby pacjentów z rozpoznaniem WM na lata 2023–2024 (Tabela 10).

Tabela 7.
Współczynnik określający zależność między liczbą pacjentów z WM z danych AWA 115/2022 i danych z portalu *Otwarte dane* dla lat 2018–2021

Parametr	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów z WM wg AWA 115/2022 (A)	764	772	780	833
Liczba pacjentów z WM wg portalu <i>Otwarte dane</i> (B)	701	701	713	765
Współczynnik korygujący (A/B)	1,09	1,10	1,09	1,09

Tabela 8.
Średni współczynnik korygujący określający zależność między liczbą pacjentów z WM z danych AWA 115/2022 i danych z portalu *Otwarte dane*

Parametr	Wartość
Współczynnik korygujący	1,09

Tabela 9.
Skorygowane dane z portalu *Otwarte dane* odnośnie liczby pacjentów z WM

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z WM wg portalu <i>Otwarte dane</i>	533	590	634	nd.	nd.	nd.	nd.	849
Współczynnik korygujący	1,09							
Liczba pacjentów z WM po korekcie	583	645	693	nd.	nd.	nd.	nd.	928

Tabela 10.
Liczba pacjentów z WM w Polsce

Parametr	Dane NFZ po korekcie								Prognoza	
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów z WM w Polsce	583	645	693	764	772	780	833	928	944	987

Nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia. Czynnikiem decydującym o ewentualnym leczeniu jest obecność objawów choroby. Odsetek pacjentów z chorobą objawową określono na podstawie raportu WMUK 2018 [10], w którym prezentowano dane z brytyjskiego rejestru pacjentów z WM (obejmującego łącznie 579 pacjentów, również tych, u których nie są spełnione wszystkie kryteria

pozwalające na postawienie diagnozy WM). Z danych prezentowanych w raporcie wynika, że spośród 436 z diagnozą WM u 226 choroba ma postać objawową, co daje odsetek na poziomie 51,80%. Zatem w Polsce może być około 511 pacjentów z objawową WM kwalifikującą się do ewentualnego leczenia (Tabela 11).

Tabela 11.
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia w Polsce

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z WM	987
Odsetek pacjentów z chorobą objawową	51,80%
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia	511

W kolejnym kroku pacjentów z postacią objawową choroby podzielono na dwie subpopulacje: pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia oraz pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii. Odsetek pacjentów (28,67%, n/N = 166/579) po co najmniej jednej linii leczenia przyjęto na podstawie odsetka pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia zgodnie z danymi z raportu WMUK 2018. Na podstawie powyższych danych liczebność subpopulacji wynosi 147 pacjentów (Tabela 12).

Tabela 12.
Liczebność pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z WM	511
Odsetek pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia	28,67%
Liczba pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia	147

W celu wyznaczenia liczebności populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii, na liczbę pacjentów z WM nałożono, przyjęty na podstawie analizy BIA Brukinsa 2022 [11], odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii, tj. 5% (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczebność pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z WM w I linii leczenia	511
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii	5,00%
Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii	26

W tabeli poniżej zaprezentowano całkowitą liczebność populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN (Tabela 14).

Tabela 14.
Liczebność populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia	147
Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii	26
Liczba pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN	172

POPULACJA PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM STREFY BRZEŻNEJ

Liczebności populacji obejmującej dorosłych pacjentów z MZL oszacowano analogicznie, jak liczebność populacji docelowej właściwej dla niniejszego opracowania (rozdz. 2.5). Liczba dorosłych pacjentów z MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 wynosi [REDACTED] pacjentów (2024 r.). Szczegóły oszacowania przedstawiono w rozdz. 2.5.

Tabela 15.
Liczebność populacji pacjentów z MZL kwalifikujących się do leczenia ZAN

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z MZL kwalifikujących się do leczenia ZAN	[REDACTED]

POPULACJA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

Oszacowanie wielkości populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których możliwe jest zastosowanie ZAN, zostało przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®)” [12]. W niniejszym opracowaniu uwzględniono oszacowanie bez zawężenia populacji do zapisów programu lekowego. Otrzymałą wielkość analizowanej populacji (dla 2024 r.) zaprezentowano poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczebność populacji pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia ZAN

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia ZAN	[REDACTED]

POPULACJA PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM GRUDKOWYM

Oszacowanie liczby pacjentów z chłoniakiem grudkowym kwalifikujących się do leczenia ZAN (dorosłych pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym FL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie ogólnoustrojowe) rozpoczęto od wyznaczenia rocznej liczby nowych zachorowań na FL (kod rozpoznania ICD-10: C82). Następnie w oszacowaniu uwzględniono: odsetek

pacjentów, którzy po postawieniu diagnozy są wyłącznie obserwowani oraz odsetek pacjentów otrzymujących trzecią linię leczenia wśród pacjentów, którzy otrzymali drugą linię leczenia. Dodatkowo, w oparciu o dane z odnalezionych badań wśród pacjentów z FL, w oszacowaniach uwzględniono czas do rozpoczęcia kolejnych linii terapii. W obliczeniach nie wyszczególniono odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie w drugiej linii, gdyż parametr ten jest uwzględniony w ramach krzywej określającej czas do rozpoczęcia drugiej linii terapii.

W analizie weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10: C82)” (AWA 88/2018) [13] zaprezentowano dane odnośnie liczby nowych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym dla kodu ICD-10: C82 (Tabela 17).

Tabela 17.
Liczba nowych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym dla kodu ICD-10: C82 – dane z AWA 88/2018

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem głównym dla kodu ICD-10: C82	2 337	2 251	2 071	2 162	1 953	1 825

Dodatkowo na portalu *Otwarte dane* (kategoria *Zdrowie*) [9] odnaleziono informacje odnośnie liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego ICD-10: C82 po raz pierwszy (Tabela 18).

Tabela 18.
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z kodem rozpoznania ICD-10: C82 po raz pierwszy – dane z portalu *Otwarte dane*

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania ICD-10: C82 po raz pierwszy	2 159	1 950	1 820	1 720	1 772	1 614	1 571	1 595

Wartości między dostępnymi źródłami są spójne (maksymalna różnica o 5 pacjentów, co stanowi mniej niż 1% prezentowanych liczb). W obliczeniach dokonano kompilacji dostępnych danych: dla lat 2012–2017 wykorzystano dane NFZ z AWA 88/2018, natomiast dla lat 2018–2022 dane NFZ z portalu *Otwarte dane*. Na podstawie tak dobranej wartości przeprowadzono prognozę liniową na lata 2023–2024 (Tabela 19).

Tabela 19.
Liczba nowych zachorowań na FL w Polsce

Parametry	Dane NFZ – AWA 88/2018					Dane NFZ – <i>Otwarte dane</i>					Prognoza		
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba nowych zachorowań w roku na FL w Polsce	2 337	2 251	2 071	2 162	1 953	1 825	1 720	1 772	1 614	1 571	1 595	1 417	1 336

W niniejszym opracowaniu uwzględniono odsetek pacjentów, którzy po postawieniu diagnozy są wyłącznie obserwowani (17,25%) oraz odsetek pacjentów otrzymujących trzecią linię leczenia (65,43%). Wartości wymienionych wyżej parametrów oszacowano na podstawie odnalezionej literatury (Tabela 20, Tabela 21).

Tabela 20.

Odsetek pacjentów z FL, którzy po postawieniu diagnozy zostali skierowani na obserwację (brak aktywnego leczenia bezpośrednio po postawieniu diagnozy)

Badanie	n	N	Odsetek
Patmore 2015 [14]	296	741	39,95%
Batlevi 2020 [15]	471	1 088	43,29%
Wenzhen 2021 [16]	bd.	13 034	13,00%
Casulo 2015 [17]	560 ^a	2 652	21,11%
Średnia ważona			17,25%

bd. – brak danych, n – liczba pacjentów skierowanych na obserwację po postawieniu diagnozy, N – liczba pacjentów z diagnozą FL,
a) wartość oszacowana na podstawie informacji zawartych w publikacji: 19% w grupie w wieku 18-40 lat (N=164), 19% w grupie w wieku 41-60 lat (N=1091), 23% w grupie w wieku >60 lat (N=1397)

Tabela 21.

Odsetek pacjentów z FL otrzymujących trzecią linię leczenia wśród pacjentów, którzy rozpoczęli drugą linię leczenia

Badanie	n	N	Odsetek
Batlevi 2020 [15]	299	457	65,43%
Średnia			65,43%

n – liczba pacjentów rozpoczynających 3. linię leczenia, N – liczba pacjentów rozpoczynających 2. linię leczenia

Czas do rozpoczęcia leczenia w przypadku pacjentów skierowanych na obserwację po postawieniu diagnozy FL określono na podstawie danych z badania Khurana 2021 [18], czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia (po zakończeniu pierwszej linii) na podstawie badania Bachy 2019 [19] oraz czas do rozpoczęcia trzeciej linii leczenia na podstawie badania Ghione 2022 (po zakończeniu drugiej linii leczenia) [20]. W obliczeniach w przypadku czasu do rozpoczęcia leczenia w drugiej linii nie uwzględniono dodatkowego przesunięcia w czasie wynikającego z czasu trwania pierwszej linii leczenia. Analogicznie w przypadku czasu do rozpoczęcia trzeciej linii leczenia nie uwzględniono przesunięcia wynikającego z czasu trwania drugiej linii terapii. W badaniu Ghione 2022 analizie poddano wyłącznie pacjentów na co najmniej trzeciej linii terapii, a dane odnośnie czasu trwania poprzedniej linii leczenia nie były raportowane. W badaniu Bachy 2019 również nie odnaleziono czasu trwania terapii w I linii. Brak uwzględnienia dodatkowego przesunięcia w czasie wynikającego z czasu trwania leczenia w danej linii terapii może nieznacznie zawyżać oszacowaną liczebność populacji pacjentów z FL. Wartości wykorzystane w obliczeniach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Czas do rozpoczęcia leczenia / rozpoczęcia kolejnej linii leczenia wśród pacjentów z FL uwzględniony w obliczeniach

Czas od diagnozy / od zakończenia poprzedniej linii leczenia [lata]	Odsetek pacjentów:		
	Rozpoczynających leczenie po początkowej obserwacji	Rozpoczynających 2. linię leczenia	Rozpoczynających 3. linię leczenia
0	9,30%	9,33%	38,62%
1	15,47%	9,54%	23,70%
2	5,93%	8,76%	14,55%
3	5,81%	5,43%	8,93%
4	4,65%	5,25%	5,48%
5	2,67%	3,11%	3,37%
6	1,74%	3,11%	2,07%
7	2,42%	2,33%	1,27%
8	0,00%	2,32%	0,78%
9	0,00%	2,91%	0,48%
10	0,00%	2,73%	0,29%
11	0,00%	2,73%	0,18%

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowanie liczebności populacji pacjentów z FL kwalifikujących się do leczenia ZAN na podstawie wyżej wyszczególnionych danych (2024 r.) (Tabela 23).

Tabela 23.
Liczebność populacji pacjentów z FL kwalifikujących się do leczenia ZAN

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów	Sposób wyznaczenia / źródło
Liczba nowych pacjentów z kodem rozpoznania ICD-10: C82 (A)	-	1 336	Tabela 19
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie (B)	-		B1 + B2 z uwzględnieniem czasu do rozpoczęcia leczenia (Tabela 22)
Pacjenci rozpoczynający leczenie bezpośrednio po zdiagnozowaniu (B1)	82,75% (=1-17,25%) (e)	1 106	A x e
Pacjenci objęci obserwacją po zdiagnozowaniu (B2)	17,25% (f)	231	A x f
Pacjenci rozpoczynający drugą linię leczenia (C)	-	862	B z uwzględnieniem czasu do rozpoczęcia leczenia w 2. linii (Tabela 22)
Pacjenci rozpoczynający trzecią linię leczenia (D)	65,43% (g)	562	C x g z uwzględnieniem czasu do rozpoczęcia terapii w 3. linii
Liczba pacjentów z FL kwalifikujących się do leczenia ZAN	-	562	D

PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej podsumowano oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których ZAN może zostać zastosowany (Tabela 24).

Tabela 24.
Liczebność populacji obejmujące wszystkich pacjentów, u których ZAN może być zastosowany – 2024 r.

Populacja	Liczba pacjentów
Populacja pacjentów z WM	172
Populacja pacjentów z MZL	■
Populacja pacjentów z PBL	■
Populacja pacjentów z FL	562
Razem	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zanubrutynib jest finansowany w Polsce w ramach programów lekowych:

- B.146 „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”
- B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

w grupie limitowej **1166.2 Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib** [5, 6].

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku 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:

1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
2. podobnej skuteczności.” [21].

Zgodnie z treścią przytoczonej powyżej regulacji w przypadku poszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku kwalifikował się on będzie do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową. W związku z tym założono, że zanubrutynib w analizowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1166.2 Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – zanubrutynib. Ze względu na fakt, iż nazwa grupy limitowej, do której należy zanubrutynib, nie określa szczegółowego wskazania, wprowadzenie refundacji tego leku w analizowanym wskazaniu nie niesie ze sobą konieczności wprowadzenia innych zmian w obrębie obecnie istniejących grup limitowych.

1.4. Założenia analizy

Poniżej przedstawiono najważniejsze założenia niniejszej analizy. Szczegóły dotyczące przyjętych założeń oraz oszacowanych parametrów zostały zawarte w poszczególnych rozdziałach związanych z danym zagadnieniem.

- Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym równym 2 lata.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie odnalezionych danych literaturowych oraz informacji uzyskanych w ramach konsultacji klinicznych.
- Komparator uwzględniony w niniejszej analizie został zdefiniowany zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [4].
- Udziały opcji leczniczych w scenariuszu istniejącym oraz nowym przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych zajmujących się m.in. leczeniem pacjentów z MZL.
- Koszt preparatu Brukinsa® określono na podstawie informacji otrzymanych od Zamawiającego.
- Pozostałe koszty przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną. Szczegółową metodykę szacowania kosztów przedstawiono w analizie ekonomicznej [22].

W poniższej tabeli (Tabela 25) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 25.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencja
Dane populacyjne	Liczba nowych zachorowań na MZL w ciągu roku	Krajowy Rejestr Nowotworów, Szumera-Ciećkiewicz 2014	[2, 3]
	Odsetek pacjentów otrzymujących aktywne leczenie bezpośrednio po postawieniu diagnozy	Defranesco 2017	[23]
	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia	Yang 2022, Defranesco 2017, Conconi 2015	[23–25]
	Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie II linii	Konsultacje kliniczne	[1]
	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia	Yang 2022	[24]
	Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie III linii	Kuruvilla 2023, Yang 2022	[24, 26]
	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia	Yang 2022	[24]
	Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie IV linii	Założenie	-
	Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0–2	Założenie	-
	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	Kuruvilla 2023/Założenie	[26]
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Opinia ekspertów	[1]
	Scenariusz nowy	Opinia ekspertów	[1]
Zużycie zasobów	Dawkowanie	Analiza ekonomiczna	[22]

	Parametr	Źródło	Referencja
	Względna intensywność dawki	Analiza ekonomiczna	[22]
Koszty	Koszt ZAN	Dane od Zamawiającego	-
	Pozostałe koszty	Analiza ekonomiczna	[22]

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Brukinsa® jako dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MZL.
2. Na podstawie dostępnych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od 1 stycznia 2025 r.
3. Na podstawie badania ankietowego oszacowano rozpowszechnienie preparatu Brukinsa® oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej.
5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej:
 - a. dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania preparatu Brukinsa® w analizowanej populacji ze środków publicznych.
 - b. dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Brukinsa® w analizowanej populacji ze środków publicznych.
6. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem istniejącym a scenariuszem nowym. 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 (A, B, ...). 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, umożliwiającego obliczenie

prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 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 [27], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Brukinsa® oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej dla substancji czynnych uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia za leki przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia.

2.4. Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Brukinsa® będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2025 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [28] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [21], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [4] populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) spełniający następujące kryteria kwalifikacji:

- potwierdzone rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej, niezależnie od jego podtypu i lokalizacji,
- wiek 18 lat i powyżej,
- stan sprawności według ECOG 0–2,
- zastosowanie wcześniej co najmniej I linii leczenia systemowego, w tym co najmniej I linii opartej o przeciwciało anti-CD20,

- nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie,
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego,
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń,
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących, stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego,
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii,
- brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku,
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią,
- zgoda pacjenta/-ki na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o odnalezione dane literaturowe dotyczące pacjentów z MZL. W przypadku braku polskich danych posłużyto się informacjami odnalezionymi w opublikowanej literaturze zagranicznej. Oszacowana liczebność populacji docelowej została poddana walidacji w ramach konsultacji eksperckich [1].

Oszacowanie liczebności populacji docelowej rozpoczęto od wyznaczenia rocznej liczby nowo zdiagnozowanych pacjentów z kodami rozpoznania C83 oraz C85 (dane KRN [2]). W kolejnym kroku do każdego ogólnego rozpoznania ICD-10 zastosowano odsetek pacjentów z danym podtypem MZL spośród wszystkich pacjentów rozpoznawanych w ramach tego kodu ICD-10 (dane z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 [3]). Następnie pacjentów z MZL podzielono na dwie grupy: jedną otrzymującą leczenie natychmiast po postawieniu diagnozy oraz drugą kierowaną na obserwację, która otrzyma leczenie w późniejszym terminie.

W kolejnych krokach obliczeniowych wyznaczono:

- liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których leczenie ZAN może być zastosowane w II linii, uwzględniając:
 - odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti CD-20 w I linii leczenia.
 - odsetek pacjentów (spośród tych, którzy rozpoczęli leczenie I linii), u których zastosowane zostanie leczenie II linii,
 - odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2,
- liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których leczenie ZAN może być zastosowane w III linii, uwzględniając:
 - liczbę pacjentów, u których przeciwciało CD-20 nie zostało zastosowane w I linii,
 - odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie II linii,
 - odsetek pacjentów, u których w II linii zastosowane zostanie przeciwciało anti-CD20,
 - odsetek pacjentów, u których zastosowana zostanie III linia leczenia,

- odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2,
- w analogiczny sposób, jak powyżej, w kolejnym kroku obliczeniowym wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej, u których leczenie ZAN może być zastosowane w IV linii. Ze względu na otrzymane niewielkie liczby pacjentów w tym kroku obliczeniowym (1 pacjent na rok), odstąpiono od kontynuacji analogicznych obliczeń dla kolejnych linii leczenia.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono jako sumę subpopulacji wyszczególnionych powyżej. Metodę oszacowania analizowanej populacji docelowej wraz z uzyskanymi wartościami opisano w kolejnych rozdziałach.

2.5.1. Liczba nowych zachorowań na MZL w ciągu roku

W pierwszym kroku, na podstawie danych prezentowanych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów [2] dla lat 2010–2020 określono liczbę nowych rozpoznań w obrębie kodów ICD-10 C83 oraz C85. W obliczeniach wykorzystano dane dla pacjentów w wieku 15 lat i powyżej. Mając na uwadze liczbę nowych zachorowań dla analizowanych kodów ICD-10 uwzględnienie pacjentów w wieku 15–17 lat powoduje niewielkie zawyżenie szacowanej populacji, a w konsekwencji ma nieznaczny wpływ na przeprowadzone oszacowania liczebności populacji docelowej.

Tabela 26.
Liczba nowych zachorowań na MZL w ciągu roku w latach 2010–2020 – kody ICD-10: C83 oraz C85

Rok	ICD-10: C83			ICD-10: C85		
	15–19 lat	> 20 lat	Razem	15–19 lat	> 20 lat	Razem
2010	8	1 600	1 608	6	587	593
2011	13	1 492	1 505	7	686	693
2012	16	1 683	1 699	3	740	743
2013	10	1 594	1 604	12	708	720
2014	12	1 734	1 746	6	833	839
2015	9	1 632	1 641	4	881	885
2016	19	1 456	1 475	3	884	887
2017	13	1 583	1 596	9	874	883
2018	14	1 612	1 626	4	899	903
2019	12	1 564	1 576	6	941	947
2020	17	1 368	1 385	3	851	854

Na podstawie dostępnych danych dokonano prognozy na lata 2021–2026 (Tabela 27). W 2020 r. nastąpił spadek nowych rozpoznań dla uwzględnionych kodów ICD-10. Przyczyną tego zjawiska może być pandemia COVID-19 i związane z nią utrudnienia w dostępie do świadczeń medycznych, w tym świadczeń onkologicznych [29, 30]. Wobec powyższego w obliczeniach nie uwzględniono danych

dla 2020 r. Dla kodu ICD-10 C83 w latach 2010–2019 nie zaobserwowano trendu rosnącego/malejącego w kolejnych latach, dlatego prognozę na lata 2021–2026 przeprowadzono w postaci średniej z lat 2010–2019 (liczba nowych zachorowań na rok wahała się od 1475 do 1746 pacjentów). Dla kodu ICD-10 C85 zaobserwowano trend rosnący w kolejnych latach, dlatego do danych zastosowano prognozę logarytmiczną (pod względem wartości R^2 prognoza logarytmiczna została uznana za lepiej dopasowaną do danych niż prognoza liniowa).

Tabela 27.
Liczba nowych zachorowań na MZL w ciągu roku – prognoza na lata 2021–2026

Rok	ICD-10		Razem
	C83	C85	
2021	1 608	957	2 565
2022	1 608	969	2 577
2023	1 608	981	2 588
2024	1 608	991	2 599
2025	1 608	1 001	2 608
2026	1 608	1 010	2 618

W kolejnym kroku do każdego ogólnego rozpoznania ICD-10 zastosowano odsetek pacjentów z danym podtypem MZL spośród wszystkich pacjentów rozpoznawanych w ramach tego kodu ICD-10. Odpowiednie dane pochodzą z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 [3], w którym zaprezentowano dane z Krajowego Rejestru Histopatologicznego Chłoniaków (NHLR, ang. *National Histopathological Lymphoma Register*) z lat 2007–2012 (dane z 24 ośrodków z Polski). W rejestrze zebrano dane dla 9424 pacjentów

Odsetek pacjentów z poszczególnymi podtypami MZL spośród pacjentów z danym kodem rozpoznania uwzględnione w scenariuszu podstawowym analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Odsetek pacjentów z MZL wśród pacjentów z danym kodem rozpoznania ICD-10, dane z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 – analiza podstawowa

ICD-10	N	SMZL		NMZL		EMZL		Razem	
		n	%	n	%	n	%	n	%
C83	6 369	112	1,8%	127	2,0%	0	0,0%	239	3,8%
C85	688	0	0,0%	0	0,0%	387	56,3%	387	56,3%

W ramach przeprowadzonych prac odnaleziono również badanie Gałązka 2007 [31], w którym zaprezentowano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów Układu Limfatycznego (NRLN, ang.

National Register of Lymphatic Neoplasms) z 2006 r. W rejestrze zabrano dane dla 5192 pacjentów. Dane prezentowane w badaniu Gałązka 2007 odnoszą się do okresu wcześniejszego niż te z badania Szumera-Ciećkiewicz 2014 [3] oraz dotyczą tylko jednego roku (2006). Wobec tego nie zostały uwzględnione w scenariuszu podstawowym, ale uwzględniono je w ramach analizy wrażliwości. Odsetek pacjentów z poszczególnymi podtypami MZL spośród pacjentów z danym kodem rozpoznania otrzymane na podstawie badania Gałązka 2007 i uwzględnione w analizie wrażliwości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.
Odsetek pacjentów z MZL wśród pacjentów z danym kodem rozpoznania ICD-10, dane z publikacji Gałązka 2007 – analiza wrażliwości

ICD-10	N	SMZL		NMZL		EMZL		Razem	
		n	%	n	%	n	%	n	%
C83	2 555	44	1,7%	37	1,4%	0	0%	81	3,2%
C85	234	0	0%	0	0%	151	64,5%	151	64,5%

Oszacowaną na podstawie powyższych danych liczbę nowych zachorowań na MZL w ciągu roku w Polsce uwzględnioną w scenariuszu podstawowym oraz analizie wrażliwości zaprezentowano poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Liczba nowych zachorowań na MZL w Polsce

Rok	Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości (wariant A1)		
	C83	C85	Razem	C83	C85	Razem
2010	60	334	394	51	383	434
2011	56	390	446	48	447	495
2012	64	418	482	54	479	533
2013	60	405	465	51	465	515
2014	66	472	537	55	541	597
2015	62	498	559	52	571	623
2016	55	499	554	47	572	619
2017	60	497	557	51	570	620
2018	61	508	569	52	583	634
2019	59	533	592	50	611	661
2020	52	480	532	44	551	595
2021	60	538	599	51	618	669
2022	60	545	606	51	625	676
2023	60	552	612	51	633	684
2024	60	557	618	51	639	690

Rok	Analiza podstawowa			Analiza wrażliwości (wariant A1)		
	C83	C85	Razem	C83	C85	Razem
2025	60	563	623	51	646	697
2026	60	568	628	51	652	703

2.5.2. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie bezpośrednio po postawieniu diagnozy

Zgodnie z zaleceniami PTOK [32] u pacjentów po rozpoznaniu MZL rozważa się wprowadzenie strategii uważnej obserwacji (*watch and wait*). Ma to odzwierciedlenie w odnalezionych danych literaturowych. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym opartym na danych z rejestru włoskiego (dane z okresu od lipca 2010 r. do lipca 2017 r.) Defranesco 2017 [23] odsetek pacjentów skierowanych na natychmiastowe leczenie systemowe po postawieniu diagnozy wahał się od 46% do 69% w zależności od podtypu MZL (Tabela 31).

Tabela 31.
Odsetek pacjentów z poszczególnymi podtypami MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy – dane z badania Defranesco 2017

Podtyp MZL	n	N	Odsetek
NMZL	30	50	60,00%
SMZL	86	185	46,49%
EMZL	148	216	68,52%
Nieokreślony	60	98	61,22%

Średni odsetek ważony liczbą pacjentów z poszczególnym podtypem MZL z populacji Polski wyniósł 67,08% i został on wykorzystany w scenariuszu podstawowym (Tabela 32).

Tabela 32.
Odsetek pacjentów z MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy – analiza podstawowa

Podtyp MZL	Liczba pacjentów z MZL – dane polskie ^a	Odsetek
NMZL	32	60,00%
SMZL	28	46,49%
EMZL	563	68,52%
Średnia ważona	-	67,08%

a) liczba pacjentów z poszczególnymi podtypami MZL w Polsce – dane dla I roku horyzontu czasowego analizy

W analizie wrażliwości przetestowano najniższy oraz najwyższy odsetek uzyskany na podstawie danych z badania Defranesco 2017 [23] dla poszczególnych podtypów choroby, tj. odpowiednio

wartość dla SMZL na poziomie 46,49% oraz wartość dla EMZL na poziomie 68,52%. Wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy zaprezentowano poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Odsetek pacjentów z MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy – scenariusze analizy

Scenariusz	Odsetek
Analiza podstawowa	67,08%
Analiza wrażliwości I (wariant B1)	46,49%
Analiza wrażliwości II (wariant B2)	68,52%

W badaniu Defrancesco 2017 [23] mediana czasu do rozpoczęcia leczenia wśród pacjentów skierowanych początkowo na obserwację wahała się od 5 do 26 miesięcy w zależności od podtypu MZL. Również w badaniu Conconi 2015 [25] prezentującym wyniki wśród pacjentów z MZL zdiagnozowanych w latach 1995–2012 we Włoszech mediana czasu oczekiwania na leczenie w grupie pacjentów objętych strategią uważnej obserwacji wyniosła 27 miesięcy.

Tabela 34.
Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia wśród pacjentów początkowo skierowanych na obserwację – dane z odnalezionych badań

Typ MZL	Liczba pacjentów w badaniu	Mediana czasu do leczenia (mies.)	Średnia czasu do rozpoczęcia leczenia*
Defrancesco 2017			
NMZL	50	14,2	20,5
SMZL	185	15,5	22,4
EMZL	216	5,1	7,4
Nieokreślony	98	26,2	37,8
Conconi 2015			
MZL	338	27,0	39,0

* Wartość średnia wyznaczona na bazie mediany przy założeniu rozkładu wykładniczego

Mając na uwadze powyższe dane w obliczeniach przyjęto, że czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia u pacjentów objętych strategią *watch and wait* wynosi 2 lata. Założono, że po upływie tego czasu pacjenci poddani obserwacji zostają włączeni do I linii leczenia, a dalsze obliczenia przeprowadzone są dla tej grupy tak, jak dla pacjentów poddawanych leczeniu od razu po postawieniu diagnozy.

2.5.3. Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia

Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia określono w oparciu o dane z trzech odnalezionych badań:

- Yang 2022 [24] – retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych odnośnie nowo zdiagnozowanych pacjentów z MZL w latach 2017–2020,
- Defrancesco 2017 [23] – prospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rejestru włoskiego z okresu od lipca 2010 r. do lipca 2017 r. oraz
- Conconi 2015 [25] – badanie w oparciu o dane z dwóch ośrodków (Instytutu Onkologii w Południowej Szwajcarii oraz Uniwersytetu Wschodniego Piemontu „Amedeo-Avogadro”) wśród pacjentów z MZL zdiagnozowanych i leczonych w latach 1995–2012.

Średnia ważona liczbą pacjentów otrzymujących I linię leczenia w badaniach wyniosła 83,26% (Tabela 35).

Tabela 35.
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia

Badanie	Data badania	n	N	Odsetek
Yang 2022 [24]	2017–2022	b.d.	1 781	84,60%
Defrancesco 2017 [23]	2010–2017	277	324	85,49%
Conconi 2015 [25]	1995–2012	88	143	61,54%
Średnia ważona				83,26%

b.d. – brak danych

Dane z badań Yang 2022 [24] oraz Defrancesco 2017 [23] były spójne, natomiast największą różnicę odnotowano dla badania Conconi 2015 [25], które było najmniej licznym badaniem oraz uwzględniało najstarsze dane, a więc najprawdopodobniej nieaktualne w odniesieniu do udziału pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20. Niemniej jednak zdecydowano się dane wyłącznie z badania Conconi 2015 przetestować w ramach analizy wrażliwości jako scenariusz minimalny. Dodatkowo przetestowano również scenariusz uwzględniający najwyższą wartość z dostępnych danych (85,49%). Zestawienie wartości uwzględnionych w poszczególnych wariantach analizy zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	83,26%
Analiza wrażliwości I (wariant C1)	61,54%
Analiza wrażliwości II (wariant C2)	85,49%

2.5.4. Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie II linii

Odsetek pacjentów (spośród tych, którzy rozpoczęli leczenie w I linii), u których zastosowane zostanie leczenie II linii uzyskany na podstawie odnalezionych danych literaturowych

- Yang 2022 [24] – retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych odnośnie nowo zdiagnozowanych pacjentów z MZL w latach 2017–2020,
- Knauf 2021 [33] – prospektywne badanie dotyczące leczenia oraz przeżycia pacjentów z MZL leczonych w Niemczech w latach 2009–2016.

Średnia ważona w oparciu o dane z odnalezionych badań wyniosła 27,91% (Tabela 37).

Tabela 37.
Odsetek pacjentów otrzymujących II linię leczenia – dane z odnalezionych badań

Badanie	n	n	Odsetek
Yang 2022 [24]	518	1 781	29,08%
Knauf 2021 [33]	28	175	16,00%
Średnia ważona			27,91%

Odsetek określony w oparciu o dane literaturowe przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 38.
Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie II linii – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	██████
Analiza wrażliwości (wariant D1)	27,91%

2.5.5. Odsetek pacjentów, u których w II linii zastosowane zostanie przeciwciało anti-CD20

Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia określono w oparciu o dane z badania Yang 2022 i wyniósł on 84,00% (Tabela 39).

Tabela 39.
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia

Badanie	Odsetek
Yang 2022 [24]	84,00%

Ze względu na brak danych, które mogły posłużyć do walidacji odsetka uzyskanego na podstawie badania Yang 2022 [24], w analizie wrażliwości zdecydowano się przetestować wartości wahające się o ± 10 punktów procentowych od wartości uwzględnionej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 40).

Tabela 40.
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	84,00%
Analiza wrażliwości I (wariant E1)	74,00%
Analiza wrażliwości II (wariant E2)	94,00%

2.5.6. Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie III linii

Odsetek pacjentów (spośród tych, którzy rozpoczęli leczenie w II linii), u których zastosowane zostanie leczenie III linii określono jako średnią z dwóch odnalezionych badań: Kuruvilla 2023 [26] (badanie uwzględniające dane dla pacjentów z MZL zdiagnozowanych w latach 2005–2012 leczonych w I linii schematem opartym na rytuksymabie z nawrotem choroby do końca 2018 r.) oraz Yang 2022 [24] i wyniósł on 39,92% (Tabela 41).

Tabela 41.
Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie III linii

Badanie	n	N	Odsetek
Kuruvilla 2023 [26]	68	b.d.	33,70%
Yang 2022 [24]	239	518	46,14%
Średnia ważona			39,92%

b.d. – brak danych

W ramach analizy wrażliwości jako wariant minimalny oraz maksymalny przetestowano wartość odpowiednio tylko z badania Kuruvilla 2023 [26] oraz tylko z publikacji Yang 2022 [24]. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 42).

Tabela 42.

Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie III linii – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	39,92%
Analiza wrażliwości I (wariant F1)	33,70%
Analiza wrażliwości II (wariant F2)	46,14%

2.5.7. Odsetek pacjentów, u których w III linii zastosowane zostanie przeciwciało anti-CD20

Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia określono w oparciu o dane z badania Yang 2022 i wyniósł on 86,20% (Tabela 43).

Tabela 43.

Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia

Badanie	Odsetek
Yang 2022 [24]	86,20%

Ze względu na brak danych, które mogły posłużyć do walidacji odsetka uzyskanego na podstawie badania Yang 2022 [24] w analizie wrażliwości zdecydowano się przetestować wartości wahające się o ± 10 punktów procentowych od wartości uwzględnionej w scenariuszu podstawowym. Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w poszczególnych scenariuszach analizy (Tabela 44).

Tabela 44.

Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	86,20%
Analiza wrażliwości I (wariant G1)	76,20%
Analiza wrażliwości II (wariant G2)	96,20%

2.5.8. Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie IV linii

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów, którzy otrzymają leczenie w ramach IV linii terapii. W związku z tym w obliczeniach odsetek ten przyjęto na poziomie 100%. Warto podkreślić, że ze względu na niewielką liczbę pacjentów otrzymujących III linię leczenia (por. Tabela 50) założenie to ma niewielki wpływ na wyniki niniejszej analizy. Niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się przetestować wartość przyjętą dla odsetka pacjentów otrzymujących

III linię leczenia (jako średnią z dwóch odnalezionych badań: Kuruvilla 2023 oraz Yang 2022, patrz Tabela 41). Poniżej zestawiono wartości wykorzystane w poszczególnych wariantach analizy (Tabela 44).

Tabela 45.
Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie IV linii – wartości uwzględnione w analizie

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	100,00%
Analiza wrażliwości I (wariant H1)	39,92%

2.5.9. Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2

Niezależnie od linii leczenia nie odnaleziono danych pozwalających na określenie odsetka pacjentów, w stanie sprawności ECOG 0-2. W związku z tym w obliczeniach odsetek ten (dla dowolnej linii leczenia) przyjęto na poziomie 100%, ewentualnie zawyżając liczebność populacji docelowej.

Tabela 46.
Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2 – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2 – pacjenci rozpoczynający II linię leczenia	100,00%
Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2 – pacjenci rozpoczynający III linię leczenia	100,00%
Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2 – pacjenci rozpoczynający IV linię leczenia	100,00%

2.5.10. Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia

Leczenie MZL należy rozpocząć w przypadku wystąpienia objawów choroby, a wskazania do leczenia nawrotu lub progresji choroby są takie same, jak w przypadku leczenia pierwszej linii [32]. Czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia odnaleziono w publikacji Kuruvilla 2023 [26]. Według danych z badania Kuruvilla 2023 [26] leczenie w kolejnej linii terapii w ciągu 3 lat od zakończenia leczenia w I linii rozpocznie około 30% pacjentów (dane sczytane z wykresu). Wartość ta jest spójna z danymi zaprezentowanymi w badaniu Yang 2022 [24] (por. Tabela 37).

Niemniej jednak w obliczeniach wykorzystano czas od zakończenia I linii do rozpoczęcia II linii terapii prezentowany w omawianej publikacji (dane sczytane z wykresu) przy założeniu, że po 3 latach od zakończenia I linii leczenia terapię w kolejnej linii rozpocznie [redacted]). Rozkład pacjentów rozpoczynających leczenie w II linii leczenia po roku, dwóch latach oraz trzech latach od zakończenia I linii terapii zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 47).

Tabela 47.

Rozkład pacjentów rozpoczynających terapię w II linii w kolejnych latach po zakończeniu leczenia w I linii – dane z badania Kuruvilla 2023

Parametr	Czas od zakończenia pierwszej linii terapii		
	Rok	Dwa lata	Trzy lata
Udział pacjentów rozpoczynających II linię leczenia w kolejnych latach	52,76%	21,39%	26,12%

Średni czas trwania leczenia w I linii terapii w badaniu Kuruvilla 2023 [26] wyniósł 13,4 miesiąca. Wobec tego, w obliczeniach przyjęto, że po roku od rozpoczęcia I linii terapii żaden pacjent nie rozpocznie terapii w kolejnej linii, a docelowy odsetek pacjentów leczonych w II linii zostanie osiągnięty po czterech latach od rozpoczęcia leczenia w I linii (Tabela 48).

Tabela 48.

Rozkład pacjentów rozpoczynających terapię w II linii w kolejnych latach od chwili rozpoczęcia I linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Czas od rozpoczęcia pierwszej linii terapii			
	Rok	Dwa lata	Trzy lata	Cztery lata
Udział pacjentów rozpoczynających II linię leczenia w kolejnych latach	0,00%	52,76%	21,39%	26,12%

Zgodnie z badaniem Kuruvilla 2023 [26] średni czas trwania leczenia w drugiej linii terapii oraz czas między drugą i kolejną linią leczenia wynosi odpowiednio 6,4 oraz 11,2 miesiąca. W publikacji nie zaprezentowano informacji o takiej samej szczegółowości, jak w przypadku czasu do rozpoczęcia II linii leczenia, dlatego w oparciu o powyższe wartości przyjęto, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie w III linii otrzymają leczenie po roku od rozpoczęcia leczenia w II linii.

Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie czasu leczenia między trzecią, a IV linią terapii. Wobec tego założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający terapię w IV linii otrzymają leczenie w tym samym roku, co leczenie w III linii.

2.5.11. Podsumowanie

Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi ■■■ pacjentów i ■■■ pacjentów odpowiednio w I oraz II roku horyzontu czasowego niniejszej analizy. Otrzymała wielkość populacji docelowej została zaakceptowana przez Ekspertów w ramach spotkania Rady Doradczej. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w scenariuszu podstawowym oraz wariantach minimalnym i maksymalnym przy uwzględnieniu przyjętych założeń zaprezentowano poniżej (Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51, Tabela 52). Liczebności populacji uwzględnione w ramach pozostałych rozważanych wariantów dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 49.
Podział pacjentów ze względu na postępowanie po diagnozie

Leczenie	Odsetek	I rok	II rok
Analiza podstawowa			
Natychmiast po diagnozie	██████	██	██
Pacjenci pierwotnie poddani obserwacji	██████	██	██
Razem	██████	██	██
Wariant minimalny (scenariusz D1)			
Natychmiast po diagnozie	██████	██	██
Pacjenci pierwotnie poddani obserwacji	██████	██	██
Razem	██████	██	██
Wariant maksymalny (scenariusz A1)			
Natychmiast po diagnozie	██████	██	██
Pacjenci pierwotnie poddani obserwacji	██████	██	██
Razem	██████	██	██

Tabela 50.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Populacja	Parametr	Odsetek	I rok		II rok	
			Populacja I	Populacja II	Populacja I	Populacja II
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	Liczba pacjentów skierowanych na leczenie/obserwację po postawieniu diagnozy	Tabela 49	■	■	■	■
	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku	I	■	■	■	■
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	■	■	■	■	■
	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w II linii (A)	I	■	■	■	■
	Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w II linii	Liczba pacjentów skierowanych na leczenie/obserwację po postawieniu diagnozy	Tabela 49	■	■	■
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku		I	■	■	■	■
Liczba pacjentów nieleczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii		■	■	■	■	
Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia		■	■	■	■	
Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w II linii		■	■	■	■	
Liczba pacjentów otrzymujących III linię leczenia		■	■	■	■	
Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2		■	■	■	■	
Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w III linii (B)	I	■	■	■	■	
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w III linii	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	I	■	■	■	■
	Liczba pacjentów nieleczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w II linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących III linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w III linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących IV linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	

Populacja	Parametr	Odsetek	I rok		II rok	
			Populacja I	Populacja II	Populacja I	Populacja II
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w IV linii (C)	I	■	■	■	■
	Liczebność populacji docelowej (A+B+C)	I	■	■	■	■
	Liczebność populacji docelowej (populacja I + populacja II)	I	■	■	■	■

Populacja I - pacjenci skierowani na leczenie bezpośrednio po postawieniu diagnozy
 Populacja II - pacjenci skierowani na obserwację bezpośrednio po postawieniu diagnozy

Tabela 51.
 Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny (wariant D1)

Populacja	Parametr	Odsetek	I rok		II rok	
			Populacja I	Populacja II	Populacja I	Populacja II
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	Liczba pacjentów skierowanych na leczenie/obserwację po postawieniu diagnozy	Tabela 49	■	■	■	■
	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku	I	■	■	■	■
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	■	■	■	■	■
	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w II linii (A)	I	■	■	■	■
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w II linii	Liczba pacjentów skierowanych na leczenie/obserwację po postawieniu diagnozy	Tabela 49	■	■	■	■
	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku	I	■	■	■	■
	Liczba pacjentów nieleczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	■	■	■	■	■
	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w II linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących III linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w III linii (B)	I	■	■	■	■	

Populacja	Parametr	Odsetek	I rok		II rok	
			Populacja I	Populacja II	Populacja I	Populacja II
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w III linii	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	I	■	■	■	■
	Liczba pacjentów nieleczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w II linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących III linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w III linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących IV linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w IV linii (C)	I	■	■	■	■
Liczebność populacji docelowej (A+B+C)	I	■	■	■	■	
Liczebność populacji docelowej (populacja I + populacja II)	I	■	■	■	■	

Populacja I - pacjenci skierowani na leczenie bezpośrednio po postawieniu diagnozy
 Populacja II - pacjenci skierowani na obserwację bezpośrednio po postawieniu diagnozy

Tabela 52.
Liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny (wariant A1)

Populacja	Parametr	Odsetek	I rok		II rok	
			Populacja I	Populacja II	Populacja I	Populacja II
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	Liczba pacjentów skierowanych na leczenie/obserwację po postawieniu diagnozy	Tabela 49	■	■	■	■
	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku	I	■	■	■	■
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w I linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w II linii (A)	I	■	■	■	■

Populacja	Parametr	Odsetek	I rok		II rok	
			Populacja I	Populacja II	Populacja I	Populacja II
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w II linii	Liczba pacjentów skierowanych na leczenie/obserwację po postawieniu diagnozy	Tabela 49	■	■	■	■
	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów nieleczonych z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w I linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w II linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących III linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w III linii (B)	■	■	■	■	
Pacjenci otrzymujący leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w III linii	Liczba pacjentów otrzymujących II linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów nieleczonych z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w II linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących III linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów leczonych z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w III linii	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów otrzymujących IV linię leczenia	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2	■	■	■	■	
	Liczba pacjentów, u których leczenie ZAN może być zastosowane w IV linii (C)	■	■	■	■	
Liczebność populacji docelowej (A+B+C)		■	■	■	■	
Liczebność populacji docelowej (populacja I + populacja II)		■	■	■	■	

Populacja I - pacjenci skierowani na leczenie bezpośrednio po postawieniu diagnozy
 Populacja II - pacjenci skierowani na obserwację bezpośrednio po postawieniu diagnozy

2.6. Rozpowszechnienie

Zgodnie z APD komparatorem w analizie jest standard postępowania (SoC, ang. *standard of care*), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem lub cyklofosfamidem lub lenalidomidem lub schemat R-CHOP lub R-COP) lub ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii.

2.6.1. Rozkład terapii w ramach SoC

Udziały schematów terapeutycznych w ramach SoC w analizie podstawowej określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie leczenia MZL. Szczegółowe wyniki badania dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy. W tabeli poniżej zaprezentowano wartości uwzględnione w scenariuszu istniejącym oraz nowym w wariancie podstawowym (Tabela 53).

Tabela 53.
Rozkład terapii stosowanych w ramach SoC w populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego – analiza podstawowa

Stosowane leki / schematy	Podtyp MZL			Średnia ważona ^a
	SMZL	NMZL	EMZL	
Scenariusz istniejący				
Chemioterapia i/lub immunoterapia	RTX	████	████	████
	RTX + BEND	████	████	████
	RTX + CLB	████	████	████
	RTX + C	████	████	████
	RTX + LEN	████	████	████
	R-CHOP	████	████	████
	R-COP	████	████	████
Terapie celowane	IBR	████	████	████
	ACA	████	████	████
Razem	████	████	████	████
Scenariusz nowy				
Chemioterapia i/lub immunoterapia	RTX	████	████	████
	RTX + BEND	████	████	████
	RTX + CLB	████	████	████
	RTX + C	████	████	████
	RTX + LEN	████	████	████
R-CHOP	████	████	████	████

Tabela 55.
Docelowe rozpowszechnienie ZAN w populacji docelowej – scenariusz nowy, warianty analizy

Scenariusz	Podtyp MZL			Średnia ważona ^a
	SMZL	NMZL	EMZL	
Analiza podstawowa	████	████	████	████
Wariant J1	████	████	████	████
Wariant J2	████	████	████	████

a) średnia ważona liczbą pacjentów z poszczególnym typem MZL w Polsce – dane dla I roku horyzontu czasowego analizy (patrz Tabela 32)

Docelowe rozpowszechnienie przyjęte w poszczególnych wariantach analizy przyjęto dla II roku horyzontu czasowego analizy. Dla I roku w scenariuszu podstawowym przyjęto rozpowszechnienie ZAN na poziomie █████ - ze względu na brak skutecznego leczenia finansowanego w powszechnej refundacji założono szybkie przejmowanie rynku przez ZAN w analizowanej populacji docelowej. W analizach wrażliwości wartości dla I roku wyznaczono tak, aby zachować proporcję pomiędzy udziałami w roku I oraz II ze scenariusza podstawowego.

Udziały SoC w scenariuszu nowym w wariantach podstawowych analizy przyjęto zgodnie z wynikami badania ankietowego, natomiast w przeprowadzonych analizach wrażliwości założono, że ZAN przejmuje udziały proporcjonalnie od każdego z uwzględnionych schematów.

PODSUMOWANIE

Podsumowanie udziałów uwzględnionych w scenariuszu istniejącym oraz nowym w poszczególnych wariantach analizy zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 56, Tabela 57). Obliczenia odnośnie udziałów opcji terapeutycznych w scenariuszu nowym analizy dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik do niniejszej analizy.

Tabela 56.
Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – scenariusz istniejący, scenariusze analizy

Stosowane leki / schematy	Analiza podstawowa		Wariant I1		Wariant I2	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
ZAN	████	████	████	████	████	████
RTX	████	████	████	████	████	████
RTX + BEND	████	████	████	████	████	████
RTX + CLB	████	████	████	████	████	████
RTX + C	████	████	████	████	████	████
RTX + LEN	████	████	████	████	████	████
R-CHOP	████	████	████	████	████	████
R-COP	████	████	████	████	████	████
CLB	████	████	████	████	████	████
FCR	████	████	████	████	████	████

Stosowane leki / schematy	Analiza podstawowa		Wariant I1		Wariant I2	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
BEND	■	■	■	■	■	■
COP	■	■	■	■	■	■
FLU	■	■	■	■	■	■
GDP + RTX + G-CSF (filgrastym)	■	■	■	■	■	■
IVE + RTX	■	■	■	■	■	■
VEN + RTX	■	■	■	■	■	■
BEND + M	■	■	■	■	■	■
CP	■	■	■	■	■	■
VCD	■	■	■	■	■	■
VD	■	■	■	■	■	■
IBR	■	■	■	■	■	■
ACA	■	■	■	■	■	■

Tabela 57.
 Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – scenariusz nowy, warianty analizy

Stosowane leki / schematy	Analiza podstawowa		Wariant I1		Wariant I2		Wariant J1		Wariant J2	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
ZAN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RTX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RTX + BEND	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RTX + CLB	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RTX + C	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RTX + LEN	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
R-CHOP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
R-COP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CLB	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FCR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BEND	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
COP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FLU	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GDP + RTX + G-CSF (filgrastym)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IVE + RTX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
VEN + RTX	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BEND + M	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CP	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Stosowane leki / schematy	Analiza podstawowa		Wariant I1		Wariant I2		Wariant J1		Wariant J2	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
VCD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
VD	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IBR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ACA	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

2.7. Charakterystyka pacjentów

W ramach niniejszej analizy w celu określenia wielkości dawek leków uwzględniono średnią powierzchnię ciała oraz średnią masę ciała pacjentów. Wartości dla obu parametrów (wraz z testowanymi analizami wrażliwości) zaczerpnięto z analizy ekonomicznej (Tabela 58).

Tabela 58.
Parametry określające charakterystykę pacjentów – scenariusze analizy

Parametr	Scenariusz	Wartość
Powierzchnia ciała [m ²]	Analiza podstawowa	■
	Analiza wrażliwości I (wariant K1)	■
	Analiza wrażliwości I (wariant K2)	■
Masa ciała [kg]	Analiza podstawowa	75,52
	Analiza wrażliwości I (wariant L1)	67,97
	Analiza wrażliwości I (wariant L2)	83,07

2.8. Dawkowanie leków

Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [22], w której dawkowanie ZAN, RTX, IBR oraz ACA określono na podstawie danych z odpowiednich badań klinicznych, natomiast dawkowanie pozostałych schematów uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie informacji odnalezionych na stronach ośrodków onkologicznych: The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust [34], University Hospital Southampton NHS Foundation Trust [35] oraz Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance [36].

Dawka ZAN określona w badaniach klinicznych oraz w proponowanym programie lekowym odpowiada dawkowaniu przedstawionemu w ChPL.

Tabela 59.
Dawkowanie schematów uwzględnionych w analizie

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli leczenia	Droga podania
ZAN	ZAN	Wszystkie	320 mg	28	1–28	28	nd.	Doustnie
RTX + BEND	Bendamustyna	1-6	90 mg/m ²	2	1-2	28	5,65	Dożylnie
	RTX	1-6	375 mg/m ²	1	1	28	5,65	Dożylnie
RTX + CLB	RTX	1	100 mg	1	1	28	1,00	Dożylnie
	RTX	1	325 mg/m ²	1	2	28	1,00	Dożylnie
	Chlorambucyl	1	10 mg/m ²	7	1-7	28	1,00	Doustnie
	RTX	2-6	500 mg/m ²	1	1	28	4,65	Dożylnie
	Chlorambucyl	2-6	10 mg/m ²	7	1-7	28	4,65	Doustnie
	Chlorambucyl	7-12	10 mg/m ²	7	1-7	28	4,56	Doustnie
	Chlorambucyl	1	10 mg/m ²	7	1-7	28	4,56	Doustnie
RTX + C	Cyklofosfamid	1-6	750 mg/m ²	1	1	21	5,73	Dożylnie
	RTX	1-6	375 mg/m ²	1	1	21	5,73	Dożylnie
RTX + LEN	RTX	1	375 mg/m ²	4	1, 8, 15, 22	28	1,00	Dożylnie
	RTX	2-5	375 mg/m ²	1	1	28	3,77	Dożylnie
	Lenalidomid	1-12	20 mg	21	1-21	28	10,34	Doustnie
R-CHOP	RTX	1-8	375 mg/m ²	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Doksorubicyna	1-8	50 mg/m ²	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m ² (maksymalnie 2 mg)	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m ²	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Prednizon	1-8	50 mg/m ² (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	7,47	Doustnie
	Prednizon	1-8	50 mg/m ² (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	7,47	Doustnie

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli leczenia	Droga podania
R-COP	RTX	1-8	375 mg/m ²	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m ²	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m ² (maksymalnie 2 mg)	1	1	21	7,47	Dożylnie
	Prednizon	1-8	60 mg/m ² (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	7,47	Doustnie
CLB	Chlorambucyl	1-6	10 mg	14	1-14	28	5,49	Doustnie
RTX	RTX	1	375 mg/m ²	4	1, 8, 15, 22	28	1,00	Dożylnie
	RTX	2-5	375 mg/m ²	1	1	56	3,25	Dożylnie
FCR	Fludarabina	1-6	24 mg/m ²	5	1-5	28	5,65	Doustnie
	Cyklofosfamid	1-6	150 mg/m ²	5	1-5	28	5,65	Doustnie
	RTX	1-6	375 mg/m ²	1	1	28	5,65	Dożylnie
BEND	Bendamustyna	1-6	120 mg/m ²	2	1-2	21	5,60	Dożylnie
COP	Cyklofosfamid	1-8	750 mg/m ²	1	1	21	7,24	Dożylnie
	Winkrystyna	1-8	1,40 mg/m ² (maksymalnie 2 mg)	1	1	21	7,24	Dożylnie
	Prednizon	1-8	60 mg/m ² (maksymalnie 100 mg)	5	1-5	21	7,24	Doustnie
FLU	Fludarabina	1-6	24 mg/m ²	5	1-5	28	5,49	Doustnie

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli leczenia	Droga podania
GDP + RTX + G-CSF	Gemcytabina	1-6	1000 mg/m ²	2	1., 8.	21	5,73	Dożylnie
	Deksametazon	1-6	40 mg	4	1-4	21	5,73	Doustnie
	Cisplatyna	1-6	75 mg/m ²	1	1	21	5,73	Dożylnie
	RTX	1-6	375 mg/m ²	1	1	21	5,73	Dożylnie
	G-CSF (filgrastym)	1-6	0,005 mg/kg	7	9-15	21	5,73	Podskórnice
IVE + RTX	RTX	1-4	375 mg/m ²	1	1	21	3,90	Dożylnie
	Epirubicyna	1-4	50 mg/m ²	1	2	21	3,90	Dożylnie
	Mesna	1-4	1 800 mg/m ²	1	2	21	3,90	Dożylnie
	Etopozyd	1-4	200 mg/m ²	3	2-4	21	3,90	Dożylnie
	Ifosfamid	1-4	3 000 mg/m ²	3	2-4	21	3,90	Dożylnie
	Mesna	1-4	3 000 mg/m ²	3	2-4	21	3,90	Dożylnie
	Mesna	1-4	5 400 mg/m ²	1	5	21	3,90	Dożylnie
VEN + RTX	Wenetoklaks	1	20 mg	7	1-7	7	1,00	Doustnie
	Wenetoklaks	2	50 mg	7	1-7	7	1,00	Doustnie
	Wenetoklaks	3	100 mg	7	1-7	7	1,00	Doustnie
	Wenetoklaks	4	200 mg	7	1-7	7	1,00	Doustnie
	Wenetoklaks	5-109	400 mg	7	1-7	7	73,61	Doustnie
	RTX	2-7	375 mg/m ²	1	1	28	5,49	Dożylnie
BEND + M	Bendamustyna	1-6	90 mg/m ²	2	1-2	21	5,60	Dożylnie
	Metylprednizolon	1-6	40 mg/m ²	5	1-5	21	5,60	Doustnie
CP	Cyklofosfamid	1-6	750 mg/m ²	1	1	21	5,60	Dożylnie
	Prednizon	1-6	40 mg/m ²	5	1-5	21	5,60	Doustnie

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka / podanie	Podania / cykl	Dni podania	Długość cyklu [dni]	Średnia liczba cykli leczenia	Droga podania
VCD	Bortezomib	1-8	1,30 mg/m ²	4	1., 4., 8., 11	21	7,24	Podskórnice
	Cyklofosfamid	1-8	500 mg	3	1., 8., 15	21	7,24	Doustnie
	Deksametazon	1-8	20 mg	8	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12	21	7,24	Doustnie
VD	Bortezomib	1-8	1,30 mg/m ²	4	1., 4., 8., 11	21	7,24	Podskórnice
	Deksametazon	1-8	20 mg	8	1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12	21	7,24	Doustnie
IBR	IBR	Wszystkie (maksymalnie 3 lata)	560 mg	28	1–28	28	nd.	Doustnie
ACA	ACA	Wszystkie	100 mg	56	1–28	28	nd.	Doustnie

G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*), nd. – nie dotyczy

2.10.2. Pozostałe koszty

Pozostałe koszty zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [22]. W tabeli poniżej zestawiono koszty wykorzystywane w przeprowadzonych obliczeniach (Tabela 62).

Tabela 62.
Koszty uwzględnione w analizie

	Kategoria	Koszt	
	RTX	3,49 zł	
	Bendamustyna	1,36 zł	
	Bortezomib	25,61 zł	
	Chlorambucyl	1,58 zł	
	Cyklofosfamid – proszek do sporządzania roztworu do infuzji	0,06 zł	
	Cyklofosfamid - drażetki	0,03 zł	
	Lenalidomid	0,39 zł	
	Doksorubicyna	0,61 zł	
	Winkrystyna	25,26 zł	
	Fludarabina	8,16 zł	
	Gemcytabina	0,05 zł	
Koszty leków – za 1 mg	Cisplatyna	0,48 zł	
	Ifosfamid	0,11 zł	
	Etopozyd	0,15 zł	
	Epirubicyna	1,60 zł	
	Mesna	0,02 zł	
	Filgrastym	114,20 zł	
	Prednizon	0,13 zł	
	Metyloprednizolon	0,38 zł	
	Deksametazon	0,82 zł	
	Ibrutynib	0,74 zł	
	Akalabrutynib	1,67 zł	
	Wenetoklaks	0,00 zł	
	Koszty podania leków doustnych – koszt na cykl	Analiza podstawowa	0,00 zł
		Analiza wrażliwości (wariant N1)	54,39 zł / 91,02 zł ^a
Podanie leków dożylnych/podskórnych – koszt 1 świadczenia	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dni 1-3)	1 125,04 zł	
	hospitalizacja hematologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (dzień 4 i kolejne)	1 004,88 zł	
	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	639,40 zł	

	Kategoria	Koszt
Monitorowanie leczenia ZAN – koszt na cykl	Analiza podstawowa	376,87 zł
	Analiza wrażliwości I (wariant P1)	225,98 zł
	Analiza wrażliwości II (scenariusz P2)	600,95 zł
Monitorowanie poza programem lekowym – schematy inne niż ZAN – koszt na cykl		203,96 zł
Monitorowanie pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia – koszt na cykl	Analiza podstawowa	203,96 zł
	Analiza wrażliwości (wariant R1)	34,25 zł
Monitorowanie po progresji choroby – koszt na cykl		203,96 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych – koszt jednorazowy	ZAN	2 999,30 zł
	IBR	1 583,74 zł
	ACA	2 252,25 zł
	Chemioterapia i/lub immunoterapia	0,00 zł
Opieka terminalna – koszt jednorazowy		12 619,23 zł

a) ZAN / leki dostępne poza programem lekowym

2.11. Obliczenia

W ramach analizy wpływu na budżet dla kolejnych lat analizy koszty jednostkowe zaprezentowane w rozdziale 2.10 skompilowano z danymi dotyczącymi liczebności populacji docelowej (rozd. 2.5) i prognozowanych udziałów rozważanych opcji terapeutycznych (rozd. 2.6).

W tym celu oszacowaną wielkość populacji docelowej podzielono zgodnie z prognozowanymi udziałami opcji terapeutycznych na pacjentów leczonych z zastosowaniem ZAN oraz pozostałymi schematami uwzględnionymi w analizie. W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z populacji docelowej są włączani do obliczeń równomiernie w kolejnych miesiącach (występowanie niepowodzenia uprzednich linii leczenia jest procesem ciągłym).

W ramach modelu ekonomicznego porównanie ZAN przeprowadzono z: SoC (standardem postępowania wśród pacjentów z MZL), RTX, IBR oraz ACA. Powodem takiego postępowania jest ograniczona dostępność dowodów naukowych dla terapii opartych na RTX innych niż monoterapia RTX. W związku z tym, w niniejszej analizie efektywność terapii innych niż RTX, IBR oraz ACA jest jednakowa dla wszystkich rozważanych schematów (uwzględniono skuteczność terapii określanej w ramach analizy ekonomicznej jako SoC).

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej [22] koszty leczenia dla ZAN naliczono zgodnie z krzywą czasu do przerwania leczenia, natomiast koszty leczenia dla RTX, IBR oraz ACA ze względu na brak danych innych danych zgodnie z krzywą czasu przeżycia bez progresji choroby. Koszty leków i podania leków dla pozostałych terapii naliczono pacjentom w oparciu o średni czas leczenia

jednorazowo na początku leczenia (rozdz. 2.7). W niniejszej analizie, za analizą ekonomiczną nie naliczono kosztu leczenia w kolejnej linii terapii.

W związku z faktem, iż dane kosztowe zostały zaczerpnięte z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [22] w ramach niniejszej analizy scenariusze kosztowe testowane w ramach analizy ekonomicznej zostały również uwzględnione w ramach analizy BIA.

2.12. 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:
 - wariant A: odsetek pacjentów z MZL wśród pacjentów z danym kodem rozpoznania ICD-10,
 - wariant B: odsetek pacjentów z MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy
 - wariant C: odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia,
 - wariant D: odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie II linii,
 - wariant E: odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia,
 - wariant F: odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie III linii,
 - wariant G: odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia,
 - wariant H: odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie IV linii
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant I: rozkład terapii stosowanych w ramach SoC,
 - wariant J: rozpowszechnienie ZAN w scenariuszu nowym,
- pozostałe parametry:
 - wariant K: średnia powierzchnia ciała pacjentów,
 - wariant L: średnia masa ciała pacjentów,
 - wariant M: względna intensywność dawkowania ZAN,
 - wariant N: koszt podania leków doustnych,
 - wariant P: koszt monitorowania leczenia ZAN,
 - wariant R: koszt monitorowania pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości we wszystkich wariantach 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 (rozdz. A.2).

3.5. Podsumowanie

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

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Brukinsa® jest terapią finansowaną ze środków publicznych od 1 lipca 2023 r. we wskazaniu WM oraz od 1 stycznia 2024 r. we wskazaniu PBL.

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

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 ZAN w populacji docelowej niniejszej analizy ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię MZL. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie MZL będą w stanie prowadzić również terapię preparatem Brukinsa®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu ZAN 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 MZL.

Tabela 69.

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

POPULACJA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SCENARIUSZ NOWY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WYDATKI INKREMENTALNE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Wnioski



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 MZL. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z MZL i dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych na MZL. Ponadto stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, których skala znajduje odzwierciedlenie w przewidywanych przez ekspertów wysokich udziałach ZAN w przypadku objęcia go refundacją.

7. Ograniczenia

- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich). Niemniej jednak zasadność przeprowadzonych na podstawie zidentyfikowanych danych oszacowań została poddana ocenie i potwierdzona przez czołowych polskich ekspertów klinicznych podczas posiedzenia Rady Doradczej dla ZAN, a niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.
- Udziały opcji terapeutycznych w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Przeprowadzono analizy wrażliwości dla tego parametru.
- Prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie kosztów i innych parametrów zaczerpniętych z analizy ekonomicznej oraz modelowania przebiegu choroby przyjętego w analizie ekonomicznej, zatem część ograniczeń analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

8. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, ang. *marginal zone lymphoma*), spełniających poniższe kryteria:

- potwierdzone rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej, niezależnie od jego podtypu i lokalizacji;
- wiek 18 lat i powyżej;
- stan sprawności według ECOG 0-2;
- zastosowanie wcześniej co najmniej I linii leczenia systemowego, w tym co najmniej I linii opartej o przeciwciała anti-CD20;
- nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie
- brak przeciwwskazań do stosowania zanubrutynibu, które wynikają z ChPL i pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego zdefiniowane w APD.

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o odnalezione dane literaturowe dotyczące pacjentów z MZL. W przypadku braku polskich danych posłużyliśmy się informacjami odnalezionymi w opublikowanej literaturze zagranicznej. Oszacowana liczebność populacji docelowej została poddana walidacji w ramach konsultacji eksperckich [1]. W ramach przeprowadzonych prac odnaleziono dokument *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku* [37] (biuletyn KRN i Narodowego Instytutu Onkologii, publikacja opracowana ze środków finansowych Ministra Zdrowia), w którym liczbę nowych zachorowań na chłoniaki strefy brzeżnej z komórek B (MALT) w roku 2021 oszacowano na 252 zachorowania. Tymczasem, w niniejszej analizie oszacowana liczba nowych zachorowań na podstawie danych KRN oraz odnalezionej literatury dla roku 2021 wyniosła 599 zachorowań. W raporcie *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku* [37] nie zaprezentowano metodyki określenia liczby pacjentów z MALT na podstawie danych KRN, które obejmują poszczególne kody ICD-10 bez wyróżnienia poszczególnych jednostek chorobowych w obrębie danych kodów ICD-10, dlatego zidentyfikowanie przyczyn rozbieżności między niniejszą analizą a odnalezionym raportem nie było możliwe. Należy podkreślić, że przyjęcie wyższej niż szacowanej w raporcie *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku* [37] zapadalności na chłoniaki strefy brzeżnej jest podejściem konserwatywnym potencjalnie zawyżającym liczebność populacji docelowej, a w związku z tym również prognozowane wydatki inkrementalne na leczenie pacjentów z MZL.

Udziały schematów terapeutycznych w ramach SoC oraz rozpowszechnienie ZAN w analizie podstawowej określono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie leczenia MZL. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] W analizie wrażliwości przetestowano wartości skrajne z uzyskanych odpowiedzi.

Podobnie jak w analizie ekonomicznej [22] koszty leczenia dla ZAN naliczono zgodnie z krzywą czasu do przerwania leczenia, natomiast koszty leczenia dla RTX, IBR oraz ACA ze względu na brak danych innych danych zgodnie z krzywą czasu przeżycia bez progresji choroby. Koszty leków i podania leków dla pozostałych terapii naliczono pacjentom w oparciu o średni czas leczenia jednorazowo na początku leczenia.

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

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 MZL. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z MZL i dostosowania ścieżki kolejnych linii leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych na MZL. Ponadto stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów, których skala znajduje odzwierciedlenie w przewidywanych przez ekspertów wysokich udziałach ZAN w przypadku objęcia go refundacją.

18. Arushi Khurana, Mwangi R, Ansell SM, Habermann TM, Cerhan JR, Strouse C, Link BK, Wang Y, King RL, Macon WR, Villasboas JC, Witzig TE, Maurer MJ, Nowakowski GS. (2021) Patterns of therapy initiation during the first decade for patients with follicular lymphoma who were observed at diagnosis in the rituximab era. *Blood Cancer J.* 11(7):133.
19. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lecomnier F, Martin A, Casasnovas O, Pedersen LM, Dorvaux V, Simpson D, i in. (2019) Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *JCO* 37(31):2815–2824.
20. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M, Kanters S, Deighton K, Hatswell A, Ma L, Limbrick-Oldfield EH, Snider JT, Wade SW, Riberio MT, Radford J, i in. (2022) Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *haematol* 108(3):822–832.
21. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000826/U/D20230826Lj.pdf>.
22. ██████████ (2024) Analiza ekonomiczna. Zanubrutynib (Brukinsa®) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej.
23. Defranesco I, Marcheselli L, Rattotti S, Cesaretti M, Frigeni M, Sciarra R, Cavallo F, Tedeschi A, Cabras MG, Merli M, Ferrari A, Re F, Spina M, Cencini E, Annibali O, i in. (2017) Real Life Data on Clinical Aspects and Treatment of Marginal Zone Lymphoma: An Analysis from the NF10 Project, an International, Prospective, Observational Study of the Fondazione Italiana Linfomi.
24. Yang K, Liu T, Tang B, Shah B. (2022) P1158: REAL-WORLD TREATMENT PATTERNS AND ECONOMIC BURDEN OF PATIENTS WITH MARGINAL ZONE LYMPHOMA. *HemaSphere* 6:1045–1046.
25. Conconi A, Franceschetti S, Aprile von Hohenstaufen K, Margiotta-Casaluci G, Stathis A, Moccia AA, Bertoni F, Ramponi A, Mazzucchelli L, Cavalli F, Gaidano G, Zucca E. (2015) Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Annals of Oncology* 26(11):2329–2335.
26. Kuruvilla J, Ewara EM, Elia-Pacitti J, Ng R, Eberg M, Kukaswadia A, Sharma A. (2023) Estimating the Burden of Illness of Relapsed Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma in Ontario, Canada. *Current Oncology* 30(5):4663–4676.
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
28. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
29. (2020) Onkologia w czasach COVID-19. Jak pandemia zmieniła dostępność do opieki onkologicznej? ONKOLOGIA 2025 Dostęp: <http://onkologia2025.pl/wp-content/uploads/2021/09/Onkologia-w-czasach-COVID-19-raport.pdf>.
30. Chmielowiec B, Raczek M, Chmielewski J, Puścion M, Florek-Łuszczki M. (2022) Accessibility to healthcare services in Poland at the initial stage of SARS-CoV-2 pandemic – patient perspective. *Med Og Nauk Zdr.* 28(3):208–216.
31. Gałazka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. (2007) Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. *Pol J Pathol* 58(3):199–206.
32. Kalinka E. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Chłoniaki strefy brzeżnej. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chloniaki_strefy_brzeznej_200520.pdf.
33. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, Maintz C, Sandner R, Zahn M, Schnell R, Tech S, Kaiser-Osterhues A, Houet L, Marschner N, the TLN-Group (Tumour Registry Lymphatic Neoplasms). (2021) Rare lymphomas in routine practice – Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Hematological Oncology* 39(3):313–325.
34. The Clatterbridge Cancer Centre NHS Foundation Trust. Guidance for Lymphoma. Dostęp: <https://www.clatterbridgecc.nhs.uk/professionals/guidance/haematology/lymphoma>.
35. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. Chemotherapy protocols. Dostęp: <https://www.uhs.nhs.uk/health-professionals/chemotherapy-protocols>.
36. Somerset, Wiltshire, Avon and Gloucestershire Cancer Alliance . Guidance and protocols. Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/protocols/>.
37. Didkowska J, Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_km-2023-book-2024-01-22.pdf.

10. Spis elementów

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – stan aktualny	12
Tabela 2.	Liczebność populacji docelowej w 2024 roku	12
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w 2024 roku	13
Tabela 4.	Wskazania do stosowania produktu leczniczego Brukinsa® zgodnie z ChPL.....	13
Tabela 5.	Liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym dla kodu ICD-10: C88.0 – dane z AWA 115/2022	14
Tabela 6.	Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z kodem rozpoznania ICD-10: C88.0 – dane z portalu <i>Otwarte dane</i>	14
Tabela 7.	Współczynnik określający zależność między liczbą pacjentów z WM z danych AWA 115/2022 i danych z portalu <i>Otwarte dane</i> dla lat 2018–2021	15
Tabela 8.	Średni współczynnik korygujący określający zależność między liczbą pacjentów z WM z danych AWA 115/2022 i danych z portalu <i>Otwarte dane</i>	15
Tabela 9.	Skorygowane dane z portalu <i>Otwarte dane</i> odnośnie liczby pacjentów z WM	15
Tabela 10.	Liczba pacjentów z WM w Polsce	15
Tabela 11.	Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia w Polsce	16
Tabela 12.	Liczebność pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia.....	16
Tabela 13.	Liczebność pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii.....	16
Tabela 14.	Liczebność populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN.....	17
Tabela 15.	Liczebność populacji pacjentów z MZL kwalifikujących się do leczenia ZAN.....	17
Tabela 16.	Liczebność populacji pacjentów z PBL kwalifikujących się do leczenia ZAN	17
Tabela 17.	Liczba nowych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym dla kodu ICD-10: C82 – dane z AWA 88/2018	18
Tabela 18.	Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z kodem rozpoznania ICD-10: C82 po raz pierwszy – dane z portalu <i>Otwarte dane</i>	18
Tabela 19.	Liczba nowych zachorowań na FL w Polsce	18
Tabela 20.	Odsetek pacjentów z FL, którzy po postawieniu diagnozy zostali skierowani na obserwację (brak aktywnego leczenia bezpośrednio po postawieniu diagnozy).....	19
Tabela 21.	Odsetek pacjentów z FL otrzymujących trzecią linię leczenia wśród pacjentów, którzy rozpoczęli drugą linię leczenia	19
Tabela 22.	Czas do rozpoczęcia leczenia / rozpoczęcia kolejnej linii leczenia wśród pacjentów z FL uwzględniony w obliczeniach	20
Tabela 23.	Liczebność populacji pacjentów z FL kwalifikujących się do leczenia ZAN.....	20
Tabela 24.	Liczebność populacji obejmujące wszystkich pacjentów, u których ZAN może być zastosowany – 2024 r.	21
Tabela 25.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	22
Tabela 26.	Liczba nowych zachorowań na MZL w ciągu roku w latach 2010–2020 – kody ICD-10: C83 oraz C85.....	27
Tabela 27.	Liczba nowych zachorowań na MZL w ciągu roku – prognoza na lata 2021–2026	28
Tabela 28.	Odsetek pacjentów z MZL wśród pacjentów z danym kodem rozpoznania ICD-10, dane z publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 – analiza podstawowa	28

Tabela 29.	Odsetek pacjentów z MZL wśród pacjentów z danym kodem rozpoznania ICD-10, dane z publikacji Gałązka 2007 – analiza wrażliwości	29
Tabela 30.	Liczba nowych zachorowań na MZL w Polsce	29
Tabela 31.	Odsetek pacjentów z poszczególnymi podtypami MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy – dane z badania Defrancesco 2017	30
Tabela 32.	Odsetek pacjentów z MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy – analiza podstawowa.....	30
Tabela 33.	Odsetek pacjentów z MZL skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy – scenariusze analizy.....	31
Tabela 34.	Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia wśród pacjentów początkowo skierowanych na obserwację – dane z odnalezionych badań	31
Tabela 35.	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia.....	32
Tabela 36.	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie	32
Tabela 37.	Odsetek pacjentów otrzymujących II linię leczenia – dane z odnalezionych badań	33
Tabela 38.	Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie II linii – wartości uwzględnione w analizie	33
Tabela 39.	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia.....	34
Tabela 40.	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie	34
Tabela 41.	Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie III linii	34
Tabela 42.	Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie III linii – wartości uwzględnione w analizie	35
Tabela 43.	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia.....	35
Tabela 44.	Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie	35
Tabela 45.	Odsetek pacjentów, u których zastosowanie zostanie leczenie IV linii – wartości uwzględnione w analizie	36
Tabela 46.	Odsetek pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-2 – analiza podstawowa	36
Tabela 47.	Rozkład pacjentów rozpoczynających terapię w II linii w kolejnych latach po zakończeniu leczenia w I linii – dane z badania Kuruvilla 2023	37
Tabela 48.	Rozkład pacjentów rozpoczynających terapię w II linii w kolejnych latach od chwili rozpoczęcia I linii leczenia – wartości uwzględnione w analizie	37
Tabela 49.	Podział pacjentów ze względu na postępowanie po diagnozie	38
Tabela 50.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	39
Tabela 51.	Liczebność populacji docelowej – wariant minimalny (wariant D1)	40
Tabela 52.	Liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny (wariant A1).....	41
Tabela 53.	Rozkład terapii stosowanych w ramach SoC w populacji docelowej w oparciu o wyniki badania ankietowego – analiza podstawowa	43
Tabela 54.	Rozkład terapii stosowanych w ramach SoC w populacji docelowej – wartości uwzględnione w analizie	44
Tabela 55.	Docelowe rozpowszechnienie ZAN w populacji docelowej – scenariusz nowy, warianty analizy	46
Tabela 56.	Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – scenariusz istniejący, scenariusze analizy.....	46
Tabela 57.	Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – scenariusz nowy, warianty analizy.....	47
Tabela 58.	Parametry określające charakterystykę pacjentów – scenariusze analizy.....	48
Tabela 59.	Dawkowanie schematów uwzględnionych w analizie.....	49
Tabela 60.	Względna intensywność dawki uwzględniona w obliczeniach.....	53
Tabela 61.	Koszt preparatu Brukinsa®	53
Tabela 62.	Koszty uwzględnione w analizie	54
	58
	59
	60

		60
		61
		61
Tabela 69.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Brukinsa® ze środków publicznych.....	62
Tabela 70.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet.....	74
Tabela 71.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	76
Tabela 72.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS.....	77
Tabela 73.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS.....	77
Tabela 74.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	78
Tabela 75.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki z uwzględnieniem RSS.....	78
Tabela 76.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	79
Tabela 77.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS.....	80
Tabela 78.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS.....	82
Tabela 79.	Rozkład kohorty dla interwencji uwzględnionych w analizie.....	84

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

Tabela 70.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 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. 3.1
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
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz. 2

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,	Rozdz. 1.4	
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
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz. A.1
§ 7.1.		
W analizach, o których mowa (...) wnioskodawca prezentuje oszacowania uwzględniające włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej	Rozdz. 3, Rozdz. A.1, Rozdz. A.2	
§ 7.2.		
W przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy (...) zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami (...)	Nie dotyczy	
§ 8. Analizy, o których mowa w § 1, muszą zawierać:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji.	Rozdz. 9	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 9	

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy podstawowej bez uwzględnienia RSS

A.1.1. Scenariusz istniejący

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

Tabela 71.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący

Kategoria	2025	2026
Koszty leków, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>ZAN</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>IBR</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>AKA</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Chemioterapia i/lub immunoterapia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe wydatki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Podanie leków</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie i diagnostyka w czasie aktywnego leczenia</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia przed progresją</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Monitorowanie po progresji</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Zdarzenia niepożądane</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Opieka terminalna</i>	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]

A.1.2. Scenariusz nowy

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

Tabela 72.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2025	2026
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
IBR		
AKA		
<i>Chemioterapia i/lub immunoterapia</i>		
Pozostałe wydatki, w tym:		
<i>Podanie leków</i>		
<i>Monitorowanie i diagnostyka w czasie aktywnego leczenia</i>		
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia przed progresją</i>		
<i>Monitorowanie po progresji</i>		
<i>Zdarzenia niepożądane</i>		
<i>Opieka terminalna</i>		
Wydatki całkowite		

A.1.3. Wydatki inkrementalne

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii lekiem Brukinsa® w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia zasad umowy podziału ryzyka, wyniesie około 8,81 mln zł w roku 2025 oraz około 29,18 mln zł w roku 2026.

Tabela 73.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	2025	2026
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
IBR		
AKA		
<i>Chemioterapia i/lub immunoterapia</i>		

Kategoria	2025	2026
Pozostałe wydatki, w tym:		
<i>Podanie leków</i>		
<i>Monitorowanie i diagnostyka w czasie aktywnego leczenia</i>		
<i>Monitorowanie bez aktywnego leczenia przed progresją</i>		
<i>Monitorowanie po progresji</i>		
<i>Zdarzenia niepożądane</i>		
<i>Opieka terminalna</i>		
Wydatki całkowite	8,81 mln zł	29,18 mln zł

A.1.4. Podsumowanie



Tabela 74.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Liczba pacjentów	2025	2026
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie ZAN		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Liczebność populacji docelowej		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■

Tabela 75.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej - wydatki z uwzględnieniem RSS

Liczba pacjentów	2025	2026
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne	8,81 mln zł	29,18 mln zł

A.2. Analiza wrażliwości

A.2.1. 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 76.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
Odsetek pacjentów z MZL, wśród pacjentów z danymi rozpoznania C83 oraz C85	A0	Tabela 28		Rozdz. 2.5.1
	A1	Tabela 29		
Odsetek pacjentów skierowanych na natychmiastowe leczenie po postawieniu diagnozy	B0	67,08%		Rozdz. 2.5.2
	B1	46,49%		
	B2	68,52%		
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w I linii	C0	83,26%		Rozdz. 2.5.3
	C1	61,54%		
	C2	85,49%		
Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie II linii	D0	■		Rozdz. 2.5.4
	D1	27,91%		
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w II linii	E0	84,00%		Rozdz. 2.5.5
	E1	74,00%		
	E2	94,00%		
Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie III linii	F0	39,92%		Rozdz. 2.5.6
	F1	33,70%		
	F2	46,14%		
Odsetek pacjentów otrzymujących przeciwciało anti-CD20 w III linii	G0	86,20%		Rozdz. 2.5.7
	G1	76,20%		
	G2	96,20%		
Odsetek pacjentów, u których zastosowane zostanie leczenie IV linii	H0	100,00%		Rozdz. 2.5.8
	H1	39,92%		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2025	2026	
Rozkład terapii w ramach SoC	I0	Udziały przyjęte na podstawie badania ankietowego (Tabela 54)		Rozdz. 2.6.1
	I1	Udziały przyjęte na podstawie danych z [REDACTED]		
	I2	Udziały przyjęte na podstawie danych z [REDACTED]		
Rozpowszechnienie ZAN	J0	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 2.6.2
	J1	[REDACTED]	[REDACTED]	
	J2	[REDACTED]	[REDACTED]	
Powierzchnia ciała	K0	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 2.7
	K1	[REDACTED]	[REDACTED]	
	K2	[REDACTED]	[REDACTED]	
Masa ciała	L0	75,52 kg		Rozdz. 2.7
	L1	67,97 kg		
	L2	83,07 kg		
Względna intensywność dawki ZAN	M0	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdz. 2.9
	M1	100,00%		
Koszt podania leków doustnych	N0	0,00 zł		Rozdz. 2.10.2
	N1	54,39 zł / 91,02 zł ^a		
Koszt monitorowania leczenia aktywnego ZAN	P0	376,87 zł		Rozdz. 2.10.2
	P1	225,98 zł		
	P2	600,95 zł		
Koszt monitorowania pacjenta bez progresji choroby i bez aktywnego leczenia	R0	203,96 zł		Rozdz. 2.10.2
	R1	34,25 zł		

a) ZAN / leki dostępne poza programem lekowym

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 77.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na lek Brukinsa®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
K2	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
L1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
L2	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
M1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
N1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
P1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
P2	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
R1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				

A.2.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 78.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
B2	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				
C2	Wydatki na lek Brukinsa®				
	Wydatki całkowite				

Rok	Cykl	ZAN			SoC		IBR		ACA	
		OS	PFS	TTD	OS	PFS	OS	PFS	OS	PFS
1	7	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	8	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	9	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	11	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	12	■	■	■	■	■	■	■	■	■
1	13	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	14	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	16	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	17	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	18	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	19	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	21	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	22	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	23	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	24	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	25	■	■	■	■	■	■	■	■	■