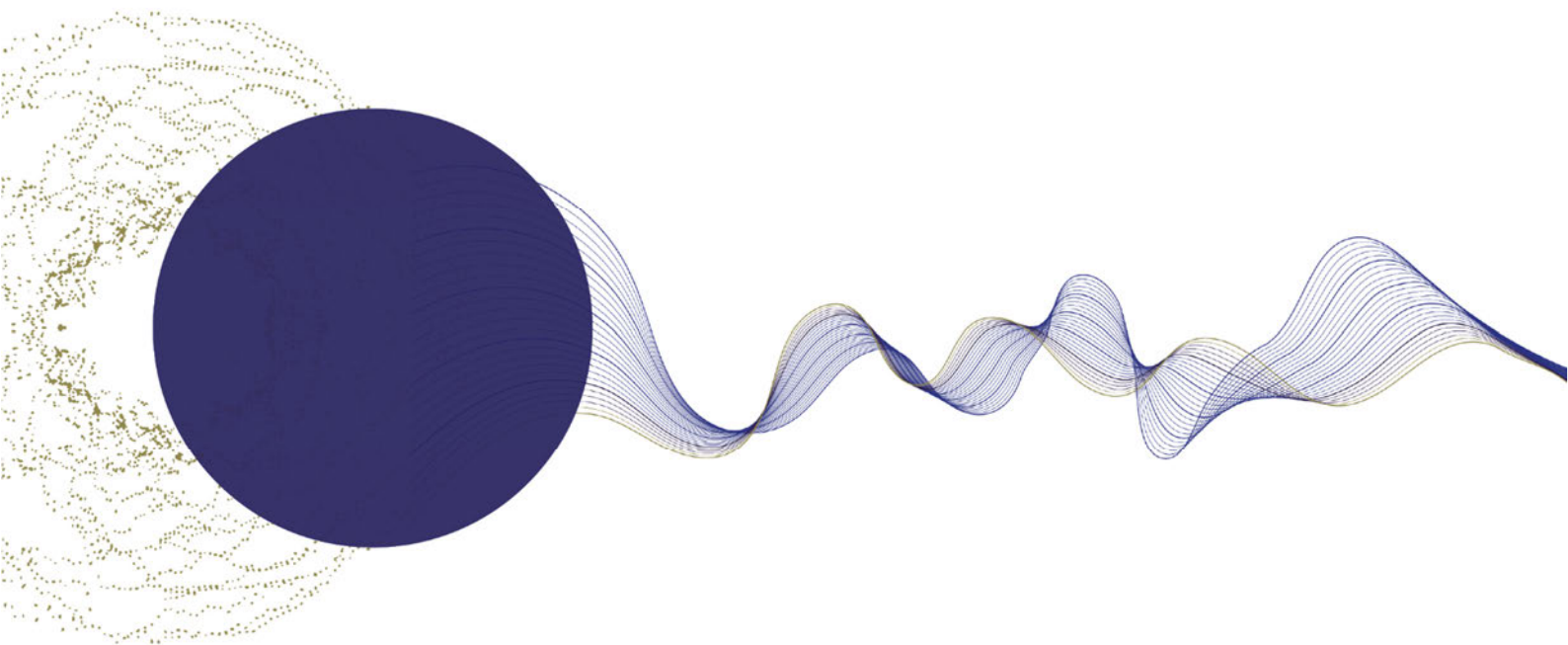




ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®)

WERSJA 2.0,
GRUDZIEŃ 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

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

hta.pl

Projekt zakończono: 05.09.2025

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[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:

BeOne Medicines I GmbH

Aeschengraben 27

CH-4051 Basel

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie do analizy	10
1.1. Cel analizy	10
1.2. Stan aktualny	10
1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej	21
1.4. Założenia analizy	21
2. Metodyka i dane źródłowe	24
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	24
2.2. Forma analizy	25
2.3. Perspektywa analizy	25
2.4. Horyzont czasowy	25
2.5. Populacja docelowa	25
2.6. Udział leków	39
2.7. Zużycie zasobów	44
2.8. Koszty	46
2.9. Analiza wrażliwości	49
3. Wyniki analizy	50
3.1. Populacja docelowa	50
3.2. Scenariusz istniejący	51
3.3. Scenariusz nowy	52
3.4. Wydatki inkrementalne	53
3.5. Podsumowanie	54
4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	56
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	56
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	56
5. Podsumowanie i wnioski	58
6. Ograniczenia	60
7. Dyskusja	61
8. Bibliografia	63
9. Spis elementów	66
9.1. Spis tabel	66
9.2. Spis wykresów	68
10. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	69
Aneks A.	71
A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS	71
A.2. Analiza wrażliwości	73
A.3. Populacja docelowa	78

Indeks skrótów

AKA	Akalabrutynib
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BCL-2	Białko antyapoptyczne BCL-2 (<i>B-cell Lymphoma-2</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet <i>Budget Impact Analysis</i>
BR	Bendamustyna, rytuksymab
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (<i>Bruton tyrosine kinase</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLB + OBI	Chlorambucyl, obinutuzumab
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (<i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
Del17p	Delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17
FCR	Fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FL	Chłoniak grudkowy (<i>Follicular Lymphoma</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IBR	Ibrutynib
mTP53	Mutacja genu TP53
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBI	Obinutuzumab
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk sharing scheme</i>)
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (<i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
TLS	Zespół rozpadu guza (<i>Tumor lysis syndrome</i>)
TTFT	Czas do pierwszej terapii (<i>Time-to-first-treatment</i>)
umiGVH	Brak mutacji genu IGVH
WM	Makroglobulinemia Waldenströma

VEN	Wenetoklaks (<i>Venetoclax</i>)
VEN + IBR	Wenetoklaks, ibrutynib
VEN + OBI	Wenetoklaks, obinutuzumab
VEN + RTX	Wenetoklaks, rytuksymab
ZAN	Zanubrutynib (<i>Zanubrutinib</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego zanubrutynib (ZAN, Brukinsa®) w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia (ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie wyniki z obu perspektyw są tożsame). Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2026 roku. W analizie założono, że zanubrutynib będzie finansowany w populacji docelowej w ramach programu lekowego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego. Na populację docelową składają się dwie subpopulacje: UNFIT, która jest aktualnie finansowana w ramach programu lekowego B.79 oraz FIT, która jest obecnie nierefundowana ze środków publicznych.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane dotyczące liczby nowych zachorowań na CLL z publikacji Didkowska 2016, dane ze strony *Otwarte Dane* oraz dane opublikowane w analizach weryfikacyjnych zamieszczonych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT. Ponadto w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano danych dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia, niezbędnych do określenia liczby pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w 1. linii oraz odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab).

Udziały interwencji stosowanych aktualnie u pacjentów z populacji docelowej oraz prognozę udziałów w przypadku finansowania zanubrutynibu w subpopulacji FIT ze środków publicznych przeprowadzono w oparciu o dane dostępne na portalu *Zdrowe dane* dotyczące liczby pacjentów z podziałem na linie leczenia w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową oraz na podstawie danych refundacyjnych z realizacji programu lekowego B.79 (dane pochodzą z portalu IkarPro).

Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem pełnych kosztów terapii w rozważanym horyzoncie czasowym (w scenariuszu podstawowym nie uwzględniono przerywania leczenia). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania stanu zdrowia pacjentów, koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza. W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Brukinsa® będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu jedynie w subpopulacji UNFIT. W scenariuszu nowym założono, że ZAN będzie finansowany w analizowanym wskazaniu również w subpopulacji FIT w ramach proponowanego programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2026 roku.

Wydatki inkrementalne

WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ZAN ze środków publicznych spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w populacji docelowej. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii zanubrutynibem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych w subpopulacji FIT, dając pacjentom szansę poprawy rokowania. Umożliwi to większą indywidualizację leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową i dostosowania ścieżki leczenia pod charakterystykę danego pacjenta, co korzystnie wpłynie na ogólne rokowanie chorych. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Brukinsa®.

1. Wprowadzenie do analizy

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych zanubrutynibu (ZAN, preparat Brukinsa®) w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) albo chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL) spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

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

1.2. Stan aktualny

1.2.1. Aktualna praktyka kliniczna

W docelowej populacji pacjentów z CLL w Polsce standardem leczenia są obecnie nowoczesne terapie celowane, oparte na inhibitorach kinazy Brutona (BTK, ang. *Bruton tyrosine kinase*) i antagonistach białek z rodziny BCL-2 (BCL-2, ang. *B-cell lymphoma-2*), które oferują wyższą skuteczność i lepszy profil bezpieczeństwa [1]. Immunochemioterapia (w tym m.in. schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, BR (bendamustyna + rytuksymab), CLB + OBI (chlorambucyl + obinutuzumab)), ze względu na ograniczoną skuteczność i większą toksyczność, stosowana jest wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, gdy nie ma możliwości zastosowania terapii celowanych, co potwierdzają zarówno opinie ekspertów, jak i statystyki realizacji programu lekowego dedykowanego chorym z CLL [1].

Refundacja terapii celowanych ograniczona jest do chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.79. „*Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)*” [1]. W przypadku zanubrutynibu w I linii leczenia CLL, refundacja obejmuje wyłącznie pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (subpopulacja UNFIT). Ibrutynib (IBR) w monoterapii refundowany jest u pacjentów z delecją w obrębie chromosomu 17 (del17p) i/lub mutacją w genie TP53 (mTP53) lub brakiem mutacji genu IGVH (umlGVH), bez względu na status sprawności (populacje FIT/UNFIT), a akalabrutynib (AKA) w monoterapii, wenetoklaks z obinutuzumabem (VEN + OBI) oraz wenetoklaks z ibrutynibem (VEN + IBR) finansowane są bez żadnych dodatkowych ograniczeń [1].

Szczegóły odnośnie aktualnej praktyki klinicznej wśród pacjentów z analizowanej populacji docelowej przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2.2. Aktualna liczebność populacji docelowej

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2025 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2026–2027.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w rozdz. 2.5. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń aktualna liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 1 438 osób, w tym 372 osoby to pacjenci z subpopulacji FIT oraz 1 066 osób z subpopulacji UNFIT.

Tabela 1.
Liczebność populacji docelowej w 2025 roku

Parametr	Wartość
Subpopulacja FIT	372
Subpopulacja UNFIT	1 066
Razem	1 438

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 2025 roku (Tabela 1). Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu aktualnym analizy BIA (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2.5).

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów z populacji docelowej analizy wynoszą około [REDACTED], w tym wydatki na ZAN wynoszą około [REDACTED]. Wydatki na ZAN ponoszone są jedynie w subpopulacji UNFIT, w której ZAN jest aktualnie refundowany.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej 2025 roku

Parametr	Wartość
Populacja docelowa	
Wydatki całkowite, w tym:	[REDACTED]
koszty ZAN	[REDACTED]

Parametr	Wartość
Subpopulacja FIT	
Wydatki całkowite, w tym:	
koszty ZAN	
Subpopulacja UNFIT	
Wydatki całkowite, w tym:	
koszty ZAN	

1.2.4. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie w Polsce finansowanie zanubrutynibu odbywa się w ramach:

- programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” – dla pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, ang. *marginal zone lymphoma*),
- programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”:
 - w I linii leczenia dla pacjentów z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR,
 - w II i kolejnych liniach leczenia bez dodatkowych ograniczeń,
- programu lekowego B.146. „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”:
 - w I linii leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do immunochemioterapii,
 - w II i kolejnych liniach leczenia bez dodatkowych ograniczeń.

Finansowanie ZAN w ramach programu lekowego B.146 odbywa się od lipca 2023 r., w ramach programu lekowego B.79 od stycznia 2024 r. oraz w ramach programu lekowego B.12.FM od stycznia 2025 r. Liczbę pacjentów, u których ZAN jest stosowany określono na podstawie danych NFZ odnośnie realizacji programów lekowych prezentowanych w serwisie IkarPro [2]. W tabeli poniżej zaprezentowano dostępne dane. Ze względu na krótki czas finansowania ZAN w programie lekowym B.12.FM (od stycznia 2025 r.) dane dla tego programu nie zostały opublikowane.

Tabela 3.
Liczebność populacji, w której stosowany jest ZAN

Program lekowy	2023	2024
B.79	-	594
B.12.FM	-	-
B.146	31	195
Razem	31	789

1.2.5. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowania technologia może być stosowana

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

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

Populacja	Wskazanie
Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)	Produkt leczniczy Brukinsa® w monoterapii jest wskazany w leczeniu u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową
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 anty-CD20
Makroglobulinemia Waldenströma (WM)	Produkt leczniczy Brukinsa® jest wskazany do stosowania w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.
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 PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ

Liczbę dorosłych pacjentów z CLL oszacowano na podstawie danych NFZ odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C91.1 (dane z analiz weryfikacyjnych [4, 5]) oraz liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg ICD-10: C91.1 (dane z portalu *Otwarte dane* [6]) zgodnie z obliczeniami przeprowadzonymi w rozdziale 2.5.2.1. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, że w Polsce jest około 24,9 tys. pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (Tabela 5).

Tabela 5.
Liczba populacji pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ZAN – 2025 r.

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów spełniających kryteria rejestracyjne do leczenia ZAN	24 920

Oszacowana populacja pacjentów stanowi górne ograniczenie liczby pacjentów, którzy mogą kwalifikować się do leczenia ZAN – nie wszyscy pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową będą kwalifikować się do rozpoczęcia terapii w danym roku (patrz rozdz. 2.5.2.2).

Dokładniejszym przybliżeniem liczby pacjentów, którzy mogą zastosować leczenie z ZAN będzie liczba pacjentów leczonych w programie lekowym leczenia białaczki limfocytowej. W tabeli poniżej

zaprezentowano dane dla 2024 r. na podstawie informacji odnośnie liczby pacjentów leczonych w tym programie lekowym w zależności od typu zastosowanej terapii prezentowanych na portalu Zdrowe Dane [7] (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczba pacjentów leczonych w 2024 r. w programie lekowym B.79

Schemat leczenia	Liczba pacjentów leczonych w 2024 roku
AKA	988
IBR	991
VEN + IBR	240
OBI	52
VEN	99
VEN + OBI	680
VEN + RTX	856
ZAN	575
Razem	4 481

VEN + RTX – schemat złożony z wenetoklaksu oraz rytuksymabu

POPULACJA PACJENTÓW Z CHŁONIAKIEM STREFY BRZEŻNEJ

Oszacowanie wielkości populacji dorosłych pacjentów z MZL, u których możliwe jest zastosowanie ZAN, zostało przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet „Zanubutynib (Brukinsa®) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej” [8]. Liczba dorosłych pacjentów z MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 wynosi [REDACTED]. Otrzymałą wielkość analizowanej populacji (dla 2025 r.) zaprezentowano poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczba populacji pacjentów z MZL kwalifikujących się do leczenia ZAN

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

POPULACJA PACJENTÓW Z MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA

Oszacowanie populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN oparto o dane NFZ [6, 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 (AWA) do wniosku o objęcie refundacją leku Brukinsa® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (IDC-10: C88.0)” (AWA 115/2022) [9] 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 8.

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) [6] 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 9.

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

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, kod rozpoznania głównego ICD-10: C88.0	533	590	634	701	701	713	765	849	941	1 063

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*,
- na podstawie wyznaczonych wartości dla lat 2018-2021 obliczono średni współczynnik korygujący (jako średnią arytmetyczną z otrzymanych współczynników dla kolejnych lat) (Tabela 10),
- obliczony współczynnik korygujący zastosowano do danych ze strony *Otwarte dane* dla lat 2015–2017 oraz 2022–2024 (Tabela 11),
- na podstawie danych z AWA 115/2022 uzupełnionych o skorygowane dane z portalu *Otwarte dane* przeprowadzono prognozę, wykorzystując rozkład wykładniczy, liczby pacjentów z rozpoznaniem WM na rok 2025 (Tabela 12).

Tabela 10.

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 w portalu <i>Otwarte dane</i> (B)	701	701	713	765
Współczynnik korygujący (A/B)	1,09	1,10	1,09	1,09
Średni współczynnik korygujący	1,09			

Tabela 11.
Skorygowane dane z portalu *Otwarte dane* odnośnie liczby pacjentów z WM

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów z WM wg portalu <i>Otwarte dane</i>	533	590	634	701	701	713	765	849	941	1 063
Współczynnik korygujący	1,09									
Liczba pacjentów z WM po korekcie	583	645	693	764	772	780	833	928	1 029	1 162

Tabela 12.
Liczba pacjentów z WM w Polsce

Parametr	Dane NFZ po korekcie										Prognoza
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba pacjentów	583	645	693	764	772	780	833	928	1 029	1 162	1 166

Nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do leczenia. Czynnikiem decydującym o ewentualnym leczeniu jest obecność objawów choroby. Odsetek pacjentów z chorobą objawową określono na podstawie publikacji Uppal 2023 [12], w której prezentowano dane z brytyjskiego rejestru pacjentów z WM (obejmującego łącznie 1305 pacjentów, również tych, u których nie są spełnione wszystkie kryteria pozwalające na podstawienie diagnozy WM). Z danych prezentowanych w raporcie wynika, że spośród 834 z diagnozą WM u 432 choroba ma postać objawową, co daje odsetek na poziomie 51,80%. Zatem w Polsce może być około 604 pacjentów z objawową WM kwalifikującą się do ewentualnego leczenia (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia w Polsce

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z WM	1 166
Odsetek pacjentów z chorobą objawową	51,80%
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia	604

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 (40%) po co najmniej jednej linii leczenia przyjęto na podstawie odsetka pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia zgodnie z danymi z publikacją Uppal 2023 [12]. Na podstawie powyższych danych liczebność subpopulacji wynosi 242 pacjentów (Tabela 14).

Tabela 14.
Liczba pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z WM	604
Odsetek pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia	40%
Liczba pacjentów po co najmniej jednej linii leczenia	242

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 15).

Tabela 15.
Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z WM w I linii leczenia	362
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii	5,00%
Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii	18

W tabeli poniżej zaprezentowano całkowitą liczebność populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN (Tabela 16).

Tabela 16.
Liczba populacji pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikująca się do ewentualnego leczenia	242
Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii	18
Liczba pacjentów z WM kwalifikujących się do leczenia ZAN	260

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 (obinutuzuman) 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 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*) [14] 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 dorosłych pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego ICD-10: C82 po raz pierwszy– dane z portalu *Otwarte dane*

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba dorosłych pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego ICD-10: C82 po raz pierwszy	2 159	1 950	1 820	1 720	1 772	1 614	1 571	1 595	1 773	1 742

Wartości między dostępnymi źródłami są spójne (maksymalna różnica o 5 pacjentów, co stanowi mniej niż 1% prezentowanych liczb). W latach 2020–2022 nastąpiło zburzenie dotychczasowego trendu, po czym zachorowalność w latach 2023–2024 wróciła do poziomu ponad 1700 pacjentów na rok. W związku z tym w obliczeniach wartość dla 2025 r. przyjęto jako wartość średnią z dwóch ostatnich raportowanych lat (2023–2024) (Tabela 19).

Tabela 19.

Liczba nowych zachorowań na FL w Polsce – prognoza na 2025 r.

Parametr	Wartość
Liczba nowych zachorowań w roku na FL w Polsce w 2025 r. - prognoza	1 758

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 [15]	296	741	39,95%
Batlevi 2020 [16]	471	1 088	43,29%
Wenzhen 2021 [17]	b.d.	13 034	13,00%
Casulo 2015 [18]	560 ^a	2 652	21,11%
Średnia ważona			17,25%

b.d. – 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=1 091), 23% w grupie w wieku >60 lat (N=1 397)

Tabela 21.

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

Badanie	n	N	Odsetek
Batlevi 2020 [16]	299	457	65,43%
Średnia ważona			65,43%

Czas do rozpoczęcia leczenia w przypadku pacjentów skierowanych na obserwację po postawieniu diagnozy FL określono na podstawie danych z badania Khurana 2021 [19], czas do rozpoczęcia drugiej linii leczenia (po zakończeniu pierwszej linii) na podstawie badania Bachy 2019 [20] oraz czas do rozpoczęcia trzeciej linii leczenia (po zakończeniu drugiej linii leczenia) na podstawie badania Ghione 2022 [21]. 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.linie leczenia	Rozpoczynających 3.linie 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

Czas od diagnozy / od zakończenia poprzedniej linii leczenia [lata]	Odsetek pacjentów:		
	Rozpoczynających leczenie po początkowej obserwacji	Rozpoczynających 2.linie leczenia	Rozpoczynających 3.linie leczenia
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 (2025 r.) (Tabela 25).

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)	-	1 758	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)	1 454	A x e
Pacjenci objęci obserwacją po zdiagnozowaniu (B2)	17,25% (f)	303	A x f
Pacjenci rozpoczynający drugą linię leczenia (C)	-	921	B z uwzględnieniem czasu do rozpoczęcia leczenia w 2.linii (Tabela 22)
Pacjenci rozpoczynający trzecią linię leczenia (D)	65,43% (g)	590	C x g z uwzględnieniem czasu do rozpoczęcia terapii w 3.linii
Liczba pacjentów z FL kwalifikujących się do leczenia ZAN	-	590	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 – 2025 r.

Populacja	Liczba pacjentów
WM	260
MZL	■
CLL	24 920
FL	590

Populacja	Liczba pacjentów
Razem	■

1.3. Kwalifikacja do grupy limitowej

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [22], do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
- podobnej skuteczności.

Aktualnie zanubrutynib jest finansowany w Polsce w ramach programów lekowych:

- B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”,
- B.146 „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD-10: C88.0)”,
- B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

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 istniejących grup limitowych.

1.4. Założenia analizy

Analiza została przeprowadzona w horyzoncie czasowym od 1 stycznia 2026 do 31 grudnia 2027 roku. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

Prognozę liczebności populacji docelowej wyznaczono kompilując dane dotyczące liczby nowych zachorowań na CLL z publikacji Didkowska 2016 [23], dane opublikowane w analizach weryfikacyjnych dla CLL [4, 5, 24–28] oraz dane opublikowane na stronie *Otwarte danie* [6]. Ponadto w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano dane dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia,

niezbędnych do określenia liczby pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie w I linii [29–33] oraz odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR [34, 35].

Rozpowszechnienie ZAN oraz rozkład pozostałych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym wyznaczono w oparciu o dane raportowane na portalu *Zdrowe dane* [7] dotyczące liczby pacjentów w programie lekowym leczonych na białaczkę limfocytową.

Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem pełnych kosztów terapii w rozważanym horyzoncie czasowym (w scenariuszu podstawowym nie uwzględniono przerywania leczenia). W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze (wariant G1 oraz G2), w których arbitralnie założono roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii na poziomie 1% oraz 10% (przerywanie terapii modelowano z zastosowaniem rozkładu wykładniczego).

W obliczeniach analizy każdy rok podzielono na 13 cykli. Przyjęto, że w kolejnych cyklach jednakowa liczba pacjentów populacji docelowej będzie rozpoczynać leczenie poszczególnymi schematami terapeutycznymi zgodnie z założonym w danym roku rozpowszechnieniem.

Dla poszczególnych schematów uwzględnionych w analizie przyjęto odpowiednie schematy dawkowania leków. Koszty oraz względną intensywność dawkowania (RDI, ang. *relative dose intensity*) zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej [36]. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia, koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerywaniu leczenia oraz koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumor lysis syndrome*) [36]. Z uwagi na przyjętą metodykę koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerywaniu leczenia w scenariuszu podstawowym analizy naliczane są wyłącznie dla terapii VEN + OBI oraz VEN + IBR (terapię stosowane w okresie krótszym niż dwa lata). Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerywaniu leczenia dla pozostałych schematów naliczane są wyłącznie w scenariuszach uwzględniających przerywanie terapii (scenariusze G1 oraz G2 analizy).

Tabela 25.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Wartość liczbową	Referencja
Dane populacyjne	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1	Rozdz. 2.5.2.1	Analizy weryfikacyjne dla CLL [4, 5, 24–28], <i>Otwarte Dane</i> [6]
	Liczba zgonów na CLL w latach 1999-2021		GUS [37], Didkowska 2016 [23]
	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy CLL	Rozdz. 2.5.2.2	Nabhan 2016 [31]
	Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do FCR	Rozdz. 2.5.2.3	Leblond 2018 [34], Lech-Marańda 2022 [35]
	Liczebność populacji	Rozdz. 2.5.2.4	Oszacowanie w oparciu o powyższe dane
Rozpowszechnienie	Scenariusz istniejący	Rozdz. 2.6.1	<i>Zdrowe dane</i> [7]
	Scenariusz nowy	Rozdz. 2.6.2	<i>Zdrowe dane</i> [7]

	Parametr	Wartość liczbową	Referencja
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków	Rozdz. 2.7.2	Analiza ekonomiczna [36]
	Względna intensywność dawki (RDI)	Rozdz. 2.7.3	Analiza ekonomiczna [36]
Koszty	Koszt ZAN	Rozdz. 2.8.1	Dane od zamawiającego
	Koszty pozostałych leków	Rozdz. 2.8.2	Analiza ekonomiczna [36]
	Pozostałe koszty		

2. Metodyka i dane źródłowe

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

- Zdefiniowano populację docelową dla ZAN stosowanego w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową albo chłoniakiem z małych limfocytów B.
- Na podstawie odnalezionych źródeł danych przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 2 latach, począwszy od początku 2026 roku. W dalszych obliczeniach każdy rok analizy podzielono na 13 cykli. Założono przy tym, że pacjenci będą włączani do leczenia równomiernie w ciągu roku.
- Na podstawie dostępnych danych określono udziały interwencji stosowanych w leczeniu pacjentów z populacji docelowej w przypadku zachowania ich aktualnego statusu refundacyjnego (scenariusz istniejący) oraz w przypadku objęcia ZAN refundacją w subpopulacji FIT w ramach wnioskowanego programu lekowego począwszy od 2026 roku (scenariusz nowy).
- Określono także schematy dawkowania oraz koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia, koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia oraz koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza.
- Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2026–2027:
 - dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. w przypadku braku finansowania ZAN w subpopulacji FIT ze środków publicznych.
 - dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ZAN w subpopulacji FIT ze środków publicznych.
- 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.
- 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 24 października 2023 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 [38], 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 ocenianej interwencji (program lekowy) oraz na aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych i pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – leki są w całości refundowane przez płatnika publicznego. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

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 programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2026 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [39] 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 [22], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli uprzednio nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową albo chłoniakiem z małych limfocytów B zgodnie z poniższymi kryteriami:

- wiek 18 lat lub powyżej;
- stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (iwCLL))*;
- brak przeciwwskazań do stosowania zanubrutynibu, które wynikają z ChPL;
- brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną ChPL;
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak wcześniejszego leczenia CLL albo SLL.

Na potrzeby niniejszej analizy w ramach rozważanej populacji docelowej wyróżniono dwie subpopulacje:

- subpopulację UNFIT – pacjenci z przeciwwskazaniami do rozpoczęcia leczenia schematem FCR zdefiniowanymi jako:
 - wiek 65 lat i powyżej,
 - wiek 18–64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:
 - klirens kreatyniny (CrCL): ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub
 - liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub
 - wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagającej doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta [40],
- subpopulację FIT (pacjenci bez przeciwwskazań do leczenia schematem FCR).

2.5.1. Źródła danych

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej poszukiwano danych źródłowych pozwalających na określenie zapadalności na CLL oraz dodatkowych parametrów, za pomocą których możliwe będzie zawężenie pacjentów do rozpoczynających leczenie w I linii. W tym celu przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed oraz niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet, w tym przeszukanie strony AOTMiT. W szczególności dokumenty zidentyfikowane za pośrednictwem strony AOTMiT zostały przeanalizowane pod kątem źródeł danych, które potencjalnie mogły zostać wykorzystane w niniejszej analizie. Szczegóły odnośnie przeprowadzonego przeszukania,

odnalezionych rekordów oraz przeprowadzonej na ich podstawie analizy zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.3).

2.5.2. Obliczenia

W pierwszym kroku oszacowania liczebności populacji docelowej wyznaczono liczbę zachorowań na CLL wśród dorosłych osób w Polsce. W tym celu wykorzystano odnalezioną publikację Didkowska 2016 [23], w której analizie poddano dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Uwzględniono również dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczące liczby zgonów związanych z CLL [37], dane publikowane na portalu Otwarte Dane [6] oraz dane opublikowane w odnalezionych analizach weryfikacyjnych (AWA) [4, 5, 24–28]. W kolejnym kroku określono liczbę pacjentów, którzy rozpoczną leczenie w I linii w kolejnych latach od momentu postawienia diagnozy z rozpoznaniem CLL w oparciu o krzywe czasu do rozpoczęcia terapii. Na koniec, w celu wyszczególnienia subpopulacji FIT oraz UNFIT określono odsetek pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania FCR.

2.5.2.1. ZAPADALNOŚĆ NA CLL

Oszacowanie liczby nowych pacjentów, u których zdiagnozowano CLL oparto na badaniu Didkowska 2016, danych z GUS oraz danych z odnalezionych analiz weryfikacyjnych.

W publikacji Didkowska 2016 analizie w zakresie zachorowalności i umieralności, poddano dane z KRN, niepublikowane w ogólnodostępnej bazie on-line. Analiza obejmowała lata 1999-2013. Głównym etapem analizy była zachorowalność na CLL (ICD-10: C91.1) w zależności od wieku. Analiza dostarczyła informacji, iż opisywana jednostka chorobowa występuje przede wszystkim u osób dorosłych, a tylko 10% zachorowań odnotowuje się u osób w wieku poniżej 50 r.ż. Zgodnie z opisywaną publikacją, osoby zdiagnozowane w Polsce w latach 2011-2013 to głównie osoby powyżej 35 r.ż. Jedynie pojedyncze przypadki są diagnozowane w wieku poniżej 35 r.ż., jednakże brak jest możliwości odczytania z wykresu dokładnej ich liczby. W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto założenie, że odsetek dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną CLL w Polsce wynosi 100%.

W ramach przeszukania Biuletynu Informacji Publicznej (BIP) AOTMiT odnaleziono siedem analiz weryfikacyjnych dla analizowanej jednostki chorobowej [4, 5, 24–28], w których raportowano dane w zakresie liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10: C.91.1. W ramach niniejszej analizy zdecydowano o uwzględnieniu danych z najnowszej analizy weryfikacyjnej (zlecenie nr 104/2023 [5]), w której raportowane dane z NFZ obejmowały lata 2014–2022 oraz uzupełniono je o dane z analizy z 2016 roku (zlecenie 056/2016 [4]), w której dostępne były dane dla lat 2012–2015 (w analizie wykorzystano dane dla lat 2012–2013). Szczegóły odnośnie danych raportowanych w odnalezionych analizach weryfikacyjnych zamieszczono w aneksie (rozdz. A.3.2.4). Poniżej zaprezentowano wartości uwzględnione w dalszych obliczeniach (Tabela 26).

Tabela 26.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C91.1 – dane z AWA

Parametr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z CLL	12 656	13 581	15 742	16 706	17 979	18 900	19 807	20 793	20 025	20 483	20 989
Źródło	AWA 056/2016 [4]					AWA 104/2023 [5]					

Dodatkowo na portalu *Otwarte dane* (kategoria Zdrowie) [6] odnaleziono informacje odnośnie liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków): C91.1 (Tabela 27).

Tabela 27.

Liczba dorosłych pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg ICD-10: C91.1 – dane z portalu *Otwarte dane*

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, ICD-10: C91.1	15 675	16 978	17 943	18 802	19 745	18 903	19 215	19 695	20 979	22 565

Dla lat 2015–2022 wartości między powyższymi źródłami danych różnią się, przy czym dane NFZ prezentowane w AWA 104/2023 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, tj. dodatkowo dla lat 2023–2024. W związku z tym przyjęto następującą metodykę:

- na podstawie obu źródeł danych dla lat 2015–2022 wyznaczono współczynniki korygujące określające proporcje wartości z AWA 104/2023 do wartości z portalu *Otwarte dane* (Tabela 28),
- na podstawie wyznaczonych wartości dla lat 2015–2022 obliczono średni współczynnik korygujący (jako średnią arytmetyczną z otrzymanych współczynników dla kolejnych lat) (Tabela 28),
- obliczony współczynnik korygujący zastosowano do danych NFZ ze strony *Otwarte dane* dla lat 2023–2024 (Tabela 29).

Tabela 28.

Współczynnik określający zależność między liczbą pacjentów z CLL z danych AWA 104/2023 i danych z portalu *Otwarte dane* dla lat 2015–2022

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z CLL wg AWA 104/2023 (A)	16 706	17 979	18 900	19 807	20 793	20 025	20 483	20 989
Liczba pacjentów z CLL na podstawie danych z portalu <i>Otwarte dane</i> (B)	15 675	16 978	17 943	18 802	19 745	18 903	19 215	19 695
Współczynnik korygujący (A/B)	1,07	1,06	1,05	1,05	1,05	1,06	1,07	1,07
Średni współczynnik korygujący	1,06							

Tabela 29.

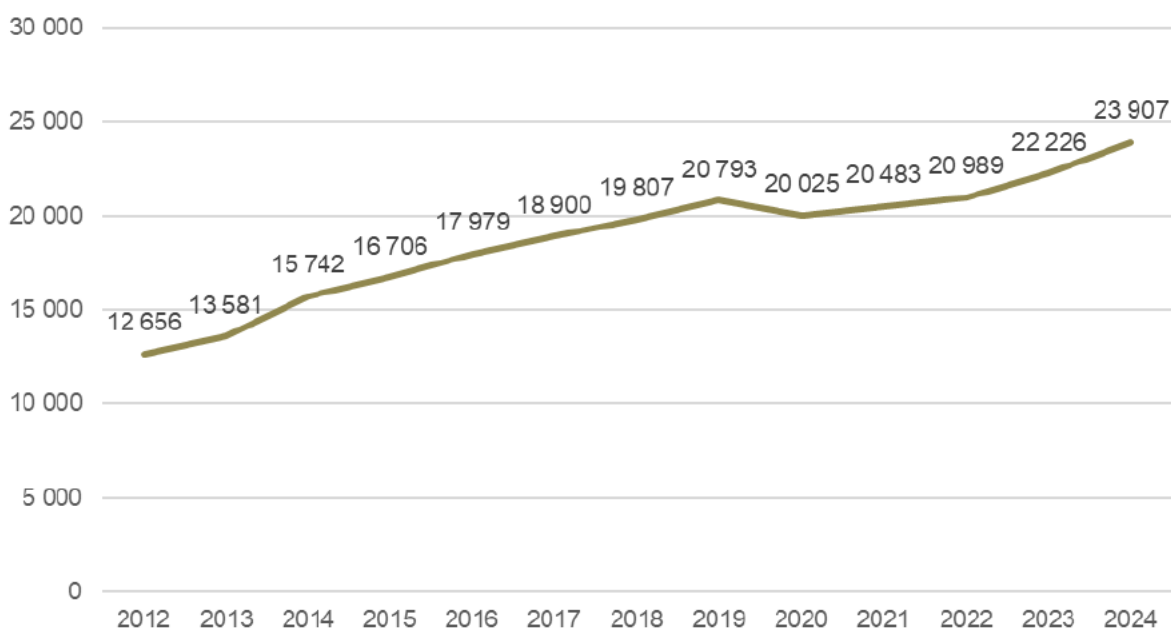
Skorygowane dane z portalu *Otwarte dane* odnośnie liczby pacjentów z CLL

Parametr	2023	2024
Liczba pacjentów z CLL wg portalu <i>Otwarte dane</i>	20 979	22 565

Parametr	2023	2024
Współczynnik korygujący	1,06	
Liczba pacjentów z CLL po korekcie	22 226	23 907

Na poniższym wykresie zestawiono dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 uwzględnione w dalszych oszacowaniach populacyjnych.

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



Źródło: AWA 056/2016 (dane za lata 2012-2013), AWA 104/2023 (dane za lata 2014-2022), *Otwarte dane po korekcie* (dane za lata 2023-2024)

W analizowanym okresie zaobserwowano stabilny trend wzrostowy w latach 2014–2019. W 2014 roku odnotowano wyższy przyrost liczby pacjentów niż w innych latach, jednak nie zidentyfikowano jednoznacznie przyczyn tego zaburzenia trendu – może ono wynikać ze sposobu raportowania danych do NFZ i niestandardowo wysokiej liczby nowych przypadków CLL w województwie łódzkim w 2014 r. [35]. Z kolei w latach 2020–2022 nastąpiło zaburzenie dotychczasowego trendu najprawdopodobniej spowodowane pandemią COVID-19.

Wykorzystując powyższe dane oszacowano liczbę pacjentów w Polsce w latach 2004–2011 oraz latach 2025–2027 metodą regresji liniowej w oparciu o dane z lat 2014–2019, oraz skorygowano otrzymane z regresji wartości dla lat 2025–2027 o przeszacowanie występujące w 2024 r. (różnicę między liczbą pacjentów wynikającą z regresji i rzeczywistą liczbą pacjentów) oraz wartości dla lat 2004–2011 o przeszacowanie występujące w 2012 r. W poniższej tabeli przedstawiono wartości otrzymane w ramach oszacowania.

Tabela 30.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 w latach 2004–2027

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 – regresja liniowa bez korekty	Źródło	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 – regresja liniowa skorygowana o przeszacowanie z 2012 r i 2024 r.	Źródło
2004	5 650	Oszacowanie własne przy wykorzystaniu danych NFZ z analiz weryfikacyjnych oraz z portalu <i>Otwarte Dane</i>	4 547	Oszacowanie własne ^a
2005	6 664		5 560	
2006	7 677		6 574	
2007	8 691		7 588	
2008	9 705		8 601	
2009	10 719		9 615	
2010	11 732		10 629	Zlecenie 056/2016
2011	12 746		11 642	
2012	13 760		12 656	
2013	14 773		13 581	Zlecenie 104/2023
2014	15 787		15 742	
2015	16 801		16 706	
2016	17 814		17 979	
2017	18 828		18 900	
2018	19 842		19 807	
2019	20 855		20 793	Otwarte dane po korekcie
2020	21 869		20 025	
2021	22 883		20 483	
2022	23 896		20 989	Oszacowanie własne ^b
2023	24 910		22 226	
2024	25 924		23 907	
2025	26 937		24 920	Oszacowanie własne ^b
2026	27 951		25 934	
2027	28 965		26 948	

a) Regresja liniowa skorygowana o przeszacowanie z 2012 r. – tj. dla 2011 r. $12\,746 = 26\,937 - (13\,760 - 12\,656)$ b) Regresja liniowa skorygowana o przeszacowanie z 2024 r. – tj. dla 2025 r. $24\,920 = 26\,937 - (25\,924 - 23\,907)$

Ponadto w publikacji Didkowska 2016 zaprezentowano dane dotyczące liczby zgonów z powodu CLL w Polsce w latach 1999–2013 na podstawie danych z KRN. Analogiczne dane dostępne są na stronie GUS dla lat 2002–2023 [37]. Jak zauważyli autorzy badania, istnieją rozbieżności w zakresie liczby zgonów pomiędzy wspomnianymi wyżej źródłami, które spowodowane mogą być różnymi praktykami związanymi z kodowaniem przyczyn zgonów. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zgonów z publikacji Didkowska 2016 oraz z bazy GUS.

Tabela 31.
Liczba zgonów na CLL w latach 1999–2023 – GUS, Didkowska 2016

Rok	Liczba zgonów	
	GUS	Didkowska 2016
1999	-	545
2000	-	619
2001	-	607
2002	655	690
2003	648	636
2004	667	691
2005	716	756
2006	785	760
2007	778	830
2008	861	875
2009	855	861
2010	854	893
2011	951	937
2012	908	988
2013	1004	1 004
2014	893	-
2015	942	-
2016	983	-
2017	924	-
2018	1033	-
2019	937	-
2020	909	-
2021	772	-
2022	735	-
2023	717	-

W związku z rozbieżnościami w liczbie raportowanych zgonów w bazie GUS oraz badaniu Didkowska 2016 w niniejszej analizie zdecydowano wykorzystać oba źródła danych, przyjmując wartości z publikacji Didkowska 2016 dla lat 1999–2013 oraz wartości z bazy GUS dla lat 2014–2023. Na podstawie powyższych danych dokonano prognozy liczby zgonów w latach 2024–2027 metodą regresji liniowej. W ramach analizy podstawowej, prognozę metodą regresji liniowej przeprowadzono w oparciu o pełne dostępne dane z lat 1999–2023. W związku z nagłym spadkiem liczby zgonów w trzech ostatnich latach, dla których dostępne są dane, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie. W scenariuszu A1, dla lat 2024–2027 przyjęto stałą liczbę zgonów oszacowaną na podstawie średniej z lat 2021–2023. Natomiast w scenariuszu A2, prognozę metodą regresji liniowej przeprowadzono w oparciu o dane z lat 1999–2020, pomijając lata, w których nastąpił spadek liczby zgonów. Wartości uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Liczba zgonów w latach 2024–2027 – prognoza

Rok	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – scenariusz A1	Analiza wrażliwości – scenariusz A2
2024	969	741	1 124
2025	981	741	1 145
2026	992	741	1 165
2027	1 003	741	1 185

Wykorzystując dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C91.1 (Tabela 30) oraz liczby zgonów (Tabela 31, Tabela 32) oszacowano liczbę pacjentów w Polsce żyjących na koniec każdego roku w latach 2004–2027. W następnym kroku dokonano oszacowania liczby nowych pacjentów jako różnicę liczby pacjentów z CLL w danym roku oraz liczby żyjących pacjentów na koniec roku poprzedniego. W poniższej tabeli zamieszczono opisane powyżej oszacowanie w analizie podstawowej. Wartości uwzględnione w rozważanych scenariuszach analizy wrażliwości dostępne są w pliku obliczeniowym stanowiącym załącznik niniejszej analizy.

Tabela 33.
Liczba nowych rozpoznań CLL – analiza podstawowa

Rok	L. pacjentów z CLL ogółem	L. zgonów z powodu CLL	L. pacjentów żyjących na koniec roku	L. nowych rozpoznań CLL
N	X	Y	$A[N] = X[N] - Y[N]$	$B[N] = X[N] - A[N-1]$
2004	4 547	691	3 856	
2005	5 560	756	4 804	1 705
2006	6 574	760	5 814	1 770
2007	7 588	830	6 758	1 774
2008	8 601	875	7 726	1 844
2009	9 615	861	8 754	1 889
2010	10 629	893	9 736	1 875
2011	11 642	937	10 705	1 907
2012	12 656	988	11 668	1 951
2013	13 581	1 004	12 577	1 913
2014	15 742	893	14 849	3 165
2015	16 706	942	15 764	1 857
2016	17 979	983	16 996	2 215
2017	18 900	924	17 976	1 904
2018	19 807	1 033	18 774	1 831
2019	20 793	937	19 856	2 019
2020	20 025	909	19 116	1 367 ^a
2021	20 483	772	19 711	1 367
2022	20 989	735	20 254	1 278
2023	22 226	717	21 509	1 972
2024	23 907	969	22 937	2 397
2025	24 920	981	23 940	1 983
2026	25 934	992	24 942	1 994

Rok	L. pacjentów z CLL ogółem	L. zgonów z powodu CLL	L. pacjentów żyjących na koniec roku	L. nowych rozpoznań CLL
2027	26 948	1 003	25 944	2 006

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

2.5.2.2. PACJENCI ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE W I. LINII

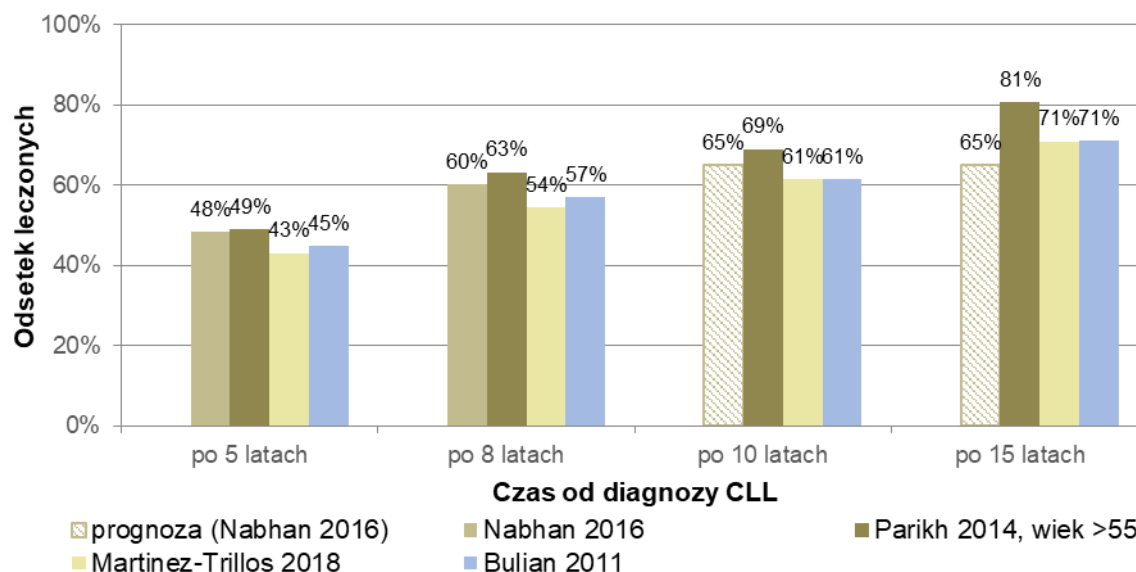
W celu odnalezienia odsetka pacjentów z CLL, którzy rozpoczynają leczenie w I linii, przeprowadzono przeszukanie systematyczne bazy PubMed. Szczegóły przeprowadzonego oszacowania, wraz z liczbą odnalezionych i włączonych do dalszej analizy publikacji, opisano w aneksie (rozdz. A.3).

W ramach wspomnianego przeszukania odnaleziono publikacje, w których raportowano czas od momentu diagnozy CLL do rozpoczęcia leczenia w postaci krzywych Kaplana-Meiera. Na potrzeby niniejszego oszacowania wykorzystano krzywą TTFT (czas do pierwszej terapii, ang. *time-to-first-treatment*) z badania Nabhan 2016 [31], która określa odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od postawienia diagnozy CLL. Krzywa raportowana we wspomnianym badaniu była najkrótszą krzywą TTFT raportowaną wśród odnalezionych badań, ale jednocześnie zbudowaną na najbardziej licznej grupie pacjentów (Tabela 34).

Tabela 34.
Charakterystyka badań dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia CLL

Parametr	Bulian 2011 [29]	Parikh 2014 [30]		Nabhan 2016 [31]	Martinez-Trillos 2018 [32]	Nøgaard 2018 [33]
Analizowana populacja	Pacjenci z CLL	Pacjenci z CLL, ≤55 r.ż.	Pacjenci z CLL, >55 r.ż.	Pacjenci z CLL, rasa biała	Pacjenci z CLL	Pacjenci z CLL
Okres obserwacji (lata)	1996–bd	I.1995–IV.2012		1995–2014	1970–2014 TTFT: 1999–2014	V.2007–XII.2014
Liczba osób	1037	844 TTFT: 829	2324 TTFT: 2293	4114 TTFT: 4020	777 TTFT: 566	273
Wiek (lata, mediana)	65	50 [17-55]	67 [56-97]	63	61 [18-97]	50 [17-55]
Odsetek mężczyzn	58%	66%	67%	67%	59%	66%

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

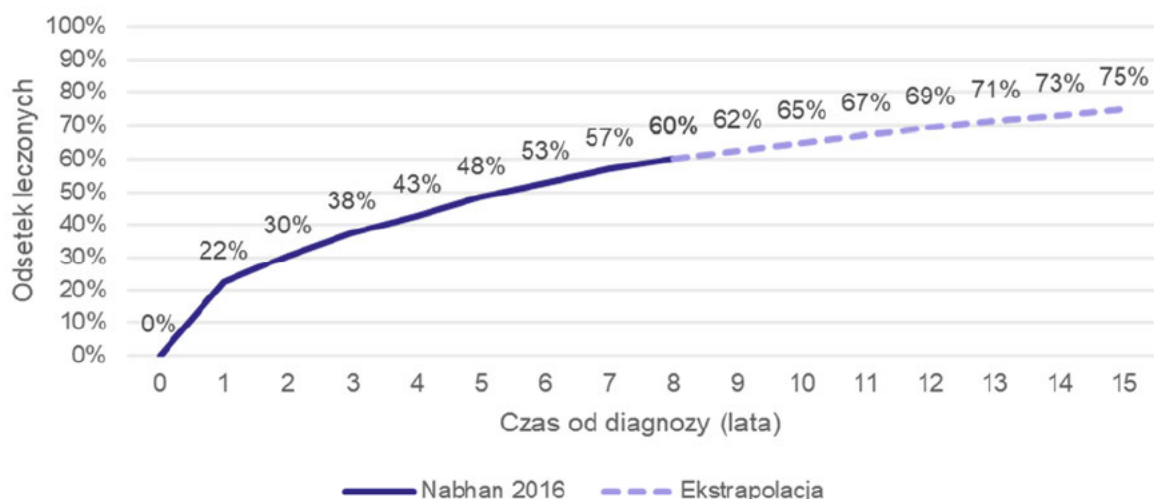
Wykres 2.**Odsetek pacjentów leczonych w I linii po 5., 8., 10. oraz 15. latach od diagnozy CLL - dane z odnalezionych źródeł**

W badaniu Parikh 2014 [30] w podgrupie wiekowej >55 r.ż. obserwowana kohorta (pacjenci zdiagnozowani, którzy nie rozpoczęli leczenia) po 5 latach od diagnozy CLL stanowi ok. 18% wyjściowej populacji. Po 10 latach odsetek ten maleje do ok. 4%, a po 15 latach pod obserwacją pozostaje tylko 7 pacjentów (0,3% wyjściowej populacji). W publikacjach Bulian 2011 [29] oraz Martinez-Trillos 2018 [32] po 15 latach od diagnozy CLL pod obserwacją zostało odpowiednio 2% oraz 1% wyjściowej populacji, co odpowiada 5 i 22 osobom. W publikacji Nabhan 2016, w której raportowano najkrótszą krzywą, ale zbudowaną na najliczniejszej grupie pacjentów, po 8 latach od diagnozy CLL pozostało 15% wyjściowej kohorty tj. 614 pacjentów. Ze względu na niepewność oszacowań krzywej TTFT w ostatnich latach horyzontu czasowego poszczególnych badań, wynikającą z niewielkiej liczby pacjentów pozostających pod obserwacją, w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że pacjenci podejmują terapię w ciągu pierwszych 15 lat od diagnozy CLL.

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

Wykres 3.

Odsetek leczonych pacjentów w zależności od czasu diagnozy CLL - Nabhan 2016



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

Tabela 35.

Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy CLL – Nabhan 2016

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

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

W celu przetestowania alternatywnych danych w zakresie omawianego parametru przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie. W testowanych scenariuszach uwzględniono dane ze źródła prowadzącego do najniższego (dane z publikacji Martinez-Trillos 2018) i najwyższego (dane z publikacji Parikh 2014) oszacowania liczby rozpoczynających leczenie w ciągu 15 lat od rozpoznania.

Tabela 36.

Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy CLL – warianty analizy wrażliwości

Czas od diagnozy (lata)	Scenariusz B1	Scenariusz B2 ^a
1	15,9%	23,1%
2	6,5%	8,0%
3	6,5%	8,0%
4	7,2%	6,0%
5	6,7%	6,0%
6	3,5%	5,4%
7	4,2%	5,0%
8	3,9%	3,3%
9	3,1%	3,0%
10	3,9%	3,1%
11	3,4%	2,1%
12	1,2%	3,2%
13	0,6%	2,4%
14	1,8%	2,6%
15	2,5%	1,0%

a) odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w grupie wiekowej do 55 i powyżej 55 r.ż. ważony liczbą pacjentów w tych grupach wiekowych

Na podstawie powyższych danych (liczba nowych przypadków CLL i odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach od diagnozy CLL) obliczono liczbę pacjentów, która rozpocznie leczenie w przyjętym horyzoncie czasowym analizy. Szczegóły oszacowania zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 37.

Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie w latach 2026–2027

Rok diagnozy CLL	Analiza podstawowa		Scenariusz B1		Scenariusz B2	
	2026	2027	2026	2027	2026	2027
2012	33	-	48	-	19	-
2013	35	33	34	47	50	19
2014	62	58	19	56	76	84
2015	39	37	22	11	60	45
2016	51	47	75	26	46	71
2017	48	44	74	64	59	39
2018	41	46	56	71	55	57
2019	66	45	78	62	66	60
2020	56	45	57	53	69	45
2021	62	56	47	57	73	69
2022	71	58	86	44	77	69
2023	101	110	143	133	117	118
2024	171	123	157	173	192	143
2025	158	142	130	130	158	159
2026	447	159	318	130	460	159
2027	-	450	-	320	-	463

Rok diagnozy CLL	Analiza podstawowa		Scenariusz B1		Scenariusz B2	
	2026	2027	2026	2027	2026	2027
Razem	1 444	1 452	1342	1377	1578	1599

2.5.2.3. PACJENCI NIEKWALIFIKUJĄCY SIĘ DO LECZENIA Z WYKORZYSTANIEM FCR

Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR, czyli pacjentów:

- w wieku 65 lat i powyżej,
- w wieku 18–64 lat i z obecnością co najmniej jednego z poniższych parametrów:
 - klirens kreatyniny (CrCL): ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub
 - liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub
 - wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagającej doustnej antybiotykoterapii potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta [40],

określono na podstawie badania Leblond 2018 [34] odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury w bazie PubMed oraz badania Lech-Marańda 2022 [35] odnalezionego w ramach niesystematycznego przeglądu Internetu. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3).

Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do terapii ze względu na wyżej wymienione czynniki oraz kryterium wieku 18-65 r.ż. określono na podstawie badania Leblond 2018. Charakterystykę badania przedstawiono w rozdziale A.3.2.3. W badaniu przedstawiono dane dotyczące pacjentów w stanie FIT i UNFIT, przy czym stan UNFIT rozumiano jako liczba punktów wg skali CIRS > 6 i/lub CrCL < 70 ml/min.

Tabela 38.
Odsetek pacjentów FIT oraz UNFIT – wartość przyjęta w analizie

Parametr	Liczba pacjentów FIT	Liczba pacjentów UNFIT	Liczba wszystkich pacjentów	Źródło
Ogółem	339	292	631	Leblond 2018 [34]
≥ 65 r.ż.	102	223	325	
18-64 r.ż.	237	69	306	
Odsetek pacjentów UNFIT w wieku 18-65 r.ż. wśród całej populacji badania (A)		23% ^b		

^b Iloraz liczby pacjentów UNFIT w wieku 18-65 r.ż. i liczby wszystkich pacjentów w wieku 18-65 r.ż. (69 / 306)

Odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż. określono na podstawie polskiego badania Lech-Marańda 2022, w którym autorzy przedstawili strukturę wieku pacjentów z rozpoznaniem CLL. Zgodnie z cytowanym badaniem, pacjentów w przedziałach wiekowych 65-74 r.ż., 75-84 r.ż. oraz 85+ jest odpowiednio 33,7%, 27,2% oraz 5,5%. W związku z powyższym pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż. jest 67%.

Tabela 39.
Odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż. - wartość przyjęta w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek pacjentów ≥ 65 r.ż. (B)	67%	Lech-Marańda 2022 [35]

Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR określono, kompilując odsetek pacjentów UNFIT w wieku 18-65 r.ż. (Tabela 38) oraz odsetek pacjentów ≥ 65 r.ż. (Tabela 39). Otrzymaną wartość zaprezentowano w tabeli poniżej i wykorzystano w dalszych obliczeniach populacji docelowej analizy.

Tabela 40.
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR – dane przyjęte w analizie

Parametr	Wartość
Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (subpopulacja UNFIT)	74% ^a

a) $B+(1-B)*A$ (por. oznaczenia w Tabeli 38 i Tabeli 39)

2.5.2.4. PODSUMOWANIE

Całkowita liczebność populacji docelowej wynosi 1 444 i 1 452 osoby odpowiednio w 2026 i 2027 roku. Liczebność subpopulacji FIT wynosi 373 osoby w roku 2026 oraz 376 osób w roku 2027, natomiast subpopulacji UNFIT 1 070 osób w roku 2026 oraz 1 076 osób w roku 2027. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej.

Tabela 41.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	Odsetek	2026	2027
Liczba nowo rozpoznanych pacjentów z CLL rozpoczynających leczenie w danym roku, w tym	-	1 444	1 452
Liczba pacjentów z subpopulacji FIT	26%	373	376
Liczba pacjentów z subpopulacji UNFIT	76%	1 070	1 076

W poniższej tabeli zestawiono liczebność populacji docelowej uwzględnioną w poszczególnych scenariuszach analizy.

Tabela 42.
Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa

Parametr	2026	2027
Analiza podstawowa		
Populacja docelowa, w tym:	1 444	1 452
Subpopulacja FIT	373	376
Subpopulacja UNFIT	1 070	1 076
Analiza wrażliwości – scenariusz A1		
Populacja docelowa, w tym:	1 372	1 360

Parametr	2026	2027
Subpopulacja FIT	355	352
Subpopulacja UNFIT	1 017	1 008
Analiza wrażliwości – scenariusz A2		
Populacja docelowa, w tym:	1 493	1 515
Subpopulacja FIT	386	392
Subpopulacja UNFIT	1 107	1 123
Analiza wrażliwości – scenariusz B1		
Populacja docelowa, w tym:	1 342	1 377
Subpopulacja FIT	347	356
Subpopulacja UNFIT	995	1 021
Analiza wrażliwości – scenariusz B2		
Populacja docelowa, w tym:	1 578	1 599
Subpopulacja FIT	408	414
Subpopulacja UNFIT	1 170	1 185

2.6. Udział leków

2.6.1. Scenariusz istniejący

Prognozowane udziały opcji terapeutycznych w populacji docelowej określono w oparciu o dane dostępne na portalu *Zdrowe dane* [7] dotyczące liczby pacjentów stosujących poszczególne terapie z podziałem na linie leczenia w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową oraz na podstawie danych refundacyjnych z realizacji programu lekowego B.79 (dane pochodzą z portalu IkarPro [2]). Dane opublikowane na portalu *Zdrowe dane* zawierają informacje o realizacji świadczeń w ramach programów lekowych leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (programy: B.79., B.92., B.103.) dla lat 2019–2024 i zostały przygotowane na podstawie stanu bazy Centrali NFZ na dzień 7.05.2025 r. W scenariuszu istniejącym założono, że ZAN nie jest finansowany ze środków publicznych w populacji FIT.

Poniżej zaprezentowano dane zaczerpnięte z portalu *Zdrowe dane* i odnoszące się do schematów leczenia stosowanych w populacji docelowej niniejszej analizy, tj. schematów stosowanych m.in. w I linii terapii (w zestawieniu nie uwzględniono schematów leczenia stosowanych wyłącznie u pacjentów z oporną lub nawrotową CLL). Dane prezentowane w bazie *Zdrowe dane* zostały udostępnione w dwóch wariantach – jako liczba pacjentów leczonych danym schematem łącznie w latach 2019–2024 oraz w roku 2024. W ramach niniejszej analizy wykorzystano wartości odnoszące się tylko do 2024 r.

Tabela 43.
Liczba leczonych pacjentów w 2024 r. z zastosowaniem poszczególnych terapii – dane z portalu *Zdrowe dane*

Terapia	Linia leczenia	Liczba pacjentów w podziale na linie leczenia	Liczba pacjentów bez względu na linię leczenia
AKA	I	578	988
	II lub kolejna	410	
IBR	I lub kolejne	b.d.	991
VEN + IBR	I	240	240
VEN + OBI	I	680	680
ZAN	I	309	575
	II lub kolejna	266	

b.d. – brak danych

Dla IBR dostępne dane NFZ nie zawierały informacji o liczbie pacjentów leczonych na poszczególnych liniach terapii. Do określenia tej liczby posłużono się danymi dotyczącymi realizacji programu lekowego B.79 [2] (Tabela 44).

Tabela 44.
Liczba pacjentów leczonych - realizacja programów lekowych

Schemat leczenia	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
IBR	-	252	494	572	711	767	1 116	1 267

IBR jest refundowany w populacji pacjentów z CLL od lipca 2017 r., przy czym początkowo wskazanie refundacyjne obejmowało wyłącznie pacjentów leczonych w ramach II lub kolejnych linii leczenia z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji genu TP53 (del17 i/lub mTP53). Od stycznia 2021 r. z leczenia finansowanego ze środków publicznych z zastosowaniem IBR mogą również skorzystać pacjenci leczeni na co najmniej II linii bez del17p i/lub mTP53, natomiast od stycznia 2023 r. również pacjenci z del17p i/lub mTP53 w ramach I linii leczenia. Zatem na potrzeby niniejszej analizy liczbę pacjentów leczonych IBR w ramach I linii leczenia wyznaczono jako różnicę między liczbą pacjentów leczonych w programie lekowym w 2023 r., a liczbą pacjentów leczonych w tym programie w 2022 r. Podejście to zakłada, że liczba pacjentów przerywających leczenie w ramach II lub kolejnej linii leczenia jest równa liczbie pacjentów rozpoczynających leczenie w ramach tych linii leczenia. Oszacowany w ten sposób rozkład pacjentów leczonych IBR w podziale na linie leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 45).

Tabela 45.
Rozkład pacjentów leczonych IBR w podziale na linie leczenia

Linia leczenia	N	%
I linia	349 (B-A)	31%
II i kolejna (A)	767 ^a	69%
Razem (B)	1 116 ^b	100%

a) dane dla 2022 roku

b) dane dla 2023 roku

Ze względu na niepewność oszacowanych wartości przeprowadzono alternatywne obliczenia odsetka pacjentów stosujących IBR w I linii leczenia (scenariusz C1). W scenariuszu tym przyjęto, że odsetek pacjentów stosujących IBR w I linii leczenia spośród leczonych IBR na wszystkich liniach będzie taki sam jak w przypadku AKA. Wartość określona na podstawie danych NFZ z portalu Zdrowe dane (patrz Tabela 43) zaprezentowano poniżej.

Tabela 46.
Rozkład pacjentów leczonych AKA w podziale na linie leczenia – *Zdrowe dane*

Linia leczenia	Liczba pacjentów	%
I linia	578	59%
II i kolejna	410	41%
Razem	988	100%

W poniższej tabeli zestawiono uwzględniony w dalszych obliczeniach odsetek pacjentów leczonych IBR w ramach I linii leczenia wśród wszystkich pacjentów leczonych IBR.

Tabela 47.
Odsetek pacjentów stosujących IBR w I linii– dane uwzględnione w analizie

Wariant analizy	Odsetek pacjentów stosujących IBR w I linii	Źródło
Analiza podstawowa	31%	Dane NFZ dla IBR na podstawie danych odnośnie realizacji programu lekowego
Scenariusz C1	59%	Dane NFZ dla AKA na podstawie danych z portalu <i>Zdrowe dane</i>

Na podstawie danych dotyczących liczby pacjentów leczonych IBR bez względu na linię leczenia (Tabela 43) oraz oszacowanego odsetka pacjentów stosujących IBR w I linii leczenia (Tabela 47) oszacowano liczbę pacjentów leczonych IBR w ramach I linii (Tabela 48).

Tabela 48.
Liczba pacjentów leczonych IBR mono w I linii – analiza podstawowa

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów leczonych IBR w 2024 r.	991
Odsetek pacjentów leczonych w ramach I linii	31%
Liczba pacjentów leczonych IBR w ramach I linii	310

Na podstawie liczby pacjentów leczonych z zastosowaniem poszczególnych schematów w ramach I linii leczenia (Tabela 43, Tabela 48) oraz odsetka pacjentów niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (Tabela 40) określono udziały terapii stosowanych w subpopulacji FIT/UNFIT. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane udziały poszczególnych terapii z podziałem na subpopulację FIT oraz UNFIT.

Tabela 49.
Udziały poszczególnych terapii w ramach subpopulacji FIT oraz UNFIT

Schemat leczenia	Całkowita liczba pacjentów	Subpopulacja FIT (26%)		Subpopulacja UNFIT (74%)	
		N ^a	%	N ^a	%
ZAN	309	-	-	309	19%
AKA	578	150	32%	428	26%
IBR	310	80	17%	230	14%
VEN+IBR	240	62	13%	178	11%
VEN+OBI	680	176	38%	504	31%
Razem	2 117	468	100%	1 649	100%

a) N = całkowita liczba pacjentów * odsetek pacjentów kwalifikujących/niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (za wyjątkiem ZAN – dla ZAN zgodnie z aktualnym statusem refundacyjnym przyjęto, że wszyscy pacjenci są z subpopulacji UNFIT)

Należy podkreślić, że oszacowany w ten sposób rozkład terapii został określony w oparciu o najnowsze dostępne dane dla 2024 r, w którym do refundacji wprowadzono dwa nowe schematy terapeutyczne: ZAN (w subpopulacji UNFIT) oraz VEN + IBR (w całej populacji docelowej).

W poniższej tabeli zestawiono udziały rozważanych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym (Tabela 50).

Tabela 50.
Udziały poszczególnych w subpopulacji FIT/UNFIT – wartości uwzględnione w obliczeniach, scenariusz istniejący

W ramach analizy dla scenariusza nowego określono docelowe rozpowszechnienie jakie osiągnie terapia ZAN w populacji FIT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strona 44

równolegle analizie ekonomicznej [36]. W scenariuszach dodatkowych analizy przetestowano wartości większe/mniejsze o 10% względem scenariusza podstawowego analizy (wariant F analizy wrażliwości).

Tabela 52.
Masa ciała pacjentów z populacji docelowej

Parametr	Scenariusz	Wartość
Masa ciała [kg]	Analiza podstawowa	■
	Analiza wrażliwości – scenariusz F1	■
	Analiza wrażliwości – scenariusz F2	■

2.7.2. Dawkowanie

W niniejszej analizie dawkowanie leków przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [36]. W poniższej tabeli zestawiono schematy dawkowania uwzględnionych w analizie terapii.

Tabela 53.
Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie

Schemat	Dawka na podanie	Schemat dawkowania	Czas trwania terapii
ZAN	320 mg (4 kapsułki 80 mg)	Podawanie raz na dobę pełnej dawki 320 mg lub dwa razy na dobę po 160 mg	Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
ACA	100 mg (1 kapsułka)	2 razy na dobę co 12 godzin, łącznie 200 mg	Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
IBR	420 mg (3 kapsułki)	Podawanie raz na dobę	Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.
VEN+OBI	VEN	Miareczkowanie (dawka dzienna utrzymywana przez tydzień): 1.: 20 mg; 2.: 50 mg, 3.: 100 mg, 4.: 200 mg, 5.: 400 mg; następnie 400 mg raz na dobę. Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki VEN w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu łącznie.	VEN 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni; 6 cykli w skojarzeniu z OBI, następnie 6 cykli VEN w monoterapii.
	OBI	100 mg w 1. dniu 1. cyklu, następnie 900 mg w 1. lub 2. dniu. Następnie 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego cyklu łącznie przez 6 cykli. ^a	
VEN+IBR	VEN	Miareczkowanie (dawka dzienna utrzymywana przez tydzień): 1.: 20 mg; 2.: 50 mg, 3.: 100 mg, 4.: 200 mg, 5.: 400 mg; następnie 400 mg raz na dobę.	IBR jako pojedynczy lek przez 3 cykle (28 dni każdy), a następnie przez 12 cykli łącznie z VEN.
	IBR	420 mg (3 kapsułki)	

a) Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego.

2.7.3. Względna intensywność dawki

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego im leczenia. W celu jak najdokładniejszego odzwierciedlenia rzeczywistych

dawek stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej w modelu obliczeniowym uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, *relative dose intensity*). Wartość RDI w niniejszej analizie przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [36].

Tabela 54.
Intensywność dawki – wartości uwzględnione w analizie

Schemat	RDI (mediana)
ZAN	98,0%
AKA	99,2%
IBR	98,0%
VEN + OBI	95,1%
VEN + IBR	95,1%

2.7.4. Czas trwania terapii

Leczenie ZAN, IBR oraz AKA powinno trwać do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania [40]. Schemat VEN + OBI zgodnie z zapisami programu lekowego stosowany jest przez maksymalnie 12 cykli leczenia, natomiast schemat VEN + IBR przez maksymalnie 15 cykli leczenia [40]. Zatem w ramach niniejszej analizy czas trwania leczenia dla VEN + IBR oraz VEN + OBI ograniczono przez maksymalną liczbę cykli terapii.

W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące czasu trwania leczenia.

Tabela 55.
Maksymalny czas trwania terapii uwzględnionych w analizie

Interwencja	Maksymalny czas leczenia
ZAN	Brak ograniczeń
IBR	Brak ograniczeń
AKA	Brak ograniczeń
VEN + OBI	12 cykli
VEN + IBR	15 cykli

2.8. Koszty

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

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia,

- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia,
- koszty profilaktyki zespołu rozpadu guza.

Wszystkie uwzględnione w analizie koszty zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [36].

2.8.1. Koszty interwencji

Koszt ZAN uzyskano od Zamawiającego. [REDAKTOWANO]. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu marży hurtowej w wysokości 6% oraz stawki VAT w wysokości 8%. [REDAKTOWANO]

W analizie uwzględniono proponowane przez Zamawiającego zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*), w ramach których Zamawiający zobowiązuje się do [REDAKTOWANO]

Tabela 56.
Cena produktu Brukinsa®

Produkt	Cena zbytu netto	Cena hurtowa ^a	Cena hurtowa brutto ^b	Limit finansowania	Maksymalna cena dla świadczeniodawcy
Brukinsa®, 120 x 80 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

a) Cena hurtowa: cena zbytu netto + marża hurtowa

b) Cena hurtowa brutto: cena hurtowa + VAT

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty leczenia z zastosowaniem ZAN w przeliczeniu na cykl terapii (28 dni) oszacowane na podstawie uwzględnionego dawkowania (rozdz. 2.7.2), wskazanych powyżej kosztów leku oraz przyjętej względnej intensywności dawki (rozdz.2.7.3).

Tabela 57.
Koszty terapii z zastosowaniem ZAN w przeliczeniu na cykl leczenia

Schemat leczenia	Koszt na cykl (28 dni)
ZAN	[REDAKTOWANO]

2.8.2. Pozostałe kategorie kosztowe

W poniższych tabelach przedstawiono wykorzystane w obliczeniach koszty zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [36].

Tabela 58.

Koszty terapii z zastosowaniem komparatorów w przeliczeniu na cykl leczenia

Schemat leczenia	Cykl	Koszt na cykl (28 dni)
AKA	Wszystkie	8 370,76 zł
IBR	Wszystkie	7 839,43 zł
VEN + OBI	1	20 573,34 zł
	2.–6.	19 044,66 zł
	7.–12.	13 204,74 zł
VEN + IBR	1.–3.	7 607,45 zł
	4.	10 661,05 zł
	5.–15.	20 812,19 zł

Tabela 59.

Koszty podania terapii w przeliczeniu na cykl leczenia

Schemat leczenia	Cykl	Koszt podania na cykl (28 dni)
ZAN	Wszystkie	0,00 zł
AKA	Wszystkie	0,00 zł
IBR	Wszystkie	0,00 zł
VEN + OBI	1	2 653,43 zł
	2.–6.	884,48 zł
	7.–12.	0,00 zł
VEN + IBR	Wszystkie	0,00 zł

Tabela 60.

Koszty monitorowania terapii w przeliczeniu na cykl leczenia

Schemat leczenia	Rok terapii	Koszt na cykl (28 dni)
ZAN	1. rok	561,44 zł
	Kolejne lata	476,31 zł
AKA	1. rok	561,44 zł
	Kolejne lata	476,31 zł
IBR	1. rok	561,44 zł
	Kolejne lata	476,31 zł
VEN + OBI	1. rok	608,22 zł
VEN + IBR	1. rok	561,44 zł
	Kolejne lata	476,31 zł

Tabela 61.

Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia

Parametr	Koszt na cykl
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia	41,89 zł

Tabela 62.
Koszt profilaktyki TLS

Schemat	Koszt
ZAN	■
AKA	■
IBR	■
VEN + OBI	■
VEN + IBR	■

2.9. 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: liczba zgonów z powodu CLL,
 - wariant B: czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia,
- parametry dotyczące udziałów leków:
 - wariant C: odsetek pacjentów leczonych IBR w I linii leczenia,
 - wariant D: udziały komparatorów,
 - wariant E: rozpowszechnienie ZAN,
- parametry dotyczące charakterystyki pacjentów:
 - wariant F: masa ciała,
- pozostałe parametry:
 - wariant G: uwzględnienie przerywania leczenia z zastosowaniem porównywanych schematów.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczano prognozowane wydatki 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 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 (Aneks A.2).

3. Wyniki analizy

Zgodnie z przyjętą metodyką (rozdz. 2.3), w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Brukinsa® oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej dla leków uwzględnionych w analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wydatki z uwzględnieniem RSS. Wydatki bez uwzględnienia RSS zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1).

3.1. Populacja docelowa

Prognoszowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 1 444 osoby w roku 2026 oraz 1 452 osoby w roku 2027. Prognoszowana liczebność pacjentów z subpopulacji FIT wynosi 373 osoby w roku 2026 oraz 376 osób w roku 2027, natomiast z subpopulacji UNFIT 1 070 osób w roku 2026 oraz 1 076 osób w roku 2027.

Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z subpopulacji FIT nie otrzymuje leczenia ZAN. [REDACTED]

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

Tabela 63.
Liczebność populacji docelowej w latach 2026-2027

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

[illegible]

Kategoria	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Koszty leków, w tym:		
<i>ZAN</i>		
<i>Pozostałe leki</i>		
Pozostałe wydatki, w tym:		

[illegible]

Tabela 65.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy

Kategoria	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Subpopulacja UNFIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Populacja całkowita		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		

3.4. Wydatki inkrementalne

Tabela 66.
Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, wydatki inkrementalne

Kategoria	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Subpopulacja UNFIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Populacja całkowita		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		

3.5. Podsumowanie

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

Tabela 67.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa

Scenariusz	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Scenariusz istniejący	373	376
Scenariusz nowy	373	376
Subpopulacja UNFIT		
Scenariusz istniejący	1 070	1 076
Scenariusz nowy	1 070	1 076
Subpopulacja całkowita		
Scenariusz istniejący	1 444	1 452
Scenariusz nowy	1 444	1 452

Tabela 68.
Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████
Wydatki inkrementalne	██████	██████
Subpopulacja UNFIT		
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████
Wydatki inkrementalne	██████	██████
Populacja całkowita		
Scenariusz istniejący	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████
Wydatki inkrementalne	██████	██████

4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

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

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania ZAN ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie CLL. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie choroby CLL będą w stanie prowadzić również terapię lekiem ZAN.

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

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ZAN zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie ZAN w analizowanej populacji docelowej.

Tabela 69.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ZAN 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 przeprowadzono analizy w podgrupach
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano
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.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych dla pacjentów z populacji docelowej.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
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	Ze względu na poszerzenie spektrum terapeutycznego wprowadzenie produktu może zwiększyć satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do obecnie stosowanych metod leczenia.

5. Podsumowanie i wnioski

POPULACJA

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej wynosi 1 444 osoby w roku 2026 oraz 1 452 osoby w roku 2027. Prognozowana liczebność pacjentów z subpopulacji FIT wynosi 373 osoby w roku 2026 oraz 376 osób w roku 2027, natomiast z subpopulacji UNFIT 1 070 osób w roku 2026 oraz 1 076 osób w roku 2027.

Liczebność populacji docelowej jest taka sama w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym.

W scenariuszu istniejącym żaden pacjent z subpopulacji FIT nie otrzymuje leczenia ZAN [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY

[REDAKTOWANE]

SCENARIUSZ NOWY

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]

Strona **59**

- [illegible]

7. Dyskusja

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych zanubrutynibu w populacji dorosłych uprzednio nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową albo chłoniakiem z małych limfocytów B spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Określenie liczebności populacji docelowej, uwzględniając wszystkie kryteria włączenia jej do programu lekowego, jest procesem złożonym. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono jednego źródła danych, na podstawie którego możliwe byłoby wyznaczenie liczebności populacji docelowej. W związku z istotnymi i dynamicznymi zmianami w kryteriach refundacyjnych programów lekowych dla CLL w ostatnich latach, niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnej estymacji liczebności populacji docelowej. W związku z powyższym, oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie obowiązujących kryteriów włączenia do programu lekowego, z wykorzystaniem dostępnych danych pochodzących Krajowego Rejestru Nowotworów, Głównego Urzędu Statystycznego, opublikowanych dla analizowanej jednostki chorobowej analiz AWA oraz danych epidemiologicznych z odnalezionych publikacji. Wpływ zastosowanych założeń na wyniki analizy oceniono w ramach analizy wrażliwości.

W populacji docelowej pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w Polsce, aktualnym standardem terapeutycznym są nowoczesne terapie celowane, oparte na inhibitorach kinazy Brutona oraz antagonistach białek z rodziny BCL-2. Terapie te charakteryzują się wyższą skutecznością oraz korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z wcześniej stosowaną immunochemioterapią. Refundacja terapii celowanych ograniczona jest do chorych, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. W ramach tego programu finansowane w I linii leczenia terapie celowane to: ZAN, IBR, AKA, VEN + OBI oraz VEN + IBR. VEN + OBI, VEN + IBR oraz AKA finansowane są bez dodatkowych ograniczeń, natomiast pozostałe terapie refundowane są pod warunkiem spełnienia dodatkowych warunków. W szczególności ZAN obecnie finansowany jest wyłącznie w populacji pacjentów niekwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia schematem FCR (subpopulacja UNFIT). [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją zanubrutynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów B wiązać się będzie ze [REDACTED] wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Należy jednak podkreślić, że pozytywna decyzja w zakresie finansowania tej terapii przyczyni się do rozszerzenia wachlarza

dostępnych opcji terapeutycznych, zwiększając możliwości doboru leczenia adekwatnego do indywidualnych cech i potrzeb pacjenta. Wprowadzenie ZAN do refundacji w omawianym wskazaniu może pozytywnie wpłynąć na jakość opieki nad chorymi z CLL/SLL, umożliwiając zastosowanie terapii o potwierdzonej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, refundacja ZAN w rozważanej populacji docelowej stworzy warunki do bardziej zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego, co jest zgodne z aktualnymi trendami w onkologii i hematologii.

8. Bibliografia

1. ██████████ (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów B z wykorzystaniem zanubrutynibu (Brukinsa®). HTA Consulting.
2. IkarPro. Dostęp: <https://www.ikarpro.pl/pl/#/>.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Brukinsa. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf.
4. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1). Zlecenie 56/2016. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf.
5. Analiza weryfikacyjna. Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”. Zlecenie 104/2023. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/104/AWA/2023%2010%2018%20OT%20AWA%20Calquence%20BIP_REOPTR.pdf.
6. Otwarte dane. Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków). Dostęp: <https://dane.gov.pl/en/dataset/2557,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadczy>.
7. Zdrowe dane. Liczba pacjentów w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/program-lekowy-bialaczka-limfocytowa>.
8. Analiza wpływu na budżet. Zanubrutynib (Brukinsa) w terapii nawrotowego lub opornego chłoniaka strefy brzeżnej. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/099/AW/BeiGene_Brukinsa_MZL_BIA_ver.1.00_zaczernionia.pdf.
9. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na makroglobulinemię Waldenströma (ICD 10: C88.0)”. Zlecenie 115/2022. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/115/AWA/115_AWA_OT.4231.60.2022_Brukinsa_BIP.pdf.
10. (2018) First UK Waldenström's Macroglobulinaemia Registry Report (WMUK). The Rory Morrison Registry. Dostęp: <https://e-dendrite.com/Publishing/Reports/Macroglobulinaemia/WM2018.pdf>.
11. Zanubrutynib (Brukinsa®) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma. Analiza wpływu na budżet. Zlecenie 115/2022. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/115/AW/115%20AW%20OT.4231.60.2022%20Brukinsa%20BIA.pdf.
12. Uppal E, Khwaja J, Bomszyk J, McCarthy H, Kothari J, Walton P, Scorer H, Kyriakou C, El-Sharkawi D, D'Sa S. (2023) The Rory Morrison WMUK Registry for Waldenström macroglobulinaemia: The growth of a national registry for a rare disorder. *Br J Haematol* 201(5):905–912.
13. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD 10: C82)”. Zlecenie 88/2018. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/088/AWA/088_AWA_OT.4331.13.2018_Gazyvaro_FL_2018.07.13_BIP.pdf.
14. Otwarte dane. Liczba pacjentów, dla których w poszczególnych latach odnotowano w danych NFZ zaraportowanie świadczenia z danym kodem rozpoznania głównego wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków) po raz pierwszy. Dostęp: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2561,liczba-pacjentow-dla-ktorych-w-poszczegolnych-lata>.
15. Patmore R, Smith A, Cathy B, Roman E, Crouch S. (2015) Predicting Time to Treatment in Follicular Lymphoma Using Population-Based Data. *Blood* 126(23):3912–3912.
16. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Caron PC, Falchi L, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Joffe E, Kumar A, Matasar MJ, et al. (2020) Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 10(7):74.
17. Ge W, Arnason JE, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Kanas G. (2021) EPR21-034: Epidemiology of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) and Follicular Lymphoma (FL) Patients by Line of Therapy in the United States (US) and Europe (EU). *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 19(3.5):EPR21-034.

18. Casulo C, Day B, Dawson KL, Zhou X, Flowers CR, Farber CM, Hainsworth JD, Cerhan JR, Link BK, Zelenetz AD, Friedberg JW. (2015) Disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of follicular lymphoma in patients 40 years of age and younger: an analysis from the National Lymphocare Study. *Annals of Oncology* 26(11):2311–2317.
19. Arushi Khurana null, 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.
20. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Catalano JV, Brice P, Lemonnier F, Martin A, Casasnovas O, Pedersen LM, Dorvaux V, Simpson D, et al. (2019) Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J Clin Oncol* 37(31):2815–2824.
21. 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, et al. (2023) Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica* 108(3):822–832.
22. 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/DocDetails.xsp?id=wdu20111220696>.
23. Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Marańda E. (2016) Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013. *Hematologia* 7(2):108–116.
24. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”. Zlecenie 17/2019. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf.
25. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”. Zlecenie 73/2022. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf.
26. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Zlecenie 40/2023. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/040/AWA/OT.423.1.13.2023_Imbruvica_CLL_BIP_REOPTR.pdf.
27. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Zlecenie 41/2023. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/041/AWA/2023%2007%2006%20OT%20AWA%20Brukinsa%20raport%20BIP.pdf.
28. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”. Zlecenie 61/2017. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/061/AWA/061_AWA_OT_4351_17_2017_Arzerra_29.06.2017.pdf.
29. Bulian P, Tarnani M, Rossi D, Forconi F, Del Poeta G, Bertoni F, Zucca E, Montillo M, Pozzato G, Deaglio S, D'Arena G, Efremov D, Marasca R, Lauria F, Gattei V, et al. (2011) Multicentre validation of a prognostic index for overall survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol* 29(2):91–99.
30. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Schwager SM, Bowen DA, Conte M, Jelinek DF, Slager SL, Shanafelt TD. (2014) Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica* 99(1):140–147.
31. Nabhan C, Chaffee KG, Slager SL, Galanina N, Achenbach SJ, Schwager SM, Kay NE, Shanafelt TD. (2016) Analysis of racial variations in disease characteristics, treatment patterns, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 91(7):677–680.
32. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Delgado J, Aymerich M, Rozman M, Baumann T, González-Díaz M, Hernández JM, Alcoceba M, Muntanola A, Terol MJ, Navarro B, Giné E, Jares P, Beà S, et al. (2018) The mutational landscape of small lymphocytic lymphoma compared to non-early stage chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 59(10):2318–2326.
33. Nørgaard CH, Søgaard NB, Bicciler JL, Pilgaard L, Eskesen MH, Kjartansdóttir TH, Bøgsted M, El-Galaly TC. (2018) Limited value of routine follow-up visits in chronic lymphocytic leukemia managed initially by watch and wait: A North Denmark population-based study. *PLoS One* 13(12):e0208180.
34. Leblond V, Aktan M, Ferra Coll CM, Dartigeas C, Kisro J, Montillo M, Raposo J, Merot J-L, Robson S, Gresko E, Bosch F, Stilgenbauer S, Foà R. (2018) Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for

9. Spis elementów

9.1. Spis tabel

Tabela 1.	Liczebność populacji docelowej w 2025 roku	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej 2025 roku	11
Tabela 3.	Liczebność populacji, w której stosowany jest ZAN	12
Tabela 4.	Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Brukinsa® zgodnie z ChPL	13
Tabela 5.	Liczba populacji pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ZAN – 2025 r.	13
Tabela 6.	Liczba pacjentów leczonych w 2024 r. w programie lekowym B.79	14
Tabela 7.	Liczba populacji pacjentów z MZL kwalifikujących się do leczenia ZAN	14
Tabela 8.	Liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym dla kodu ICD-10: C88.0 – dane z AWA 115/2022	15
Tabela 9.	Liczba dorosłych pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego ICD-10: C88.0 – dane z portalu <i>Otwarte dane</i>	15
Tabela 10.	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 11.	Skorygowane dane z portalu <i>Otwarte dane</i> odnośnie liczby pacjentów z WM	16
Tabela 12.	Liczba pacjentów z WM w Polsce	16
Tabela 13.	Liczba pacjentów z chorobą objawową kwalifikującą się do ewentualnego leczenia w Polsce	16
Tabela 14.	Liczba pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia	17
Tabela 15.	Liczba pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii	17
Tabela 16.	Liczba populacji pacjentów z WM 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 dorosłych pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego ICD-10: C82 po raz pierwszy – dane z portalu <i>Otwarte dane</i>	18
Tabela 19.	Liczba nowych zachorowań na FL w Polsce – prognoza na 2025 r.	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	19
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 – 2025 r.	20
Tabela 25.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	22
Tabela 26.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C91.1 – dane z AWA	28
Tabela 27.	Liczba dorosłych pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg ICD-10: C91.1 – dane z portalu <i>Otwarte dane</i>	28
Tabela 28.	Współczynnik określający zależność między liczbą pacjentów z CLL z danych AWA 104/2023 i danych z portalu <i>Otwarte dane</i> dla lat 2015-2022	28
Tabela 29.	Skorygowane dane z portalu <i>Otwarte dane</i> odnośnie liczby pacjentów z CLL	28
Tabela 30.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1 w latach 2004–2027	30

Tabela 31.	Liczba zgonów na CLL w latach 1999–2023 – GUS, Didkowska 2016	31
Tabela 32.	Liczba zgonów w latach 2024–2027 – prognoza	32
Tabela 33.	Liczba nowych rozpoznań CLL – analiza podstawowa	32
Tabela 34.	Charakterystyka badań dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia CLL	33
Tabela 35.	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy CLL – Nabhan 2016	35
Tabela 36.	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w zależności od czasu diagnozy CLL – warianty analizy wrażliwości	36
Tabela 37.	Liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie w latach 2026–2027	36
Tabela 38.	Odsetek pacjentów FIT oraz UNFIT – wartość przyjęta w analizie	37
Tabela 39.	Odsetek pacjentów w wieku ≥ 65 r.ż. - wartość przyjęta w analizie	38
Tabela 40.	Odsetek pacjentów niekwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem schematu FCR – dane przyjęte w analizie	38
Tabela 41.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	38
Tabela 42.	Liczebność populacji docelowej – analiza podstawowa	38
Tabela 43.	Liczba leczonych pacjentów w 2024 r. z zastosowaniem poszczególnych terapii – dane z portalu <i>Zdrowe dane</i>	40
Tabela 44.	Liczba pacjentów leczonych - realizacja programów lekowych	40
Tabela 45.	Rozkład pacjentów leczonych IBR w podziale na linie leczenia	40
Tabela 46.	Rozkład pacjentów leczonych AKA w podziale na linie leczenia – <i>Zdrowe dane</i>	41
Tabela 47.	Odsetek pacjentów stosujących IBR w I linii– dane uwzględnione w analizie	41
Tabela 48.	Liczba pacjentów leczonych IBR mono w I linii – analiza podstawowa	41
Tabela 49.	Udziały poszczególnych terapii w ramach subpopulacji FIT oraz UNFIT	42
Tabela 50.	Udziały poszczególnych w subpopulacji FIT/UNFIT – wartości uwzględnione w obliczeniach, scenariusz istniejący	42
Tabela 51.	Udziały poszczególnych terapii w zależności od populacji FIT/UNFIT – wartości uwzględnione w obliczeniach, scenariusz nowy	44
Tabela 52.	Masa ciała pacjentów z populacji docelowej	45
Tabela 53.	Dawkowanie leków uwzględnionych w analizie	45
Tabela 54.	Intensywność dawki – wartości uwzględnione w analizie	46
Tabela 55.	Maksymalny czas trwania terapii uwzględnionych w analizie	46
Tabela 56.	Cena produktu Brukinsa®	47
Tabela 57.	Koszty terapii z zastosowaniem ZAN w przeliczeniu na cykl leczenia	47
Tabela 58.	Koszty terapii z zastosowaniem komparatorów w przeliczeniu na cykl leczenia	48
Tabela 59.	Koszty podania terapii w przeliczeniu na cykl leczenia	48
Tabela 60.	Koszty monitorowania terapii w przeliczeniu na cykl leczenia	48
Tabela 61.	Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów po przerwaniu leczenia	48
Tabela 62.	Koszt profilaktyki TLS	49
Tabela 63.	Liczebność populacji docelowej w latach 2026-2027	50
Tabela 64.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz istniejący	51
Tabela 65.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy	53
Tabela 66.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, wydatki inkrementalne	54
Tabela 67.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – populacja docelowa	55
Tabela 68.	Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z uwzględnieniem RSS	55
Tabela 69.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ZAN ze środków publicznych	56
Tabela 70.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 24.10.2023 r. dla analizy wpływu na budżet	69
Tabela 71.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS	72
Tabela 72.	Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, wydatki inkrementalne, bez RSS	73
Tabela 73.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	74
Tabela 74.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS	75
Tabela 75.	Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS w subpopulacji FIT	76

Tabela 76.	Strategia przeszukania bazy Medline – polskie dane epidemiologiczne	78
Tabela 77.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia w bazie PubMed.....	78
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania danych dotyczących odsetka pacjentów UNFIT w bazie PubMed.....	79
Tabela 79.	Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ, rozpoznanie wg ICD – 10: C91.1 – <i>Otwarte Dane</i>	81
Tabela 80.	Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.1 – dane NFZ, niepowtarzające się numery PESEL	82

9.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym wg ICD-10 C91.1.....	29
Wykres 2.	Odsetek pacjentów leczonych w I linii po 5., 8., 10. oraz 15. latach od diagnozy CLL - dane z odnalezionych źródeł.....	34
Wykres 3.	Odsetek leczonych pacjentów w zależności od czasu diagnozy CLL - Nabhan 2016	35

10. 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
§ 3.	
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.2
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.2
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.1.3, 1.4, 2
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załącznik analizy

Wymagania		Rozdział
§ 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
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdz.2.8.1
§ 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.1.3
§ 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.8
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.		

Tabela 71.

Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, scenariusz nowy, bez RSS

Kategoria	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Subpopulacja UNFIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Populacja całkowita		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		

A.1.2. Wydatki inkrementalne

Tabela 72.

Wydatki płatnika publicznego – analiza podstawowa, wydatki inkrementalne, bez RSS

Kategoria	2026	2027
Subpopulacja FIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Subpopulacja UNFIT		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem		
Populacja całkowita		
Koszty leków, w tym:		
ZAN		
Pozostałe leki		
Pozostałe wydatki, w tym:		
Podanie		
Monitorowanie w trakcie leczenia		
Profilaktyka TLS		
Monitorowanie po przerwaniu leczenia		
Razem	6,99 mln zł	23,54 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 podlegać 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 73.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Uzasadnienie
Liczba zgonów z CLL	A0	Regresja z uwzględnieniem wszystkich danych	Rozdz. 2.5.2.1
	A1	Średnia z ostatnich 3 dostępnych lat	
	A2	Regresja bez uwzględnienia 3 ostatnich lat	
Czas od diagnozy do rozpoczęcia leczenia	B0	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii na podstawie badania Nabhan 2016	Rozdz. 2.5.2.2
	B1	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii na podstawie badania Martinez-Trillos 2018	
	B2	Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie w I linii na podstawie badania Parikh 2014	
Odsetek pacjentów leczonych IBR na I linii leczenia	C0	Dane NFZ dla IBR na podstawie danych odnośnie realizacji programu lekowego	Rozdz. 2.6.1
	C1	Dane NFZ dla AKA na podstawie danych z portalu <i>Zdrowe dane</i>	
Masa ciała	F0		Rozdz. 2.7.1
	F1		
	F2		
Przerywanie terapii	G0	Brak przerywania terapii	Rozdz. 1.4
	G1	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii: 1%	
	G2	Roczne prawdopodobieństwo przerywania terapii: 10%	

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

A.2.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Z uwagi na fakt, iż dla subpopulacji UNFIT wyniki w scenariuszu istniejącym i nowym są tożsame, a w związku z tym różnica w wydatkach między analizowanymi scenariuszami wynika z różnicy dla subpopulacji FIT poniżej zaprezentowano wyniki wyłącznie w odniesieniu do całkowitej populacji docelowej analizy.

Tabela 74.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - z uwzględnieniem RSS

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
B2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
D2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
D3	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
E2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
E3	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
F1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
F2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
G1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
G2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				

A.2.3. Wyniki bez uwzględnienia RSS

Tabela 75.
Wydatki płatnika publicznego - analiza wrażliwości - bez uwzględnienia RSS w subpopulacji FIT

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
		2026	2027	2026	2027
Analiza podstawowa	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
A1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
A2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
B1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
B2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
C1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
D1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
D2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
D3	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
E1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
E2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
E3	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
F1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
F2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
G1	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				
G2	Wydatki na ZAN				
	Wydatki całkowite				

A.2.4. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

A.3. Populacja docelowa

A.3.1. Źródła danych

A.3.1.1 POLSKIE BADANIA I REJESTRY

W celu odnalezienia doniesień naukowych umożliwiających określenie zapadalności na CLL w Polsce, przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym MEDLINE). Strategię wyszukiwania zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 76).

Tabela 76.
Strategia przeszukania bazy Medline – polskie dane epidemiologiczne

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR crosssection OR cross-sectional OR 'cross sectional' OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden	8 681 338
#2	((leukemia OR leukem* OR leukaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic) OR PBL OR 'Leukemia, Lymphocytic, Chronic'[Mesh]	46 630
#3	Poland OR Polish	485 581
#4	#1 AND #2 AND #3	302
Data przeszukania: 13.06.2025		

A.3.1.2 DANE DOTYCZĄCE CZASU DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA CLL

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

Tabela 77.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących czasu do rozpoczęcia leczenia w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(leukemia OR leukem* OR leukaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic OR PBL	46 645
#2	"time to treatment" OR "time to front line" OR "time to first line"	22 487
#3	#1 AND #2	278
Data przeszukania: 13.06.2025		

A.3.1.3 DANE DOTYCZĄCE ODSETKA POPULACJI UNFIT WŚRÓD PACJENTÓW Z CLL

W celu określenia odsetka pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występują choroby współistniejące – populacja UNFIT - przeprowadzono przeszukanie w bazie PubMed (w tym MEDLINE). Zaimplementowaną strategię przeszukania przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Strategia wyszukiwania danych dotyczących odsetka pacjentów UNFIT w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR crosssection OR cross-sectional OR 'cross sectional' OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR prevalence OR morbidity OR abundance OR incidence OR burden	8 687 213
#2	(leukemia OR leukem* OR leucaemia OR leucaem* OR leukaemia OR leukaem*) AND lymphocytic AND chronic OR PBL	46 652
#3	CIRS OR comorbidity OR comorbidities OR 'creatinine clearance' OR CrCl OR UNFIT	418 541
#4	#1 AND #2 AND #3	419
Data przeszukania: 13.06.2025		

A.3.1.4 DANE NFZ

W ramach analizy poszukiwano danych NFZ dotyczących pacjentów z CLL. Przeanalizowano dane publicznie dostępne w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów [41], portalu IkarPro [2], serwisu Otwarte dane [6, 14] oraz analiz weryfikacyjnych dla analizowanej jednostki chorobowej przez AOTMiT [4, 5, 24–28].

A.3.2. Analiza danych

A.3.2.1 POLSKIE BADANIA I REJESTRY

W wyniku przeprowadzonego przeszukania epidemiologicznego odnaleziono cztery doniesienia naukowe tj. Szumera-Ciećkiewicz 2014 [42], Kwiatkowski 1994 [43], Fornal 2003 [44] i Kin-Dittmann 1991 [45].

W publikacji Szumera-Ciećkiewicz 2014 analizowano rozpowszechnienie nowotworów limfatycznych w Polsce w oparciu o dane z KRN z lat 2007-2012. Publikacja Kwiatkowski 1994 dotyczy zachorowalności na białaczkę w Polsce w latach 1963-1990 w oparciu o dane KRN. W ramach badania raportowano liczbę zarejestrowanych przypadków CLL oraz roczne współczynniki zapadalności standaryzowane wiekiem w zależności od płci w latach 1980-1990. Pozostałe dwie publikacje, Fornal 2003 oraz Kin-Dittmann 1997, zawierały dane regionalne dotyczące zapadalności na CLL, odpowiednio dla populacji mieszkańców Krakowa oraz dla populacji regionu dolnośląskiego.

Ponadto przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz przeanalizowano zasoby bazy on-line KRN [41], stanowiącego centralną, ogólnopolską bazę zachorowań na nowotwory oraz zgonów z powodu nowotworów w Polsce.

W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono publikacje Didkowska 2016 [23] i Lech-Marańda 2022 [35].

W badaniu Didkowska 2016 analizowano zachorowalność oraz umieralność u chorych na CLL w Polsce w latach 1999-2013. Analizę oparto na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, które nie są publikowane w ogólnodostępnej bazie. Dane z badania, które zostały wykorzystane w celu oszacowania liczebności populacji przedstawiono w rozdz. 2.5.2.

Celem badania Lech-Marańda 2022 było oszacowanie zachorowalności i rozpowszechnienia nowotworów limfatycznych oraz określenie przeżycia całkowitego pacjentów z tymi nowotworami. Analizę przeprowadzono w ramach projektu „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. W badaniu przedstawiono m.in. dane dotyczące struktury wiekowej pacjentów z CLL w Polsce, które wykorzystano do oszacowania liczebności pacjentów z CLL (rozdz. 2.5.2).

A.3.2.2 CZAS DO ROZPOCZĘCIA LECZENIA CLL

W ramach przeprowadzone przeszukania odnaleziono pięć publikacji (Bulian 2011 [29], Parikh 2014 [30], Nabhan 2016 [31], Martínez-Trillos 2018 [32] oraz Nørgaard 2018 [33]), w których dostępne są dane dotyczące czasu od diagnozy do rozpoczęcia terapii w postaci krzywej TTFT.

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

Badanie Parikh 2014 obejmowało 844 nowo rozpoznanych pacjentów z CLL w wieku do 55 r.ż. oraz 2324 pacjentów w wieku powyżej 55 r.ż., którzy widnieli w bazie Mayo Clinic (USA). Analizie w zakresie czasu do rozpoczęcia leczenia poddano odpowiednio 829 osób oraz 2293 osoby. Okres obserwacji pacjentów obejmował lata od 1995 r. do 2012 r., zatem długość krzywej TTFT w opisywanym badaniu obejmowała ok. 15 lat od momentu postawienia diagnozy CLL. Podobną charakterystyką w zakresie konstrukcji badania cechuje się badanie opisane w publikacji Nabhan 2016, które obejmowało 4215 pacjentów z nowo rozpoznaną CLL pochodzących z bazy Mayo Clinic. Analizie w zakresie czasu do rozpoczęcia leczenia poddano 4020 pacjentów rasy białej oraz 101 pacjentów innych ras. Okres obserwacji obejmował lata 1995-2014 – długość krzywej TTFT obejmowała ok 8 lat od diagnozy CLL.

W badaniu Martínez-Trillos 2018 brało udział 890 pacjentów z Hiszpanii ze zdiagnozowaną CLL lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL, ang small lymphocytic lymphoma). Analizie w zakresie czasu do rozpoczęcia leczenia poddano 566 pacjentów z CLL. Obserwacja pacjentów trwała od 1999 r. do 2014 r.

Krzywa TTFT zaprezentowana w opisywanym badaniu obejmuje okres ok. 16 lat od momentu diagnozy CLL.

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

A.3.2.3 POPULACJA UNFIT I FIT

Odnaleziono jedną publikację, która pozwoliła określić odsetek pacjentów UNFIT (oraz FIT) w momencie rozpoczęcia leczenia w 1. linii – Leblond 2018 [34].

Badanie Leblond 2018 obejmowało dorosłych pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych, którzy w ramach przeprowadzonego badania otrzymywali dożylnie OBI w dawce 1000 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Badanie miało miejsce w 31 krajach i trwało w okresie od października 2013 r. do marca 2016 r. W opisywaniu badania populację podzielono w zależności od liczby punktów wg skali CIRS. Wartości wykorzystane w obliczeniach na podstawie odnalezionego badania zaprezentowano w rozdz. 2.5.2.3.

A.3.2.4 DANE NFZ

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dane dostępne na portalu *Otwarte Dane* [6], dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków). W poniższej tabeli przedstawiono dostępne dane dla lat 2015 – 2024 dla rozpoznania głównego wg ICD – 10: C91.1.

Tabela 79.
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ, rozpoznanie wg ICD – 10: C91.1 – *Otwarte Dane*

Parametr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem sprawozdanym do NFZ	15 675	16 978	17 943	18 802	19 745	18 903	19 215	19 695	20 979	22 565

W wyniku przeszukania danych NFZ, w analizach weryfikacyjnych przeprowadzonych dla rozpoznania wg ICD – 10: C91.1 odnaleziono informacje o liczbie pacjentów z rozpoznaniem CLL w Polsce. W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z odnalezionych analiz weryfikacyjnych z podziałem na rozpoznanie główne lub współistniejące oraz tylko rozpoznanie główne.

Tabela 80.

Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: C91.1 – dane NFZ, niepowtarzające się numery PESEL

Źródło	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Rozpoznanie główne lub współistniejące											
AWA 056/2016 [4]	12 656	13 581	15 742	16 704							
AWA 017/2019 [24]			15 740	16 707	17 985	18 902	19 798				
AWA 073/2022 [25]			15 711	16 668	17 945	18 866	19 764	20 772	19 996	20 464	
AWA 040/2023 [26]								20 772	19 996	20 464	17 285 ^a
AWA 041/2023 [27]								20 772	19 996	20 464	17 285 ^a
AWA 104/2023 [5]			15 742	16 706	17 979	18 900	19 807	20 793	20 025	20 483	20 989
Rozpoznanie główne											
AWA 061/2017 [28]			14 622	15 668	16 965	13 406 ^b					
AWA 017/2019 [24]			14 641	15 686	16 982	17 940	18 788				

a) dane z I półrocza 2022

b) dane za okres styczeń-maj 2017