

Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu
dorosłych chorych z przewlekłą
białaczką limfocytową, którzy
otrzymali co najmniej jedną
wcześniejszą terapię

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Itzecka 24,
02-135 Warszawa
tel.: 48 (22) 237 60 00

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe	8
1 Cel analizy	9
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	10
3 Metodyka	12
3.1 Źródła danych	12
3.2 Populacja	13
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	13
3.2.1.1 Populacja z nawracającym lub opornym MCL	14
3.2.1.2 Populacja CLL	15
3.2.1.3 Populacja z makroglobulinemią Waldenströma	16
3.2.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku	16
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	18
3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	19
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji	19
3.3 Perspektywa	20
3.4 Horyzont czasowy	20
3.5 Scenariusze porównywane	21
3.6 Analizowane koszty	22
3.6.1 Dawkowanie	22
3.6.2 Koszty zakupu leków	24
3.6.3 Koszty podania leków	25
3.7 Podsumowanie założeń i parametrów	25
3.8 Dyskontowanie	27
3.9 Analiza wrażliwości	27
3.10 Walidacja modelu	29
3.11 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	29
■ [Redacted]	30
■ [Redacted]	30
■ [Redacted]	31
■ [Redacted]	32
■ [Redacted]	33
■ [Redacted]	34
■ [Redacted]	34

■	■	35
■	■	36
■	■	37
6	Analiza racjonalizacyjna	38
7	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	39
8	Aspekty etyczne i społeczne	40
9	Ograniczenia i dyskusja	41
10	Podsumowanie i wnioski końcowe	45
11	Aneks	47
11.1	Aspekty etyczne	47
11.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	48
	Spis rysunków	51
	Spis tabel	52
	Piśmiennictwo	54

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MAX	wariant maksymalny
MIN	wariant minimalny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PL	program lekowy
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
VR	wenetoklaks + rytuksymab

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR). Stąd, jako komparator dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

Uwzględniono dwa scenariusze:

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

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

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z historycznych danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 i odsetka pacjentów leczonych, tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, oraz danych literaturowych dotyczących odsetka pacjentów leczonych w II linii oraz rozpowszechnienia delecji 17p i/lub mutacji TP53. Ostatecznie, liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na 593 w I roku i 604 w II roku (łącznie 1 197).



[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków. Na podstawie raportów oceny technologii medycznych dla wenetoklaksu (BIA Venclxyto 2019, BIA Venclxyto 2019a, BIA Venclxyto 2020) w oszacowaniach założono, że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m². Przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich. Ze względu na brak kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ + pacjent, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dawkowanie ibrutynibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Imbruvica ChPL), a dawkowanie leków w schemacie VR w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (Venclxyto ChPL) oraz zgodnie z zapisami programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ). Koszty wenetoklaksu i rytuksymabu oszacowano w oparciu o rzeczywiste ceny leków z przetargu publicznego (Przetarg 2021) oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikaty DGL). [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Koszty podania leków w ramach programu lekowego przypisano w oparciu o Zarządzenie nr Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości, w której zmieniano dane wejściowe: rozpowszechnienie ibrutynibu w docelowej populacji chorych w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją (wariant minimalny i maksymalny), koszty podania wenetoklaksu oraz powierzchnię ciała pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w analizowanej populacji chorych poprzez rozszerzenie wskazań istniejącego programu lekowego, biorąc pod uwagę korzyści kliniczne w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu, jak również zalecenia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2018 i BSH 2018), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „*Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych*”. Finansowanie ibrutinibu w populacji chorych zbliżonej do populacji, w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem da lekarzowi możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego.

Słowa kluczowe

ibrutynib, wenetoklaks, rytuksymab, przewlekła białaczka limfocytowa, analiza wpływu na budżet

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Populacja wnioskowana jest zbliżona do populacji w której aktualnie jest refundowany wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR). Stąd, jako komparator dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych przyjęto wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Interwencja (I)	ibrutynib w monoterapii
Komparator (C)	wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)*
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	finansowanie ze środków publicznych wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem (schemat VR); brak finansowania ibrutynibu w docelowej populacji chorych
Scenariusz nowy	finansowanie ibrutynibu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">• bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją w docelowej populacji chorych schematu VR w ramach scenariusza istniejącego i ibrutynibu w ramach scenariusza nowego; dodatkowe obciążenia budżetowe lub oszczędności budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym,• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,• aspekty etyczne i społeczne,

*perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta (patrz rozdz.3.3).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ibrutinib (Imbruvica®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz stanem sprawności według WHO 0-2 lub u dorosłych chorych (wiek powyżej 18 r. ż.) bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stanem sprawności według WHO 0-2, spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20;
- b) przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL lub jedno z poniższych przeciwwskazań:
 - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów/induktorów CYP3A4 w czasie miareczkowania dawki wenetoklaksu,
 - jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny,
 - aktywne, ciężkie zakażenia,
 - stan silnie obniżonej odporności,
 - nadwrażliwość na wenetoklaks i/lub rytuksymab i/lub białka mysie i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatów,
 - aktywne zapalenie wątroby typu B,

u chorych z wczesnym nawrotem CLL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja CLL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót CLL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia)

- c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20

w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutinib w programie lekowym B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodne z ChPL.

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

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

Zestawienie wnioskowanej ceny leku Imbruvica® przedstawiono w Tab. 2.

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

[Redacted header]

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

[Redacted footer]

3 Metodyka

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

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

3.1 Źródła danych

Populacja docelowa dla ibrutinibu i zużycie zasobów

Za punkt wyjścia dla oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu w leczeniu dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową spełniających kryteria włączenia do programu lekowego przyjęto historyczne dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (głównym lub współistniejącym) przedstawione w Analizach Weryfikacyjnych opublikowanych w Biuletynie Informacji

Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Na podstawie tych danych dokonano prognozy liczby pacjentów z CLL na lata 2023-2024, tj. przewidywane lata obowiązywania decyzji refundacyjnej dla ibrutynibu w leczeniu CLL w analizowanym wskazaniu. Ostateczną liczebność populacji docelowej oszacowano przy użyciu danych literaturowych.

Zużycie zasobów oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej.

Dane kosztowe

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników *Analizy ekonomicznej*. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano Zarządzenia Prezesa NFZ, aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ), dane z postępowań przetargowych, dane sprzedażowe

3.2 Populacja

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

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

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

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

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

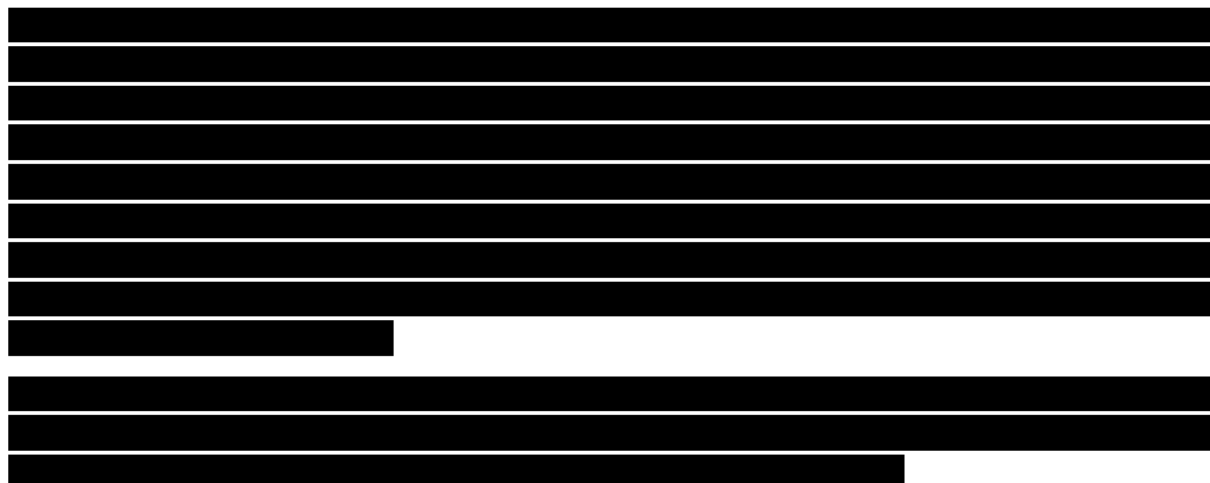
- w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną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

3.2.1.1 Populacja z nawracającym lub opornym MCL

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

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

Współczynnik 10-letniej chorobowości MCL w Wielkiej Brytanii wynosi, zgodnie z danymi z rejestru HMRN, 3,6 na 100 tys. osób. Przyjmując taki sam współczynnik dla populacji Polski (38 162 224 osób, GUS), liczba pacjentów chorujących na MCL w Polsce wynosi ok. 1 374.

The table content is completely redacted with black bars.

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

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja Polski	38 162 224	GUS
Współczynnik 10-letniej chorobowości	3,6/100 000 osób	HMRN
Populacja pacjentów z MCL	1 374	iloczyn powyższych

Parametr	Wartość	Źródło

3.2.1.2 Populacja CLL

W celu oszacowania rocznej liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL w Polsce ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia pierwszej linii lub takich, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia wykorzystano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawione w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016, 2019 i 2021 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2019, AWA Imbruvica CLL 2021). Dane w Analizach Weryfikacyjnych dotyczyły lat 2012-2020 (w przypadku powtarzających się danych przyjęto wartości z najbardziej aktualnej AWA). Zgodnie z informacjami zawartymi w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2019 roku (AWA Ibrutynib 2019) w prognozie uwzględniono coroczny wzrost liczby pacjentów (z założeniem potęgowego trendu wzrostu). Dane NFZ, jak i ich projekcje na kolejne lata przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.

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

Biorąc pod uwagę informację zawartą w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2021 roku przyjęto, że powyższe dane dotyczą pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w wieku powyżej 18 r.ż. (AWA Imbruvica CLL 2021).

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

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

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

Przyjęto, że liczba pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia raportowana przez NFZ obejmuje wszystkich pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii CLL w Polsce, zarówno wcześniej nieleczonych (I linia terapii), jak i w ≥II linii terapii.

Liczbę pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem według ChPL w kolejnych latach oszacowano korygując liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (prognoza danych NFZ) zaprezentowane w Tab. 5 o średni odsetek pacjentów leczonych, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (22,8%; Tab. 6). Ostateczną liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutynibem we wskazaniu CLL w latach 2023 - 2024 przedstawiono w tabeli poniżej i wynosi ona odpowiednio 5 033 i 5 130 chorych.

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

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

3.2.1.3 Populacja z makroglobulinemią Waldenströma

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

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

3.2.2 Populacja docelowa wskazana we wniosku

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutynibu w monoterapii

w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z ChPL. Biorąc pod uwagę aktualne wskazania refundacyjne dla ibrutinibu rozszerzenie wskazań dotyczy dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali jedną wcześniejszą linię, bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i bez przeciwwskazań do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z danych NFZ dotyczących liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020, danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych (AWA Imbruvica CLL 2016) oraz danych KRN dotyczących odsetka pacjentów z białaczkami limfatycznymi w wieku 15+, przedstawionych w rozdz. 3.2.1.2. Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL (bez względu na linię leczenia) w kolejnych latach oszacowano na 5 033 i 5 130 chorych odpowiednio w 2023 i 2024 roku (patrz Tab. 7).

Chorzy leczeni w ramach II linii leczenia

W celu oszacowania odsetka pacjentów leczonych w II linii wykorzystano dane z rejestru The Connect® CLL na podstawie badania obserwacyjnego Mato 2016 dotyczącego analizy schematów leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Stanach Zjednoczonych. Podczas rejestracji do badania Mato 2016 pacjentów pogrupowano w zależności od linii leczenia. Z populacji całkowitej, 260 (17,4%) pacjentów było leczonych w ramach drugiej linii leczenia i taki odsetek przyjęto w oszacowaniach.

Tab. 8. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach II linii leczenia na podstawie badania Mato 2016.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z CLL leczonych w II linii	17,4%	Mato 2016

Chorzy bez del(17p) i/lub mutTP53

W kolejnym kroku roczną prognozowaną liczbę chorych z CLL leczonych w ramach II linii pomnożono przez odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, który oszacowano na podstawie danych literaturowych.

Odsetek chorych z delecją 17p wśród wszystkich pacjentów z CLL przyjęto na podstawie średniej z badania MURANO wynosi on 26,9% - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Odsetek chorych z delecją 17p z badania MURANO.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z del(17p)	26,9%	MURANO

Z uwagi na brak danych dotyczących odsetka pacjentów z del(17p) i/lub mutTP53 przyjęto mnożnik 1,2 będący ilorazem liczby chorych z del(17p) i/lub mutTP53 i liczby chorych z del(17p) oszacowanym na podstawie danych z badania MURANO przy założeniu, że około

87,5% chorych z delecją 17p ma również mutację TP53 zgodnie z charakterystyką chorych przedstawioną w badaniu Zenz 2010.

Wykorzystanie opisanego wyżej mnożnika pozwala oszacować odsetek pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 na 67,7% chorych z CLL leczonych w II linii - patrz poniższa tabela.

Tab. 10. Oszacowanie odsetka chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 na podstawie badania MURANO i badania Zenz 2010.

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych z del(17p)	26,9%	MURANO
Mnożnik odzwierciedlający proporcję liczby pacjentów z del(17p) i/lub TP53 do liczby pacjentów z del(17p)	1,20	Badanie MURANO i Zenz 2010
Odsetek chorych z del(17p) i/lub mutTP53	32,3%	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych bez del(17p)/mutTP53	67,7%	-

Nie ograniczono populacji docelowej w zakresie przeciwwskazań do stosowania schematu wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (czasu do wystąpienia nawrotu lub oporności na leczenie) po pierwszej linii leczenia ze względu na brak danych epidemiologicznych. Biorąc pod uwagę, że ibrutinib jest finansowany w populacji chorych bez del(17p)/mutTP53, z przeciwwskazania do zastosowania schematu VR i wczesnym nawrotem lub opornością (zgodnie z kryteriami PL B.92.) powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym.

Prognozowaną na lata 2023-2024 liczebność docelowej populacji chorych z przewlekłą białaczką limfocytową wraz z zestawieniem kolejnych kroków oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	2023	2024
Liczba leczonych dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową	5 033	5 130
Odsetek chorych leczonych w II linii	17,4%	
Liczba dorosłych chorych z CLL leczonych II linią	876	893
Odsetek chorych bez del17p/mutTP53	67,7%	
Liczba dorosłych chorych z CLL leczonych II linią bez del17p/mutTP53	593	604

Prognozowaną liczebność chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia ibrutinibem w analizowanym wskazaniu (potencjał rynku) oszacowano na **593 chorych w I roku i 604 chorych w II roku analizy**.

3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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

limfocytowej. Zgodnie z publicznie dostępnymi danymi NFZ, w ramach omawianego programu lekowego leczonych jest 572 pacjentów (dane za rok 2020; Statystyki NFZ).

3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Liczebność docelowej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia ibrutinibem we wnioskowanym wskazaniu wynosi 593 i 604 nowych pacjentów odpowiednio w 2023 i 2024 roku (patrz rozdz. 3.2.2).

[Redacted content]

[Redacted content]

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

Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzią do programu lekowego w danym roku analizy.

3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja		Liczebność populacji		Oдноśnik
		I rok	II rok	
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	MCL	[Redacted]	[Redacted]	3.2.1
	CLL	5 033	5 130	
	makroglobulinemia Waldenströma	445	445	

Populacja	Liczebność populacji		Oдноśnik
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	593	604	3.2.2
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	572		3.2.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - analiza podstawowa	■	■	3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant minimalny	■	■	3.2.4
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym - wariant maksymalny	■	■	3.2.4

MCL - chłoniak z komórek płaszczka; CLL - przewlekła białaczka limfocytowa.

3.3 Perspektywa

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

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

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 64,5-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

3.4 Horyzont czasowy

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą

przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

3.5 Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy:

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

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

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący leczenia dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” zdefiniowano jako stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem (schematu VR).

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

Scenariusz nowy

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

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej

technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję o objęciu refundacją**.

3.6 Analizowane koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków oraz koszty podania leków.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe, ze względu na wykazaną w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach *Analizy klinicznej* porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Nie uwzględniono kosztów niemedycejskich i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 64, 5-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - [REDACTED]
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach programów lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ, średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za styczeń 2022 r.; Komunikat DGL) lub w oparciu o postępowania przetargowe.
- koszty procedur medycznych:
 - chemioterapia - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 44/2022/DGL z dnia 07 kwietnia 2022 r.;
 - programy lekowe - Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r.

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu). Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

3.6.1 Dawkowanie

Ibrutinib

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

Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem

Dawkowanie dla wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (Venclyxto ChPL) oraz programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ).

Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg (patrz poniższa tabela).

Tab. 14. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.

Tydzień	Dawka dobową wenetoklaksu
1.	20 mg
2.	50 mg
3.	100 mg
4.	200 mg
5.	400 mg

Rozpoczęcie leczenia rytuksymabem następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa rytuksymabu w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Leczenie wenetoklaksem w dawce 400 mg, zgodnie z ChPL, powinno być kontynuowane w trakcie cykli leczenia rytuksymabem i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania rytuksymabu w 1. dniu pierwszego cyklu.

Powierzchnia ciała

W obliczeniach dawek przyjęto, że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m² (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020). W analizie wrażliwości wartość przeciętnej powierzchni ciała człowieka odchyłono o ±10%.

W poniższej tabeli przedstawiono dawki i drogi podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

Tab. 15. Dawki i droga podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

Lek	Dawka	Droga podania	Źródło
ibrutinib	420 mg	doustnie	Imbruvica ChPL
wenetoklaks	20-400 mg (schemat miareczkowania dawki) 400 mg	doustnie	Venclyxto ChPL
rytuksymab	375 mg/m ² (tj. 693,75 mg*) 500 mg/m ² (tj. 925 mg*)	infuzja dożylna	Programu lekowy B. 103 (Obwieszczenie MZ)

*dla powierzchni ciała równej 1,85 m² (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020).

3.6.2 Koszty zakupu leków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wenetoklaks

[REDACTED] koszt wenetoklaksu przyjęto na podstawie danych z przetargu publicznego ze względu na brak danych sprzedażowych dla wenetoklaksu pozwalających na oszacowanie rzeczywistego kosztu leku, natomiast [REDACTED] na podstawie danych z Obwieszczenie MZ. Koszt zakupu wenetoklaksu oszacowano na 1,30 PLN/mg (koszt niższy o ok. 33% w porównaniu do danych z Obwieszczenia MZ) [REDACTED] oraz 1,94 PLN/mg [REDACTED]

Rytuksymab

[REDACTED] koszt rytuksymabu przyjęto na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikat DGL), natomiast [REDACTED] na podstawie danych z Obwieszczenie MZ. Koszt zakupu rytuksymabu oszacowano na 4,30 PLN/mg (dane na styczeń 2022 r.) [REDACTED] i 5,44 PLN/mg [REDACTED]

Tab. 16. Koszty leków

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wenetoklaks [REDACTED]	1,94	Obwieszczenie MZ
Wenetoklaks [REDACTED]	1,30	Przetarg SSM.DZP.200.150.2021. Dostawa leku Venetoclax (Przetarg 2021)
Rytuksymab [REDACTED]	5,44	Obwieszczenie MZ
Rytuksymab [REDACTED]	4,30	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych (Komunikat DGL)

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich (pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu).

3.6.3 Koszty podania leków

W przypadku ibrutinibu, ze względu na postać farmaceutyczną (tabletki/kapsułki podawane doustnie), przyjęto, że podanie leku nie generuje dodatkowych kosztów.

W przypadku komparatora, tj. wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem, koszty podania leków oszacowano analogicznie jak w raporcie HTA dla wenetoklaksu z 2020 r. (patrz: BIA Venclyxto 2020):

- wenetoklaks: w analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie (podanie pierwszej dawki) wenetoklaksu odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, a każde kolejne podanie nie generuje dodatkowych kosztów (podanie doustne); w analizie wrażliwości przyjęto, że pierwsze podanie wenetoklaksu po zwiększeniu dawki (w ramach schematu miareczkowanie dawki, patrz rozdz. 3.6.1) odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu;
- rytuksymab: przyjęto, że podanie rytuksymabu dożylnie będzie rozliczane w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

Przyjęto, że koszty wizyt w celu wydania leków doustnych (ibrutinib, wenetoklaks) nie stanowią kosztów różnicujących obie terapie.

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 PLN.

Tab. 17. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Rodzaj podania	Koszt 1 podania
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72 PLN

3.7 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji docelowej (rozdz. 3.2.2) oszacowano na podstawie historycznych danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 i odsetka pacjentów leczonych, tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia oraz danych literaturowych dotyczących odsetka pacjentów leczonych w II linii i rozpowszechnienia delecji 17p i/lub mutacji TP53;
- założono stopniowe (liniowe) włączanie chorych do analizy (co miesiąc w ciągu 12 pierwszych miesięcy leczenia - dotyczy zarówno chorych wchodzących do analizy wpływu na budżet w I roku jak i w II roku analizy);

- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą NFZ;
- przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy;
- analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych oraz kosztów podania leków;
- dawkowanie IBR oraz leków w schemacie VR przyjęto na podstawie Charakterystyk Produktów Lecznicych (Imbruvica ChPL, Venclyxto ChPL) oraz programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” (Obwieszczenie MZ);
- w obliczeniach założono, że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m² (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020);

- koszt wenetoklaksu przyjęto na podstawie danych z przetargu publicznego (Przetarg 2021), a koszt rytuksymabu na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikat DGL);
- koszty podania przypisano w oparciu o Zarządzenie nr Prezesa NFZ nr 16/2022/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
Horyzont czasowy	2 lata	wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016) (patrz rozdz. 3.4)
Liczba dni w roku/liczba dni w miesiącu	365,25/30,44	założenie (patrz rozdz. 3.6)
Powierzchnia ciała	1,85 m ²	BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020 (patrz rozdz. 3.6.1)

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wenetoklaks - koszt 1 mg (NFZ)	1,94 PLN	Obwieszczenie MZ
Wenetoklaks - koszt 1 mg (NFZ)	1,30 PLN	Przetarg 2021 (patrz rozdz. 3.6.2)
Rytuksymab - koszt 1 mg (NFZ)	5,44 PLN	Obwieszczenie MZ
Rytuksymab - koszt 1 mg (NFZ)	4,30 PLN	Komunikat DGL (patrz rozdz. 3.6.2)
Koszt podania wenetoklaksu (miareczkowanie dawki) lub rytuksymabu	486,72 PLN	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 16/2022/DGL (patrz rozdz. 3.6.3)

3.8 Dyskontowanie

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

3.9 Analiza wrażliwości

Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (patrz rozdz. 3.2.4).

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 4.4 i 5.4.

Tab. 19. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
■	■	■	■	■
■	■		■	
SA 1	podanie wenetoklaksu	pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach hospitalizacji	pierwsze podanie wenetoklaksu po zwiększeniu dawki odbywa się w ramach hospitalizacji	3.6.3
SA 2	powierzchnia ciała pacjentów	1,85 m ²	+10%	3.6.1
SA 3			-10%	

3.10 Walidacja modelu

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

3.11 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r. ż.) chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z ChPL.

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na 593 i 604 pacjentów w kolejnych latach analizy.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku obejmujące koszty leków i podania oszacowano na **65,9 mln PLN i 183,3 mln PLN w I i II roku analizy** (przy założeniach dawkowania tak jak w scenariuszu istniejącym analizy oraz kosztów substancji czynnych ██████████ - patrz poniższa tabela.

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

Tab. 20. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (horyzont 2 lat).

	Populacja w I roku	Populacja w II roku	Koszty w I roku, PLN	Koszty w II roku, PLN
Aktualna praktyka kliniczna	593	604	65 850 878	183 302 528
- w tym koszty leczenia ibrutinibem	0	0	0	0
Łącznie	593	604	65 850 878	183 302 528

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Analiza racjonalizacyjna

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



7 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych ibrutinibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Zwiększy się dostępność analizowanej interwencji u tych chorych, nie wpływając jednocześnie na wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia i na zmianę organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych.

Ibrutinib podawany jest pacjentom w formie doustnej. Podawanie ibrutinibu nie wiąże się więc z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne). Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania ibrutinibu ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach innych programów lekowych. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie program lekowy B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” będą w stanie prowadzić również terapię ibrutinibem.

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

Podjęcie decyzji o finansowaniu ibrutinibu 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.

8 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest udostępnienie ibrutinibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

Jak każde leczenie, również terapia ibrutinibem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Imbruvica). Należy jednak zaznaczyć, że ibrutinib jest obecnie refundowany w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)” (Obwieszczenie MZ). Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w analizowanym wskazaniu nie wymaga zatem utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia obecnego programu lekowego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania ibrutinibu w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji i jakości życia pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2021 i BSH 2018).

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

9 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenia (analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych lub katalogu chemioterapii), perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.

Uwzględniono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (brak finansowania ibrutinibu),
- nowy, w którym założono finansowanie ibrutinibu w leczeniu populacji docelowej w ramach rozszerzenia wskazań programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)”.

Oszacowano wydatki całkowite, z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, dla obu analizowanych scenariuszy, oraz wydatki inkrementalne stanowiące różnice między wydatkami ponoszonymi w scenariuszu nowym i istniejącym.

W celu oszacowania populacji docelowej dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu skorzystano z historycznych danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 (głównym lub współistniejącym) w latach 2012-2020 przedstawionych w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016, 2019 i 2021 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2019, AWA Imbruvica CLL 2021). Dane te ekstrapolowano na kolejne lata (2021-2024). Do dalszych oszacowań populacji pacjentów leczonych, tj. pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia, wykorzystano dane przedstawione w AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016), na podstawie których oszacowano odsetek pacjentów z CLL leczonych. Odsetek pacjentów leczonych w ramach II linii oraz rozpowszechnienia delecji 17p i/lub mutacji TP53 oszacowano w oparciu o dostępne dane literaturowe.

Ze względu na brak danych epidemiologicznych, populacji docelowej nie ograniczono w zależności od przeciwwskazań do stosowania schematu wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (czasu do wystąpienia nawrotu

lub oporności na leczenie) po pierwszej linii leczenia. Biorąc pod uwagę, że ibrutinib jest finansowany w populacji chorych bez del(17p)/mutTP53, z przeciwwskazaniami do zastosowania schematu VR i wczesnym nawrotem lub opornością (zgodnie z kryteriami PL B.92.) powyższe założenie jest założeniem konserwatywnym.

Ostatecznie, liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na 593 w I roku i 604 w II roku (łącznie 1 197). W niniejszej analizie wpływu na budżet ograniczono się do oszacowania dodatkowych wydatków lub oszczędności związanych z wprowadzeniem refundacji ibrutinibu w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań programu lekowego jedynie wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach analizy. Wydatki ponoszone na pacjentów dotychczas leczonych w tym wskazaniu nie różnicują obydwu analizowanych scenariuszy.



Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie bezpośrednich kosztów medycznych, szczególnie istotnych z punktu widzenia płatnika, tj. kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków. Nie szacowano kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych - przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, a mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 65-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Biorąc pod uwagę dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych (patrz: *Analiza kliniczna*) uznano, że różnice w kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych są pomijalnie małe, ze względu na wykazaną w porównaniu pośrednim porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ibrutinibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Dawkowanie ibrutinibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imbruvica (Imbruvica ChPL), a dawkowanie leków w schemacie wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Venclyxto (Venclyxto ChPL) oraz zgodnie z zapisami programu lekowego B. 103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” stanowiącego załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ). Na podstawie raportów HTA dla wenetoklaksu (BIA Venclyxto 2019, BIA Venclyxto 2019a, BIA Venclyxto 2020) w oszacowaniach założono, że przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m². Przyjęto również upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty wenetoklaksu i rytuksymabu oszacowano w oparciu o rzeczywiste ceny leków z przetargu publicznego (Przetarg 2021) oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. stycznia 2022 r. (Komunikaty DGL). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty podania leków w ramach programu lekowego przypisano w oparciu o Zarządzenie nr Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości, w której zmieniano dane wejściowe: rozpowszechnienie ibrutinibu w docelowej populacji chorych w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją (wariant minimalny i maksymalny), koszty podania wenetoklaksu oraz powierzchnię ciała pacjentów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rozszerzenie wskazań dla ibrutinibu (Imbruvica®) w ramach istniejącego programu lekowego zapewni większej grupie chorych dostęp do innowacyjnej terapii zalecanej w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2021 i BSH 2018), a także da lekarzowi możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego.

10 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutinibu (Imbruvica®) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu (Imbruvica ChPL).

Niniejszą analizę przeprowadzono w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla ibrutinibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie do stosowania ibrutinibu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delekcji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii, czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w analizowanej populacji chorych poprzez rozszerzenie wskazań istniejącego programu lekowego, biorąc pod uwagę korzyści kliniczne w zakresie wydłużenia życia chorych w analizowanym wskazaniu, jak również zalecenia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT i PALG-CLL 2021, PTOK 2020, ESMO 2020, NCCN 2022, NCI 2021 i BSH 2018), wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: „Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”.

11 Aneks

11.1 Aspekty etyczne

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

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

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

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

Tak - w ramach populacji docelowej.

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

Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

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

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

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

Proponowana technologia jest skierowana do dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. W analizowanym wskazaniu refundowane są obecnie inne opcje terapeutyczne.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do nowoczesnej, skutecznej i rekomendowanej przez autorów najnowszych wytycznych klinicznych opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych. Co więcej, ibrutynib jest obecnie refundowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania ibrutinibu w analizowanym wskazaniu nie wymaga utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej, a jedynie rozszerzenia istniejącego programu lekowego

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

11.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 29. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.2.1	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.2.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.11	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4, 5	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4, 5	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4, 5	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2, 4.3, 5.2, 5.3	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.7	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 3.7	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2.4, 3.5	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
■	[Redacted]		
	[Redacted]	■	■
	[Redacted]	■	■
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis rysunków

[Redacted]	31
[Redacted]	32
[Redacted]	33
[Redacted]	35
[Redacted]	36
[Redacted]	37

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
.....	11
.....	11
Tab. 4. Oszacowanie liczby pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem komórek płaszczka kwalifikujących się do leczenia ibrutinibem.	14
Tab. 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2020 na podstawie danych NFZ oraz prognoza na kolejne lata.	15
Tab. 6. Oszacowania odsetka chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w oparciu o dane z AWA dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 roku (AWA Imbruvica CLL 2016) za okres 2012-2015.	16
Tab. 7. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.	16
Tab. 8. Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach II linii leczenia na podstawie badania Mato 2016.	17
Tab. 9. Odsetek chorych z delecją 17p z badania MURANO.	17
Tab. 10. Oszacowanie odsetka chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 na podstawie badania MURANO i badania Zenz 2010.	18
Tab. 11. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.	18
.....	19
Tab. 13. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	19
Tab. 14. Schemat zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów z CLL.	23
Tab. 15. Dawki i droga podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.	23
Tab. 16. Koszty leków	24
Tab. 17. Koszty podania leków w programie lekowym (Zarządzenia Prezesa NFZ).	25
Tab. 18. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	26
Tab. 19. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.	28
Tab. 20. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (horyzont 2 lat).	29
.....	30
.....	31
.....	32
.....	33
.....	34

[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
Tab. 29. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	48

Piśmiennictwo

- Analiza ekonomiczna** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.
- AWA Imbruvica CLL 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AWA/2022_01_28_OT_AWA_OT.4231.59.2021_Imbruvica_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- AWA Imbruvica MCL 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/AWA/204_AWA_OT-4351-37_Imbruvica_MCL_2016.12.29_BIP.pdf [dostęp: 14.04.2022 r.]
- BIA Venclyxto 2019** Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_BIA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 12.04.2022 r.]
- BIA Venclyxto 2019a** Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_BIA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf [dostęp: 12.04.2022 r.]
- BIA Venclyxto 2020** Wenetoklaks (Venclyxto®) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Analiza wpływu na budżet. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_BIA.pdf [dostęp: 12.04.2022 r.]
- BSH 2018** Schuh A. H., Parry-Jones N., Appleby N., et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline, Br J Haematol, 2018, 182(3), 344-359.

ESMO 2020	Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , 2020. https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia [dostęp: 04.04.2022 r.]
GUS	Główny Urząd Statystyczny (GUS). https://stat.gov.pl [dostęp: 11.03.2021 r.]
HMRN	The Haematological Malignancy Research Network, https://hmrn.org/ [dostęp: 17.04.2022 r.]
Imbruvica ChPL	Imbruvica®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]
Jurczyszyn 2004	Jurczyszyn A, Wolska-Smoleń T, Skotnicki A.B, Makroglobulinemia Waldenströma - nowe wskaźniki diagnostyczne, czynniki rokownicze oraz kryteria rozpoczęcia terapii, <i>Adv Clin Exp Med</i> 2004, 13, 2, 327-336.
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Komunikat DGL. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8175.html [dostęp: 12.04.2022 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 04.04.2022 r.]
Mato 2016	Mato A., et al., Real-world clinical experience in the Connect® chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. <i>Br J Haematol</i> , 2016, 175(5):892-903.
MURANO	Seymour J. F., et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>New England journal of medicine</i> 2018; 378(12):1107-1120.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022 - January 18, 2022. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478 [dostęp: 22.02.2022 r.]
NCI 2021	National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 17.04.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r [dostęp: 29.04.2022 r.]
Orphanet	Orphanet. https://www.orpha.net/ [dostęp: 14.04.2022 r.]

PTHiT i PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. <i>Hematol Clin Pract.</i> 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 04.04.2022 r.]
Przetarg 2021	Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu. Przetarg SSM.DZP.200.150.2021 Dostawa leku Venetoclax. http://bip.med.torun.pl/index.php?id=240&p=9394 [dostęp: 12.04.2022 r.]
RESONATE	Byrd J. C., et al., Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N Engl J Med</i> , 2014, 371(3): 213-223.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
Smith 2018	Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN), <i>British Journal of Haematology</i> , 2018, 181, 215-228.
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 29.04.2022 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Venclyxto ChPL	Venclyxto® (wenetoklaks). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.02.2022 r.]
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 11.04.2022 r.]
Zenz 2010	Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.</i> 2010;28(29):4473-4479.