



# Zanubrutynib (Brukinsa<sup>®</sup>) w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2022

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Wkład pracy

[REDACTED]: koncepcja analizy, zbieranie danych kosztowych, analiza danych, formułowanie wniosków, raport końcowy

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę [REDACTED]. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

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

#### Zamawiający

[REDACTED]  
[REDACTED]

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
• Cel analizy .....	7
• <b>Metodyka</b> .....	8
○ Populacja.....	9
▪ Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana .....	9
▪ Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku .....	9
• Chorobowość WM .....	9
• Zapadalność WM .....	10
• Choroba objawowa .....	11
• Populacja nie kwalifikująca się do chemioimmunoterapii (I linia leczenia) .....	11
• Populacja po pierwszej linii leczenia .....	11
• Podsumowanie oszacowania populacji docelowej .....	12
▪ Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	13
▪ Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	14
▪ Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	15
○ Perspektywa analizy .....	15
○ Horyzont czasowy analizy .....	16
○ Analizowane koszty .....	16
▪ Koszt wnioskowanego leku .....	16
• Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku .....	16
• Koszt zanubrutynibu.....	17
▪ <b>[REDAKOWANE]</b> .....	19
▪ Koszt technologii opcjonalnych.....	19
• Koszty schematów chemioterapii BR i DRC.....	19
• Koszty podania .....	22
▪ Koszt diagnostyki i monitorowania w PL.....	22
▪ Koszt monitorowania poza PL.....	23
▪ Koszty leczenia działań niepożądanych.....	25
○ Scenariusze analizy .....	25
▪ Scenariusz istniejący .....	25
▪ Scenariusz nowy .....	25
○ Analiza wrażliwości .....	26

•	<b>Wyniki</b> .....	<b>27</b>
○	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	27
○	Scenariusz najbardziej prawdopodobny .....	27
○	Scenariusz minimalny .....	32
○	Scenariusz maksymalny.....	37
○	Wyniki analizy wrażliwości.....	42
•	<b>Ograniczenia i dyskusja</b> .....	<b>43</b>
•	<b>Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń</b> .....	<b>45</b>
•	<b>Wnioski</b> .....	<b>46</b>
•	<b>Aneks</b> .....	<b>47</b>
○	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	47
■	████████████████████ .....	49
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>52</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>54</b>



# Streszczenie

## Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją zanubrutynibu (Brukinsa®) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analizę kosztów terapii zanubrutynibem przeprowadzono na tle kosztów terapii wybranych dwóch komparatorów tj. schematu chemioimmunoterapii BR (bendamustyna + rytuksymab) oraz schematu chemioimmunoterapii DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid). Ibrutynib nie jest w Polsce refundowany, [REDAKTOWANE]

W związku ze wskazaniem przez AOTMiT, iż ibrutynib nie może być głównym komparatorem, zdecydowano się nie uwzględniać go jako komparatora w analizie wpływu na budżet. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Pozostałe schematy chemioimmunoterapii to najczęściej wskazywane w wytycznych klinicznych i najczęściej stosowane spośród schematów leczenia WM chemioimmunoterapią (APD 2022).

## Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne WM oraz ograniczenia populacji związane z występowaniem choroby objawowej (tym samym kwalifikującej się do rozpoczęcia leczenia) i określające odsetki chorych leczonych w poszczególnych liniach leczenia. W tym celu wykorzystano dane zawarte w analizie NICE przeprowadzonej dla ibrutynibu w tym samym wskazaniu (WM) oraz dane z brytyjskiego raportu dotyczącego leczenia pacjentów z WM. W analizie uwzględniono koszty poszczególnych leków, koszty ich podania, koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem choroby w PL oraz poza nim, a także koszty leczenia działań niepożądanych (uwzględnienie tych kosztów wiązało się z uwzględnieniem perspektywy wspólnej w analizie). Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji zanubrutynibu (Brukinsa®) i leczenie całości populacji docelowej poszczególnymi komparatorami (BR, DRC) oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację Brukinsa® w ramach nowego programu lekowego i przejęcie pacjentów leczonych wcześniej poszczególnymi komparatorami. Poszczególne warianty scenariusza nowego (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej. Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny Brukinsa® [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Koszty komparatorów szacowano w oparciu o dane z obwieszczenia MZ oraz dane o średnim koszcie za mg substancji czynnej.

## Wyniki

Liczebność populacji docelowej oszacowana w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wynosiła 174 chorych ( [REDACTED] ), przy czym założono, że w pierwszym roku uwzględnionych będzie [REDACTED] a w drugim [REDACTED] pacjentolat terapii zanubrutynibem. Oszacowanie w scenariuszu minimalnym bierze pod uwagę mniejsze odsetki ograniczające populację (na podstawie brytyjskiego raportu dot. WM), zaś w scenariuszu maksymalnym przyjęto oszacowanie zaproponowane przez analityków agencji AOTMiT w raporcie dot. oceny technologii o wysokiej innowacyjności (Brukinsa®).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna dla zanubrutynibu (Brukinsa®) zapewni chorym dostęp do innowacyjnej, bardziej skutecznej i powszechnie stosowanej i finansowanej przez większość zaawansowanych systemów opieki zdrowotnej technologii medycznej w porównaniu z aktualnym w Polsce standardem leczenia w postaci chemoimmunoterapii.

## • Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją zanubrutynibu (Brukinsa®) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować dwie populacje dorosłych chorych z makroglobulinemią Waldenströma (WM): (1) populację po co najmniej jednej linii leczenia oraz (2) populację dorosłych chorych z WM, którzy nie byli wcześniej leczeni i nie kwalifikują się do standardowych schematów chemioimmunoterapii.

Analizę kosztów terapii lekiem Brukinsa® przeprowadzono na tle kosztów terapii schematem chemioimmunoterapii bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz schematem chemioimmunoterapii deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid (DRC). W związku ze stanowiskiem AOTMiT wyrażonym w wezwaniu do uzupełnienia wymogów minimalnych zdecydowano się wykluczyć ibrutynib [REDACTED].

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Dorośli chorzy z makroglobulinemią Waldenströma (WM) po co najmniej jednej linii [REDACTED]
Interwencja (I)	Zanubrutynib (Brukinsa®)
Komparator (C)	a. Schemat chemioimmunoterapii BR (bendamustyna + rytuksymab), <ul style="list-style-type: none"> <li>Schematu chemioimmunoterapii DRC (deksametazon + rytuksymab + cyklofosfamid).</li> </ul>
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego,</li> <li>wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,</li> <li>aspekty etyczne i społeczne.</li> </ul>
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego i wspólna
Horyzont czasowy analizy	[REDACTED]
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Brukinsa® we wnioskowanym wskazaniu



## • 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 (patrz Rozdz. □□□).

## ○ Populacja

### ▪ Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Brukinsa® zarejestrowany jest we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym, tj. w leczeniu u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia lub w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Biorąc pod uwagę powyższe populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana będzie [REDAKTOWANE]. Oszacowanie populacji docelowej zostanie opisane w rozdziale □□□.

### ▪ Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Brukinsa® brzmi:

leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) w populacji chorych po wcześniejszej co najmniej 1 linii leczenia albo wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do immunochemioterapii.

Makroglobulinemia Waldenströma (WM) jest chorobą rzadką, która zgodnie z klasyfikacją opracowaną w 2017 r. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), jest definiowana jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytozy (ang. *lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL) zajmującego szpik kostny z gammadopatią monoklonalną klasy IgM niezależnie od stężenia białka monoklonalnego. WM jest odmianą rzadką (pokrywa ok 1-2% nowotworów hematologicznych), zazwyczaj występującą u osób powyżej 65 r.ż., częściej odnotowywaną u mężczyzn (PTOK 2020). Przyjmuje się medianę wieku rozpoznania wynoszącą ok. 70 lat (EPAR 2021).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) należy do grupy złośliwych chorób immunoproliferacyjnych (ICD-10: C88) (MSKCiPZ 2008).

### • Chorobowość WM

Odnaleziono bardzo mało danych dotyczących chorobowości WM. W Europie szacuje się, że dotyczy ona 1/102 220 populacji (EPAR 2021). Nie odnaleziono bezpośrednich polskich danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości WM. [REDAKTOWANE].

## • Zapadalność WM

Na świecie zapadalność na WM wynosi 0,30/100 000 wśród kobiet oraz 0,92/100 000 wśród mężczyzn (EPAR 2021). Współczynnik zapadalności na WM w USA wynosi 1/260 000 (EPAR 2021). Zapadalność w USA wśród kobiet wynosi 1,7/1 000 000, podczas gdy u mężczyzn 3,4/1 000 000 i rośnie z wiekiem, tj. u osób poniżej 45. r.ż. wynosi 0,1/1 000 000, ale już powyżej 75. r.ż. równa jest 36,3/1 000 000 (PTOK 2020, PGSz 2021).

W Europie szacuje się, że współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 4,2/1 000 000, natomiast wśród mężczyzn 7,3/1 000 000 (EPAR 2021, PTOK 2020, PGSz 2021, Wang 2012, Kastritis 2018 [ESMO]). Odnaleziony brytyjski raport epidemiologiczny dotyczący WM wskazuje na zapadalność w Wielkiej Brytanii wynoszącą 0,55/100 000 i na ok. 350 odnotowywanych rocznie nowych przypadków WM. W poniższej tabeli zestawiono badania epidemiologiczne dotyczące zapadalności na WM na świecie (Tab. 2, por. APD 2022).



. W grupie C88 rejestrowane są jednak nie tylko przypadki WM, ale także inne choroby immunoproliferacyjne, stąd nie są to dane bezpośrednio odnoszące się do zapadalności na WM w Polsce.

Tab. 2. Zapadalność na makroglobulinemię Waldenströma na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych (APD 2022).

Kraj (Badanie)	Rok badania	Zapadalność
<b>Europa</b>		
Belgia (BCG 2021)	2018	M: 1,1/100 000 <sup>^</sup> K: 0,6/100 000 <sup>^</sup>
Niemcy (RKI 2013)	2010	0,38/100 000
Niemcy (G-BA 2016)	2002-2014	0,55/100 000
Szwecja (Brandefors 2016)	2000-2012	1,05/100 000
Szwecja (Brandefors 2018)	2000-2014	0,99/100 000
Holandia (Amaador 2022)	1989 - 2018	1,11 / 100 000 osobo - lat
Wielka Brytania, południowo - wschodnia (Phekoo 2008)	1999 - 2001	0,55 / 100 000 <sup>^</sup>
<b>Ameryka</b>		
USA (Teras 2016)	2011 - 2012	0,3 / 100 000
USA (Morton 2006)	1992 - 2001	0,35 / 100 000 osobo - lat**
USA (Sekhar 2012)	1988 - 2005	0,3 / 100 000
USA (Wang 2012)	1988 - 2007	0,38 / 100 000 osób
USA (Yin 2020)	1980 - 2016	0,48 / 100 000 osobo - lat
USA, Minnesota (Kyle 2018)	1961 - 2010	0,57 / 100 000 osobo - lat
<b>Azja</b>		
Korea (Jeong 2020)	2003 - 2016	0,06 / 100 000
Japonia (Iwanaga 2014)	1996 - 2003	0,043 / 100 000 osobo - lat* 0,065 / 100 000 osobo - lat**
Tajwan (Iwanaga 2014)	1996 - 2003	0,031 / 100 000 osobo - lat* 0,042 / 100 000 osobo - lat**

\* współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku został dostosowany do światowej populacji standardowej WHO i wyrażony na 100 000 osobo - lat;

\*\* współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku został dostosowany do standardowej populacji USA z 2000 r. i wyrażony na 100 000 osobo - lat;

^ współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku został dostosowany do standardowej populacji europejskiej i wyrażony na 100 000 osób;

## • **Choroba objawowa**

Makroglobulinemia Waldenströma często rozwija się w sposób bezobjawowy, a co najmniej 25% pacjentów jest diagnozowanych na podstawie nieprawidłowych wyników badań krwi zleconych podczas rutynowej wizyty (APD 2022). Dopiero choroba objawowa kwalifikuje się do rozpoczęcia leczenia.

W analizie leku ibrutynib w makroglobulinemii Waldenströma dla agencji NICE oszacowano, że do leczenia będzie kwalifikowało się 75% liczebności populacji uzyskanej rokrocznie na podstawie danych o zapadalności na WM w Wielkiej Brytanii (NICE TA491, Ansell 2010).

Z kolei w brytyjskim rejestrze dotyczącym WM z 2018 roku odnotowano, że chorobę objawową diagnozowano u mniej więcej połowy chorych z WM (51,8%) (WMUK 2018).

Z uwagi na fakt, że w kolejnych etapach szacowania liczebności populacji docelowej brano pod uwagę te same parametry co w analizie NICE (NICE TA491), także i w tym przypadku (dla zachowania spójności oszacowania) uwzględniono odsetek 75% pacjentów, u których choroba będzie miała przebieg objawowy i tym samym będą oni kwalifikowali się do leczenia.

## • **Populacja nie kwalifikująca się do chemioimmunoterapii (I linia leczenia)**

Uwzględniając już oszacowanie populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia, w kolejnym kroku określono: 1) populację, która nie była wcześniej leczona i nie kwalifikuje się do zastosowania chemioimmunoterapii, 2) populację leczoną w kolejnych liniach leczenia (co najmniej II linia).

Nie odnaleziono bezpośrednich danych określających jaka część leczonych chorych nie kwalifikuje się do chemioimmunoterapii. Założenie oparto o szacowanie z dokumentacji NICE dla ibrutynibu w WM (NICE TA491). Odsetek [REDACTED] analizie NICE pochodzi z opinii ekspertów odnotowanej w dedykowanej w tym celu ankiecie, przeprowadzonej na *Advisory Board* w marcu 2015 r. (NICE TA491).

## • **Populacja po pierwszej linii leczenia**

Odnaleziono dwa źródła dla oszacowania populacji leczonej w co najmniej II linii leczenia.

W analizie NICE dla ibrutynibu określono, że odsetek ten będzie wynosił 57% kwalifikujących się do leczenia. Dane te uzyskano na podstawie europejskiego rejestru gromadzącego dane o leczeniu pacjentów z WM w Europie (NICE TA491, Buske 2018).

Na podstawie danych z brytyjskiego rejestru WM określono, że spośród pacjentów leczonych (w liniach od I do >8) pacjentów w co najmniej II linii będzie [REDACTED]

## • Podsumowanie oszacowania populacji docelowej

Do oszacowania docelowej liczebności populacji wykorzystano współczynnik chorobowości dla makroglobulinemii Waldenströma w Europie wynoszący 1/102 220 (por. Rozdz. □□□□). Uwzględniając liczbę mieszkańców Polski w 2020 r. (38 265 013) na podstawie rocznika statystycznego GUS (GUS 2021) i wspomniany współczynnik chorobowości oszacowano, że na makroglobulinemię choruje w Polsce ok. 374 osób. W kolejnym kroku oszacowania ustalono, że leczeniu podlega wyłącznie choroba objawowa, która według źródeł dotyczy 75% chorych (NICE TA491, por. Rozdz. □□□□).

Na tak uzyskaną liczbę pacjentów nałożono następnie odsetki: 1) dotyczący populacji nie kwalifikującej się do chemioimmunoterapii w I linii i 2) dotyczący populacji po co najmniej jednej linii leczenia. Zachowując spójność oszacowania wykorzystano odsetki opisane w analizie NICE dla ibrutynibu w WM (NICE TA491). Uzyskano w ten sposób łączną populację docelową równą ■■■ chorych na WM. Podsumowanie kolejnych etapów oszacowania (scenariusz najbardziej prawdopodobny) przedstawiono w Tab. 3.

Uwzględniając niepewność oszacowań liczebności populacji docelowej przyjęto również założenia dla scenariusza minimalnego i maksymalnego.

W scenariuszu maksymalnym zdecydowano się uwzględnić oszacowanie przeprowadzone przez analityków Agencji Oceny Technologii i Taryfikacji (AOTMiT) w dokumencie „Brukinsa (zanubrutynib) we wskazaniu: leczenie 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. Opracowanie analityczne” z 2022 r. (AOTMiT 2/2022). W oszacowaniu analitycy uwzględnili współczynnik chorobowości dla Europy (EPAR 2021), dane z rejestru brytyjskiego (WMUK 2018) oraz dane z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021). Oszacowana na tej podstawie liczba pacjentów wynosiła 204 chorych. Analitycy Agencji przyjęli dodatkowo margines błędu +/- 10%, stąd jako populację maksymalną uwzględnioną liczbę 224 chorych (AOTMiT 2/2022 str. 28).

W scenariuszu minimalnym uwzględniono odsetki dotyczące choroby objawowej oraz proporcji chorych w co najmniej II linii leczenia (odpowiednio 51,8% oraz 52,8%) uzyskane z brytyjskiego rejestru WMUK 2018 (WMUK 2018). Łączna liczba pacjentów z WM w ramach populacji docelowej wynosiłaby w tym przypadku 112 chorych (Tab. 4).

Tab. 3. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym.

Parametr	Liczebność populacji	Źródło
Liczba mieszkańców Polski w 2020 r.	38 265 013	GUS 2021
Współczynnik chorobowości WM	1/102 220	założono dla Polski chorobowość jak dla Europy (EPAR 2021, Rozdz. □□□□)
Liczba pacjentów	374	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Choroba objawowa	75%	NICE TA491, Ansell 2010 (Rozdz. □□□□)
Liczba pacjentów	281	oszacowanie na podstawie powyższych założeń

Populacja nie kwalifikująca się do chemioimmunoterapii (I linia)	5%	NICE TA491 ( <i>Advisory Board</i> , Rozdz. 0000)
Liczba pacjentów	14	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Populacja po co najmniej jednej linii leczenia	57%	NICE TA491, Buske 2018 (Rozdz. 0000)
Liczba pacjentów	160	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Łączna liczba pacjentów w populacji docelowej	174	suma dwóch powyższych subpopulacji

Tab. 4. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej w scenariuszu minimalnym.

Parametr	Liczebność populacji	Źródło
Liczba pacjentów wynikająca z wsp. chorobowości	374	jak w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym
Choroba objawowa	51,8%	WMUK 2018
Liczba pacjentów	194	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Populacja nie kwalifikująca się do chemioimmunoterapii (I linia)	5%	NICE TA491 ( <i>Advisory Board</i> , Rozdz. 0000)
Liczba pacjentów	10	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Populacja po co najmniej jednej linii leczenia	52,8%	WMUK 2018
Liczba pacjentów	102	oszacowanie na podstawie powyższych założeń
Łączna liczba pacjentów w populacji docelowej w scenariuszu minimalnym	112	suma dwóch powyższych subpopulacji

Tab. 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

Scenariusz analizy	Liczebność populacji	Źródło
Najbardziej prawdopodobny	174	Tab. 3
Minimalny	112	Tab. 4
Maksymalny	224	Oszacowanie w oparciu o opis w AOTMiT 2/2022

## ▪ Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce (liczebność populacji = 0 pacjentów).

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

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

- założono, że wszyscy pacjenci z oszacowanej liczebności populacji docelowej zostaną włączeni do PL w pierwszym roku;
- założono liniowy wzrost liczby pacjentów w PL w pierwszym roku;
- uwzględniono średni czas trwania leczenia w PL (18 miesięcy) oszacowany na podstawie mediany czasu trwania leczenia (18,7 miesięcy) w badaniu ASPEN (Tam 2020).

W Tab. 6 zestawiono oszacowanie liczebności populacji w I i II roku refundacji na podstawie oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawionego w Rozdz. 10. Z uwagi na fakt, że oszacowanie liczebności populacji rozpoczyna się od oszacowania liczby chorych wynikającego ze współczynnika chorobowości, założono, że w kolejnym roku liczba pacjentów umierających i wchodzących do PL jest uwzględniona w oszacowanej liczebności wynikającej z chorobowości.

W celu uwzględnienia dynamiki wchodzenia populacji do PL oraz uwzględnienia średniego czasu trwania leczenia oszacowano również liczbę osobolat terapii (Tab. 7). W pierwszym roku uwzględniono liniowy wzrost liczby pacjentów (populacja docelowa zostanie osiągnięta na koniec roku), natomiast w II roku refundacji założono, że cała populacja docelowa będzie leczona. Przyjęto również założenie, że kwalifikacja do PL i organizacja zajmie kilka miesięcy I roku, a więc wszyscy pacjenci, którzy rozpoczną leczenie w I roku będą w II roku refundacji nadal leczeni w PL.

Tab. 6. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Scenariusz analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	174	174	Rozdz. 10
Minimalny	112	112	Rozdz. 10
Maksymalny	224	224	Rozdz. 10

Tab. 7. Liczba osobolat terapii w scenariuszach nowych.

Wariant analizy	Liczba osobolat terapii	
	I rok	II rok
Najbardziej prawdopodobny	87	174
Minimalny	56	112
Maksymalny	112	224

## ▪ Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.12-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku - wariant najbardziej prawdopodobny	174	174	Rozdz. 000, Tab. 5
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku - wariant minimalny	112	112	Rozdz. 000, Tab. 5
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku - wariant maksymalny	224	224	Rozdz. 000, Tab. 5
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny (osobolata terapii)	87	174	Rozdz. 000, Tab. 7
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny (osobolata terapii)	56	112	Rozdz. 000, Tab. 7
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny (osobolata terapii)	112	224	Rozdz. 000, Tab. 7

## ○ Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 r. analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Jeżeli nie dochodzi



do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (AOTMiT 2016).

Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Brukinsa® w ramach nowego programu lekowego. Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) byłyby jednakowe z wynikami obejmującymi jedynie perspektywę NFZ. Zdecydowano się uwzględnić w niniejszym dokumencie koszty związane z leczeniem działań niepożądanych i tym samym uwzględnić perspektywę wspólną w analizie.

## ○ **Horyzont czasowy analizy**

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2023-2024.

## ○ **Analizowane koszty**

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty różnicujące porównywane technologie lekowe, tj.:

- 1) koszty leków,
- 2) koszty podania poszczególnych leków,
- 3) koszty diagnostyki i monitorowania w PL,
- 4) koszty monitorowania poza PL,
- 5) koszty zdarzeń niepożądanych.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano sumaryczne koszty oszacowane w ramach modelu dla analizy ekonomicznej (AE 2022).

### ▪ **Koszt wnioskowanego leku**

### • **Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku**

Wnioskodawca wnioskuje o refundację zanubrutynibu (Brukinsa®) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)” (Aneks □□).

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna 2011) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1. bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla

populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2. ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,
  - b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
3. 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
4. 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego Brukinsa® (zanubrutynib) w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie” w ramach osobnej grupy limitowej.

- **Koszt zanubrutynibu**

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z przedstawionym w ChPL oraz w proponowanym zapisie PL schematem dawkowania zanubrutynib stosuje się w dawce 320 mg podawanej doustnie raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) lub dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg) (ChPL Brukinsa). Z uwagi na fakt, że są to kapsułki podawane doustnie, nie wliczono kosztów podania. W modelu ekonomicznym oraz modelu BIA założono intensywność dawki z badania ASPEN wynoszącą 97,6%, obliczoną jako iloraz średniej stosowanej dawki i średniej dawki zalecanej (Tam 2020). W modelu BIA przyjęto założenie o średnim czasie trwania leczenia wynoszącym 18 miesięcy (por. Rozdz. 000).

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

- **Koszt technologii opcjonalnych**

- **Koszty schematów chemioterapii BR i DRC**

Dawkowanie schematów chemioterapii ustalono na podstawie opublikowanych badań i zaleceń PTOK (PTOK 2020).

Tab. 11. Dawkowanie w schematach chemioterapii.

Schemat chemioterapii	BR	DRC
Dawkowanie	Bendamustyna średnio 70 mg/m <sup>2</sup> (dożylnie) 1. i 2. dzień cyklu (28 dni) Rytuksymab 375 mg/m <sup>2</sup> (dożylnie) w 1. dniu cyklu.	Deksametazon 20 mg (dożylnie) 1. dzień cyklu (21 dni) Rytuksymab w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> (dożylnie) 1. dzień cyklu Cyklofosfamid 100 mg/m <sup>2</sup> 2 razy/dobę w dniach 1.-5. cyklu (łączna dawka cyklofosfamidu wynosi 1000 mg/m <sup>2</sup> ).
Maksymalna liczba cykli	6 cykli	6 cykli
Źródło	PTOK 2020	PTOK 2020

Tab. 12. Szacowanie kosztu podania bendamustyny i rytuksymabu.

	Średni koszt za mg [zł]*	Średnia dawka na jedno podanie [mg]	Średni koszt jednego podania [zł]
Bendamustyna	1,6873	130,2	219,69
Rytuksymab	4,2476	697,5	2 962,67

\*Na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w okresie październik 2021 - wrzesień 2022 (Komunikat DGL).

Tab. 13. Szacowanie kosztu podania deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu.

	Średni koszt za mg [zł]*	Średnia dawka na jedno podanie (dzień) [mg]	Średni koszt jednego podania [zł]
Deksametazon	0,6129	20,0	15,31

	Średni koszt za mg [zł]*	Średnia dawka na jedno podanie (dzień) [mg]	Średni koszt jednego podania [zł]
Rytuksymab	4,5774	697,5	3 192,74
Cyklofosfamid	0,0305	372,0	11,33

\*Na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w 2021 roku (Komunikat DGL).

Tab. 14. Oszacowanie kosztu za mg cyklofosfamidu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Koszt NFZ [zł]	Liczba mg w opak.	Koszt za mg [zł]
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	76,15	2500	0,0305
Średni koszt za mg							0,0305

Tab. 15. Oszacowanie kosztu za mg deksametazonu (Obwieszczenie MZ).

Zawartość opakowania	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Koszt pacjenta [zł]	Liczba mg w opak.	Koszt NFZ za mg [zł]
Demezón, tabl., 1 mg	23,22	24,38	30,86	28,44	ryczałt	5,62	40	0,6310
Demezón, tabl., 4 mg	46,44	48,76	58,57	56,88	ryczałt	7,38	80	0,6399
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	250,34	262,86	281,99	281,99	ryczałt	28,44	400	0,6339
Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	250,56	263,09	282,22	282,22	ryczałt	28,44	400	0,6345
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	252,72	265,36	284,49	284,42	ryczałt	28,51	400	0,6400
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	50,54	53,07	62,88	56,88	ryczałt	11,69	80	0,6399
Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	502,16	527,27	553,03	553,03	ryczałt	56,89	800	0,6202
Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	100,33	105,35	119,16	113,77	ryczałt	16,77	160	0,6399
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	101,09	106,14	119,95	113,77	ryczałt	17,56	160	0,6399
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	16,96	17,81	21,96	14,22	ryczałt	10,94	20	0,5510
Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	252,66	265,29	284,42	284,42	ryczałt	28,44	400	0,6400
Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	50,53	53,06	62,87	56,88	ryczałt	11,68	80	0,6399
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	8,48	8,90	11,39	7,11	ryczałt	7,48	10	0,3910
Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	101,07	106,12	119,93	113,77	ryczałt	17,54	160	0,6399
Średni koszt za mg								0,6129

## • Koszty podania

Bendamustynę, deksametazon i rytuksymab podaje się dożylnie we wlewie. Bendamustyna podawana jest w dwóch dniach następujących po sobie, natomiast rytuksymab w jednym dniu cyklu.

Leki te będą podawane w ramach hospitalizacji hematologicznej i hospitalizacji jednodniowej.

Tab. 16. Koszty podania substancji czynnych w ramach chemioterapii.

Schemat	Substancja czynna	Podanie	Liczba podań/cykl	Świadczenie	Uwaga
BR	Bendamustyna	Dożylne	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
	Rytuksymab	Dożylne	1	Hospitalizacja jednodniowa	Realizowane razem z podaniem bendamustyny
DRC	Deksametazon	Dożylne	2	Hospitalizacja hematologiczna	1 osobodzień*
	Rytuksymab	Dożylne	1	Hospitalizacja jednodniowa	Realizowane razem z podaniem bendamustyny
	Cyklofosfamid	Doustne	-	-	-

\*liczba osobodni liczona jako dzień wypisu - dzień przyjęcia zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie NFZ.

Tab. 17. Wycena hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Zał. 1]).

Kod	Nazwa	Wycena punktowa
5.08.05.0000170	Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (osobodzień, 1-3)	686
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390

\*1 pkt. = 1zł

## ▪ Koszt diagnostyki i monitorowania w PL

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL. Uwzględniono koszt kwalifikacji do PL oraz ryczałt roczny za diagnostykę i monitorowanie w PL.

Na podstawie harmonogramu monitorowania w zapisie proponowanego programu lekowego oceniono, że wizyty kontrolne będą odbywały się raz w miesiącu, tzn. 12 wizyt w ciągu roku. Z każdą wizytą związany jest pomiar parametrów krwi i badanie fizykalne. Założono, że koszt wizyt będzie uwzględniany w oszacowanym koszcie diagnostyki programu lekowego.

W kosztach programu dla 1. roku uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego (Tab. 18).

W chwili obecnej nie jest znana wycena diagnostyki w zaproponowanym przez wnioskodawcę programie lekowym (Aneks 10). Zidentyfikowano łącznie 14 programów lekowych dotyczących leczenia onkologicznego w hematologii. Założono, że roczna wycena diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym będzie zbliżona do średniej wyceny diagnostyki rocznej odnalezionych PL dotyczących leczenia chłoniaków i szpiczaków (por. APD 2022). Oszacowanie kosztu zestawiono w Tab. 21.

Tab. 18. Koszt kwalifikacji do programu lekowego (Zarządzenie 43/2022/DGL [Załącznik 1]).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]†
5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00

† 1 punkt = 1 zł

## ▪ Koszt monitorowania poza PL

W ramach kosztów monitorowania choroby poza programem lekowym uwzględniono koszty związane z monitorowaniem leczenia chemioimmunoterapią (w trakcie i po leczeniu).

Monitorowanie leczenia w trakcie trwania chemioterapii ustalono w oparciu o koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Tab. 19) i założono, że odbywa się z częstotnością co trzy miesiące, czyli podobnie jak wskazano w części o monitorowaniu choroby proponowanego programu lekowego (por. Aneks 10).

Na podstawie wytycznych zawartych w PTOK 2020 założono, że chory po leczeniu chemioterapią będzie monitorowany co 6 miesięcy (PTOK 2020). Monitorowanie to określono jako poradę ambulatoryjną wraz z badaniami w zakresie świadczenia W14 (Tab. 20).

Tab. 19. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Załącznik 1]).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4

Tab. 20. Koszt porady ambulatoryjnej w ramach monitorowania choroby po leczeniu chemioterapią (Zarządzenie 129/2021/DSOZ).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [zł]
5.30.00.0000014	W 14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00



Tab. 21. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał.2]).

Kod	Nazwa	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000061	Diagnostyka w programie leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego	3 350,00
5.08.08.0000074	Diagnostyka w programie leczenia chorych na pierwotne chłoniaki skórne T - komórkowe	2 943,00
5.08.08.0000085	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki CD30+	3 861,00
5.08.08.0000102	Diagnostyka w programie piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe	2 528,50
5.08.08.0000110	Diagnostyka w programie leczenia chorych na oporną i nawrotową postać klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu	3 302,67
5.08.08.0000115	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe - 1 rok terapii	3 990,00
5.08.08.0000116*	Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki złośliwe - 2 i kolejny rok terapii*	873
	<b>Średni koszt diagnostyki rocznej</b>	3 329,20
	<b>Średni koszt diagnostyki na cykl</b>	255,39

\*Do oszacowania średniego kosztu brano pod uwagę tylko koszt diagnostyki w pierwszym roku PL.

## ▪ Koszty leczenia działań niepożądanych

W modelu BIA uwzględniono sumaryczny, roczny koszt leczenia działań niepożądanych oszacowany w oparciu o dane i założenia opisane w analizie ekonomicznej (AE 2022).

W analizie uwzględniano działania niepożądane co najmniej 3. stopnia odnotowywane z częstotliwością powyżej 5%. W poniższej tabeli (Tab. 22) zestawiono łączny roczny koszt leczenia działań niepożądanych obliczony w modelu ekonomicznym.

Tab. 22. Podsumowanie łącznego rocznego kosztu leczenia działań niepożądanych.

	Łączny roczny koszt leczenia działań niepożądanych, p. NFZ [zł]	Łączny roczny koszt leczenia działań niepożądanych, p. wspólna [zł]
Zanubrutynib	██████████	██████████
BR	774,88	776,94
DRC	174,96	175,55

## ○ Scenariusze analizy

### ▪ Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie 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 lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.



### ▪ Scenariusz nowy

Scenariusz nowy odpowiada ilościowej prognozie 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 lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu nowym założono, że pacjenci populacji docelowej (trzy warianty liczebności populacji docelowej - najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny) będą stopniowo włączani do programu lekowego (por. Rozdz. □□□).

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci dotychczas stosujący schematy chemioterapii będą włączeni do programu lekowego i leczenia zanubrutynibem.

Koszty leczenia działań niepożądanych uwzględniono dla całej populacji docelowej.

## ○ Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- 1 średnia intensywność dawki;
- 2 koszty leczenia działań niepożądanych;
- 3 koszty diagnostyki w PL.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym zgodnie z założeniami przedstawionymi w poniższej tabeli, pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 23. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości

Scenariusz analizy	Zmienna testowana	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu	Uzasadnienie zmienności
A	Średnia intensywność dawki	97,6% zanubrutynib	100% zanubrutynib	Uwzględnienie stałego dawkowania obu leków
B	Koszty leczenia działań niepożądanych	Uwzględnione w analizie	Nie uwzględnione w analizie	Ocena wpływu kosztów leczenia działań niepożądanych na wyniki
C	Koszt diagnostyki w PL	3 290,20 zł	Wariant min: 2 528,5 zł	Ocena wpływu diagnostyki w PL na wyniki
D	Koszt diagnostyki w PL	3 290,20 zł	Wariant max: 3 990,0 zł	

## • Wyniki

### ○ Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są tożsame z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 10).

Obecnie lek Brukinsa® nie jest refundowany, podobnie jak nie jest refundowany w ramach refundacji otwartej w tym wskazaniu ibrutynib. [REDACTED]

[REDACTED] Liczba tych pacjentów nie jest jednak znana. Poza ibrutynibem cała szacowana populacja docelowa jest leczona schematami chemioterapii (z czego najczęściej BR) lub uczestniczy w badaniach klinicznych nowych leków (PTOK 2020).

### ○ Scenariusz najbardziej prawdopodobny


W scenariuszu istniejącym (bez refundacji zanubrutynibu) wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] i będą wynikały przede wszystkim z kosztów refundacji leków ([REDACTED] - [REDACTED]).

[REDACTED] Wydatki z perspektywy wspólnej nie odbiegają istotnie od wydatków z perspektywy NFZ, dlatego także nie będą szczegółowo omawiane ([REDACTED], [REDACTED]).

	2021		2022		2023	
	Wydatki	Wydatki	Wydatki	Wydatki	Wydatki	Wydatki









## ○ Scenariusz minimalny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji zanubrutynibu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] w I i II roku refundacji i będą wynikały przede wszystkim z kosztów refundacji leków ([REDACTED] - [REDACTED]).

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wydatki z perspektywy wspólnej nie odbiegają istotnie od wydatków z perspektywy NFZ, dlatego także nie będą szczegółowo omawiane ([REDACTED], [REDACTED]).



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

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

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

## ○ Scenariusz maksymalny

W scenariuszu istniejącym (bez refundacji zanubrutynibu), wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wyniosą ok. [REDACTED] w I i II roku refundacji i będą wynikały przede wszystkim z kosztów refundacji leków ([REDACTED] - [REDACTED]).

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wydatki z perspektywy wspólnej nie odbiegają istotnie od wydatków z perspektywy NFZ, dlatego także nie będą szczegółowo omawiane ([REDACTED], [REDACTED]).







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



## ○ Wyniki analizy wrażliwości

Założenia analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdz. □□. ██████████

Wyniki analizy wskazują, że zmiana założenia o średniej intensywności dawki (do 100% dla każdego leku) spowoduje wzrost wydatków w I i II roku refundacji o ok. 3%. Z kolei brak uwzględnienia w oszacowaniach kosztów leczenia działań niepożądanych oraz uwzględnienie innych kosztów diagnostyki w PL tylko nieznacznie wpłynie na końcowe wyniki inkrementalne w zakresie mniejszym niż 0,1%.

Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ.

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

## • Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją zanubrutynibu (Brukinsa®) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0)”. Program Lekowy ma obejmować [REDACTED]

[REDACTED] Analizę kosztów terapii zanubrutynibem przeprowadzono na tle kosztów terapii wybranych dwóch komparatorów tj. schematu chemioimmunoterapii BR oraz schematu chemioimmunoterapii DRC. Ibrutynib nie jest w Polsce refundowany [REDACTED]

[REDACTED] Ponieważ w wezwaniu AOTMIT wskazano, iż ibrutynib nie może być w ocenie Agencji uznany za główny komparator, zdecydowano się nie uwzględniać go jako komparatora w analizie, mimo iż [REDACTED]. Pozostałe schematy chemioimmunoterapii to najczęściej wskazywane w wytycznych klinicznych i najczęściej stosowane spośród schematów leczenia WM chemioimmunoterapią (APD 2022).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne WM oraz ograniczenia populacji związane z występowaniem choroby objawowej (tym samym kwalifikującej się do rozpoczęcia leczenia) i określające odsetki chorych leczonych w poszczególnych liniach leczenia. W tym celu wykorzystano dane zawarte w analizie NICE przeprowadzonej dla ibrutynibu w tym samym wskazaniu (WM) oraz dane z brytyjskiego raportu dotyczącego leczenia pacjentów z WM. W analizie uwzględniono koszty poszczególnych leków, koszty ich podania, koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem choroby w PL oraz poza nim, a także koszty leczenia działań niepożądanych (uwzględnienie tych kosztów wiązało się z uwzględnieniem perspektywy wspólnej w analizie). Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji zanubrutynibu (Brukinsa®) i leczenie całości populacji docelowej poszczególnymi komparatorami (BR, DRC) oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację Brukinsa® w ramach nowego programu lekowego i przejęcie pacjentów leczonych wcześniej poszczególnymi komparatorami. Poszczególne warianty scenariusza nowego (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny) różniły się szacowaną wielkością populacji docelowej.

[REDACTED] Koszty komparatorów szacowano w oparciu o dane z obwieszczenia MZ oraz dane o średnim koszcie za mg substancji czynnej w 2021 r. [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej oszacowana w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym wynosiła 174 chorych (112 i 224 odpowiednio w scenariuszu minimalnym i maksymalnym),

przy czym założono, że w pierwszym roku uwzględnionych będzie 87, a w drugim 174 pacjentolat terapii zanubrutynibem. Oszacowanie w scenariuszu minimalnym bierze pod uwagę mniejsze odsetki ograniczające populację (na podstawie brytyjskiego raportu dot. WM), zaś w scenariuszu maksymalnym przyjęto oszacowanie zaproponowane przez analityków agencji AOTMiT w raporcie dot. oceny technologii o wysokiej innowacyjności (Brukinsa®).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości WM w Polsce. W oszacowaniach liczebności populacji docelowej wykorzystano wskaźnik chorobowości dla Europy, podobnie jak to zrobiono w raporcie AOTMiT (sc. maksymalny). Nie odnaleziono również specyficznych danych dla Polski dotyczących odsetka choroby objawowej oraz proporcji pacjentów w poszczególnych liniach leczenia. W celu zachowania spójności założeń ograniczających szacowaną populację docelową zdecydowano się uwzględnić parametry pochodzące z jednego źródła, jakim była analiza NICE dla ibrutynibu w WM, choć finalnie parametry te mogą bezpośrednio nie odzwierciedlać sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Niepewności oszacowania populacji uwzględniono w oszacowaniach scenariuszy minimalnego i maksymalnego oraz w analizie wrażliwości.

Innym ograniczeniem może być również wycena diagnostyki i monitorowania w nowym PL. Oszacowanie to przeprowadzono w oparciu o wyceny diagnostyki w istniejących PL dla innych nowotworów hematologicznych. W obliczeniach wzięto jednak pod uwagę PL dla chłoniaków i szpiczaka ze względu na podobieństwo jednostek chorobowych i tym samym podobieństwa w treści PL w zakresie monitorowania choroby.

- **Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń**

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

## • Wnioski



■ Pozytywna decyzja refundacyjna dla zanubrutynibu (Brukinsa®) zapewni chorym dostęp do innowacyjnej, bardziej skutecznej i powszechnie stosowanej i finansowanej przez większość zaawansowanych systemów opieki zdrowotnej technologii medycznej w porównaniu z aktualnym w Polsce standardem leczenia w postaci chemioimmunoterapii.

## • Aneks

### ○ Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 37. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 20 października 2022 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>○ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>○ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 000
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 000
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> </ul>	Rozdział 00
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 00, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 00, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 00, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Wariant minimalny rozdział 00, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Wariant maksymalny rozdział 00, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Rozdział 000
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Rozdział 0000
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono



§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 10
§ 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.	Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.
§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Wykonano
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	
§ 6.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Nie dotyczy
§ 6.6 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Bibliografia
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

[Redacted]



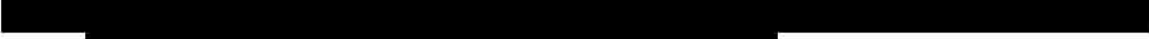
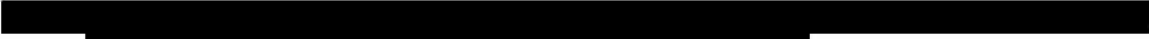
[Redacted]

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

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

## Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Zapadalność na makroglobulinemię Waldenströma na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych (APD 2022).....	10
Tab. 3. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym. ....	12
Tab. 4. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej w scenariuszu minimalnym. ....	13
Tab. 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. ....	13
Tab. 6. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. ....	14
Tab. 7. Liczba osobolat terapii w scenariuszach nowych. ....	14
Tab. 8. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	15
 .....	18
 .....	18
Tab. 11. Dawkowanie w schematach chemioterapii.....	19
Tab. 12. Szacowanie kosztu podania bendamustyny i rytuksymabu. ....	19
Tab. 13. Szacowanie kosztu podania deksametazonu, rytuksymabu i cyklofosfamidu. ....	19
Tab. 14. Oszacowanie kosztu za mg cyklofosfamidu (Obwieszczenie MZ). ....	20
Tab. 15. Oszacowanie kosztu za mg deksametazonu (Obwieszczenie MZ).....	21
Tab. 16. Koszty podania substancji czynnych w ramach chemioterapii. ....	22
Tab. 17. Wycena hospitalizacji związanych z podaniem chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Załącznik 1]). ....	22
Tab. 18. Koszt kwalifikacji do programu lekowego (Zarządzenie 43/2022/DGL [Załącznik 1]). ...	23
Tab. 19. Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 44/2022/DGL [Załącznik 1]).....	23
Tab. 20. Koszt porady ambulatoryjnej w ramach monitorowania choroby po leczeniu chemioterapią (Zarządzenie 129/2021/DSOZ).....	23
Tab. 21. Oszacowanie kosztu rocznej diagnostyki w nowym PL (Zarządzenie 43/2022/DGL [Załącznik 2]). ....	24
Tab. 22. Podsumowanie łącznego rocznego kosztu leczenia działań niepożądanych. ....	25
Tab. 23. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości.....	26
 .....	28
 .....	29

[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41

Tab. 36. Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ. ....	42
--	----

Tab. 37. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.). ....	47
---	----



<b>GUS 2021</b>	GUS. Rocznik demograficzny 2021. Ludność według płci i wieku w 2020 r. Tabl. 15 (03_ludność_struktura wg wieku_RD'2021.xls) <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html</a> [dostęp: 16.05.2022].
<b>Iwanaga 2014</b>	Iwanaga M, Chiang CJ, Soda M, et al. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinaemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996-2003. <i>Int J Cancer</i> . 2014 Jan 1;134(1):174-80.
<b>Jeong 2020</b>	Jeong S, Kong SG, Kim DJ, et al. Incidence, prevalence, mortality, and causes of death in Waldenström macroglobulinemia: a nationwide, population-based cohort study. <i>BMC Cancer</i> . 2020 Jul 3;20(1):623.
<b>Kastritis 2018 [ESMO]</b>	Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al; ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50.
<b>KRN 2019</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dot. zapadalności w grupie ICD-10 C88 w 2019 r. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_województwa">http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_województwa</a> [dostęp: 12.05.2022].
<b>Kyle 2018</b>	Kyle RA, Larson DR, McPhail ED, et al. Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2018 Jun;93(6):739-746.
<b>Morton 2006</b>	Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. <i>Blood</i> . 2006 Jan 1;107(1):265-76.
<b>MSKCiPZ 2008</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. <a href="https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf">https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf</a> [dostęp: 12.05.2022].
<b>NICE TA491</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta491/">https://www.nice.org.uk/guidance/ta491/</a> [dostęp: 26.04.2022].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	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. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r</a> [dostęp: 26.04.2022].
<b>PGSz 2021</b>	Polska Grupa Szpiczakowa. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2021. <a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf</a> [dostęp: 12.05.2022].
<b>Phekoo 2008</b>	Phekoo KJ, Jack RH, Davies E, et al; South Thames Haematology Specialist Committee. The incidence and survival of Waldenström's Macroglobulinaemia in South East England. <i>Leuk Res</i> . 2008 Jan;32(1):55-9.
<b>PTOK 2020</b>	Lech-Marańda E. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2.8. Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenströma_chłoniak_limfoplazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.8.Makroglobulinemia_Waldenströma_chłoniak_limfoplazmocytowy_200520.pdf</a> [dostęp: 26.04.2022].



<b>RDTL 2022</b>	Komunikat Ministra Zdrowia z dn. 20 lutego 2022 r. w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <a href="https://www.gov.pl/attachment/57dc5369-c6a7-4f88-9d6e-0fb7de33012c">https://www.gov.pl/attachment/57dc5369-c6a7-4f88-9d6e-0fb7de33012c</a> [dostęp: 07.06.2022].
<b>RKI 2013</b>	Robert Koch Institute, The. 2013. "Krebs in Deutschland 2009/2010." In. <a href="https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3244/22CB1f1WqCiw.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y">https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3244/22CB1f1WqCiw.pdf?sequence=1&amp;isAllowed=y</a> [dostęp: 12.05.2022].
<b>Sekhar 2012</b>	Sekhar J, Sanfilippo K, Zhang Q, et al. Waldenström macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2012 Aug;53(8):1625-6.
<b>Tam 2020</b>	Tam CS, Opat S, D'Sa S et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> 2020;29;136(18):2038-50.
<b>Teras 2016</b>	Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. <i>CA Cancer J Clin</i> . 2016 Nov 12;66(6):443-459.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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).
<b>Wang 2012</b>	Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. <i>Cancer</i> . 2012 Aug 1;118(15):3793-800.
<b>WMUK 2018</b>	WMUK First UK Waldenström's Macroglobulinaemia Registry Report. 2018 <a href="https://e-dendrite.com/Publishing/Reports/Macroglobulinaemia/WM2018.pdf">https://e-dendrite.com/Publishing/Reports/Macroglobulinaemia/WM2018.pdf</a> [dostęp: 2022.04.26].
<b>Yin 2020</b>	Yin X, Chen L, Fan F, et al. Trends in Incidence and Mortality of Waldenström Macroglobulinemia: A Population-Based Study. <i>Front Oncol</i> . 2020 Sep 10;10:1712.
<b>Zarządzenie 129/2021/DSOZ</b>	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
<b>Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał.1]</b>	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 43/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL</a> [dostęp: 2022.04.26].
<b>Zarządzenie 43/2022/DGL [Zał.2]</b>	Załącznik Nr 2 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 43/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/271/Zarz%C4%85dzenie-43_2022_DGL</a> [dostęp: 2022.04.26].
<b>Zarządzenie 44/2022/DGL [Zał.1]</b>	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Prezesa NFZ nr 44/2022/DGL zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/275/</a> [dostęp: 2022.04.26].