

# Analiza wpływu na budżet płatnika

## Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową  
bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Poland Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 9 maja 2023 r.

## Spis treści

Spis treści .....	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA .....	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka .....	12
2.1 Porównywane scenariusze .....	13
2.2 Perspektywa analizy.....	14
2.3 Horyzont czasowy .....	14
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3 Liczebność populacji.....	17
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym .....	17
3.2 Oszacowanie całkowitej rocznej liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana .....	22
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana .....	23
4 Struktura rynku w porównywanych scenariuszach (istniejącym i nowym) .....	24
4.1 Scenariusz istniejący .....	24
4.2 Scenariusz nowy .....	26
5 Model analizy wpływu na budżet .....	28
6 Analiza kosztów .....	31
7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy) .....	32
8 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego).....	34
9 Założenia wariantów analizy wrażliwości .....	35
10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	37
11 Wyniki analizy wpływu na budżet .....	38
11.1 Wariant podstawowy .....	38
11.1.1 [REDACTED] .....	38
11.1.2 [REDACTED] .....	40

---

11.1.3	Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® .....	43
11.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny .....	43
11.2.1	.....	43
11.2.2	.....	44
11.3	Analiza wrażliwości .....	45
11.3.1	.....	45
11.3.2	.....	47
12	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....	49
13	Aspekty etyczne i społeczne .....	49
14	Dyskusja i ograniczenia .....	50
15	Wnioski końcowe .....	52
16	Załączniki .....	53
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	53
16.2	Wykorzystane prognozy z badania ankietowego .....	54
16.3	Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i opcjonalnych .....	54
	Spis Tabel .....	58
	Spis Wykresów .....	60
	Piśmiennictwo .....	61

## Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AF	Migotanie przedsionków (z ang. <i>atrial fibrillation</i> )
AKA	Akalabrutynib
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>body surface area</i> )
CHB	Chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i> )
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
CMA	Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i> )
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka leku (z ang. <i>defined daily dose</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
IBR	Ibrutinib
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention to treat</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBI	Obinutuzumab
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i> )
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawka leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes</i> )
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
R	Rytuksymab
rrCLL	Przewlekła białaczka limfocytowa z nawrotem lub opornością na leczenie (z ang. <i>Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia</i> )

---

RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
■	■
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
tab.	Tabletki
VEN+R	Terapia skojarzona wenetoklaksem i rytuksymabem

## Streszczenie

### Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (rrCLL, z ang. *Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia*), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Calquence®, tabletki powlekane, blister 60 tabletek a 100 mg o pacjentów z rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wykluczanych wcześniej ze względu na kryteria związane ze stosowaniem lub przeciwwskazaniami do podania schematu leczenia zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20.

### Metodyka

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny tj. sytuację, w której produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) jest refundowany we wskazaniu: leczenie opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wyłącznie po spełnieniu jednego z kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20;
- **nowym**, odpowiadającym sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Calquence® w leczeniu rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, bez względu na kryteria dotyczące uprzedniego stosowania / przeciwwskazań / nietolerancji schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja stopniowo będzie zastępować (w populacji, o którą będą rozszerzone wskazania refundacyjne produktu Calquence) część udziałów rynkowych technologii opcjonalnych, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

Wynikiem głównym analizy był inkrementalny wpływ na budżet, tj. różnica wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym oraz scenariuszu istniejącym.

W analizie przyjęto horyzont pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji akalabrutynibu we wnioskowanym

wskazaniu (1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r.).

Oszacowanie liczebności populacji pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do otrzymania leku Calquence® w ramach wskazania leczenia pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią CLL bez del17p i/lub mutTP53, wykonano w oparciu o zaakceptowane przez AOTMiT oszacowanie przeprowadzone w analizie wpływu na budżet dla ibrutynibu (lek Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (*BIA Imbruvica 2022, AWA Imbruvica 2022*). Oszacowanie to zaktualizowano na horyzont czasowy niniejszej analizy oraz uzupełniono o kalkulację odsetka pacjentów spełniających oraz niespełniających obecne kryteria refundacji akalabrutynibu związane z wcześniejszym stosowaniem / nietolerancją / przeciwwskazaniami do zastosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anti CD-20.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2023*), proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z rrCLL bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53, niezależnie od wcześniejszego stosowania, nietolerancji lub przeciwwskazań do podania schematu terapii zawierającej wenetoklaks. W kalkulacjach wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie wydatki ponoszone w populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu (tj. bez uwzględnienia części populacji rrCLL bez del17p /mutTP53, w której akalabrutynib jest już refundowany), gdyż wydatki w pozostałej części populacji nie byłyby różniące w porównywanych scenariuszach.

Jako technologie opcjonalne, stosowane w ramach obecnej praktyki klinicznej w scenariuszu

istniejącym przyjęto schematy leczenia refundowane w programie lekowym B.79 w rozważanym wskazaniu: ibrutynib w monoterapii oraz wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R).

Strukturę rynku w scenariuszu istniejącym ustalono na podstawie historycznych danych NFZ, natomiast prognozowany poziom zastąpienia technologii opcjonalnych przez Calquence® w scenariuszu nowym oparto na opinii ekspertów klinicznych, przedstawionych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla produktu Calquence® (*BIA Calquence 2021*).

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Calquence 2023*). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne). Ceny akalabrutynibu (lek Calquence®) – [REDACTED] – przyjęto zgodnie z proponowanymi warunkami objęcia refundacją. Ceny jednostkowe technologii opcjonalnych zaczerpnięto z najnowszych przetargów na dostawy leków, dostępnych na portalu *platformazakupowa.pl* (ibrutynib, wenetoklaks) oraz danych przez NFZ dotyczących średnich kosztów rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych bądź chemioterapii w 2023 r. (rytuksymab).

Obliczenia przeprowadzono w wariacie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz wariantach skrajnych (minimalnym i mak-



symalnym), skonstruowanych przy alternatywnych założeniach dotyczących poziomu zastępowanie technologii opcjonalnych przez Calquence. Analiza zawiera ponadto analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wszystkie obliczenia przeprowadzono w załączonym do analizy modelu ekonomicznym przygotowanym *de novo* przez autorów raportu w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel.

## Wyniki

### Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, liczebność populacji docelowej (chorych z rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, wykluczanych dotychczas z programu ze względu na kryteria związane ze stosowaniem lub przeciwwskazaniami do podania schematu leczenia zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20) wynosi [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji leku Calquence®. Po uwzględnieniu prognozowanych udziałów rynkowych wnioskowanej technologii, liczba pacjentów włączanych na leczenie akalabrutynibem wynosi kolejno [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2).

### Wpływ na budżet – wariant podstawowy

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, [REDACTED], prognozowane całkowite wydatki płatnika [REDACTED] w kolejnych latach analizy o [REDACTED] oraz [REDACTED] względem scenariusza istniejącego.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji leku Calquence® w scenariuszu nowym wyniesie kolejno [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku analizy.

### Wpływ na budżet – warianty skrajne

- w wariantcie minimalnym, [REDACTED] wynikające z wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu Calqu-

ence® [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku analizy.

- w wariancie maksymalnym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Calquence® w rozszerzonych wskazaniach wydatki płatnika publicznego [REDACTED] [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku analizy względem scenariusza istniejącego.

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

#### Analiza wrażliwości

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

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

#### Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na [REDACTED] wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją produktu Calquence® w rozszerzonych wskazaniach. W wariancie podstawowym analizy, pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w rozszerzonych wskazaniach klinicznych wygeneruje [REDACTED] [REDACTED] ( [REDACTED] w horyzoncie dwuletnim) [REDACTED]

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

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

**ANALIZA**

**WPŁYWU**

**NA BUDŻET PŁATNIKA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (rrCLL, z ang. *Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia*), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Calquence®, tabletki powlekane, blister 60 tabletek a 100 mg o pacjentów z rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wykluczanych wcześniej ze względu na kryteria związane ze stosowaniem lub przeciwwskazaniami do podania schematu leczenia zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20.

## 2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji akalabrutynibu w rozważanym wskazaniu) oraz nowym (stan po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Calquence® zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Calquence 2023*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Calquence®.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły w Rozdziale 11.3).

Model obliczeniowy analizy wpływu na budżet przygotowano *de novo* w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w celu zachowania przejrzystości prezentacji wyników.

## 2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

**Scenariusz istniejący** obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) jest refundowany we wskazaniu leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* wyłącznie po spełnieniu jednego z kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

**Scenariusz nowy** odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Calquence® w leczeniu rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, bez względu na kryteria dotyczące uprzedniego stosowania / przeciwwskazań / nietolerancji schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja stopniowo będzie zastępować (w populacji, o którą będą rozszerzone wskazania refundacyjne produktu Calquence) część udziałów rynkowych technologii opcjonalnych, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

## 2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Wobec powyższego, ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

## 2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet 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*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Calquence® w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono styczeń 2024 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2024-2025, tj. przedział czasowy od 1 stycznia 2024 r. do 31 grudnia 2025 r.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na miesięczne cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach.

## 2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Calquence® jest obecnie finansowany ze środków publicznych we wskazaniu leczenia chorych na CLL w ramach programu lekowego „B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (MZ 20/04/2023). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją to:

1. akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia, pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (m*TP53*) lub niezmutowanym statusem IgHV;
2. akalabrutynib w monoterapii w II linii leczenia:
  - a. pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*),
  - b. pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), spełniających jedno z kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 20/04/2023).

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Calquence®, tabl. powł. 100 mg, 60 szt.	24 840,00 zł	26 082,00 zł	26 082,00 zł	bezpłatny	0 zł

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań do stosowania akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* (tj. rozszerzenie wskazań o pacjentów wykluczanych wcześniej ze względu na kryteria związane ze stosowaniem lub przeciwwskazaniami do podania schematu leczenia zawierającego wenetoklaks).

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy,

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]

Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Calquence® podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Akalabrutynib
Dawka	100 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	60 tabletek powlekanych a 100 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[REDACTED]
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Podstawa limitu	[REDACTED]





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

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2023*), proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z rrCLL bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*, niezależnie od wcześniejszego stosowania, nietolerancji lub przeciwwskazań do podania schematu terapii zawierającej wenetoklaks. Innymi słowy, populację o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu dla akalabrutynibu, stanowią dorośli pacjenci z rrCLL bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), nie spełniający żadnego z kryteriów przedstawionych w podpunktach 2a-2c.

Oszacowanie liczby pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do otrzymania leku Calquence® w ramach wskazania leczenia pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią CLL bez del17p i/lub mut*TP53*, wykonano w oparciu o zaakceptowane przez AOTMiT oszacowanie przeprowadzone w analizie wpływu na budżet dla ibrutynibu (lek Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (*BIA Imbruvica 2022, AWA Imbruvica 2022*). Oszacowanie to zaktualizowano na horyzont czasowy niniejszej analizy oraz uzupełniono o kalkulację odsetka pacjentów spełniających oraz niespełniających obecne kryteria refundacji akalabrutynibu związane wcześniejszym stosowaniem / nietolerancją / przeciwwskazaniami do zastosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anty CD-20.

W pierwszym kroku wykorzystano zamieszczone w *BIA Imbruvica 2022* dane Narodowego Funduszu Zdrowia, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w latach 2012-2020 oraz wykonaną na ich podstawie prognozę na lata 2021-2025 – dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) – dane NFZ 2012-2020 oraz prognoza 2021-2025 (*BIA Imbruvica 2022*).

2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
12 656	13 581	15 740	16 707	17 985	18 866	19 764	20 772	19 966	21 135	21 624	22 080	22 509	22 913

Następnie wyszczególniono pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy otrzymali dotychczas co najmniej jedną terapię przeciw CLL. Do tego celu posłużono się danymi przedstawionymi w *BIA Imbruvica 2022*, zaczerpniętymi z Analizy Weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej ibrutynibu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (*AWA Imbruvica 2016*). W oszacowaniu przepro-

wadzonym dla ibrutynibu przyjęto założenie, że liczba pacjentów przyjmujących co najmniej jedną terapię obejmuje wszystkich chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, kwalifikujących się do leczenia (tj. zarówno przyjmujący leczenie 1. linii jak i  $\geq 2$  linii). Dane podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 4 Oszacowanie liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), którzy otrzymali  $\geq 1$  linię leczenia (BIA Imbruvica 2022).

	2012	2013	2014	2015	Źródło
Pacjenci z rozpoznaniem C91.1	12 656	13 581	15 740	16 707	Dane NFZ, BIA Imbruvica 2022
Leczeni pacjenci z rozpoznaniem C91.1	3 251	3 258	3 382	3 342	BIA Imbruvica 2022, na podstawie danych z AWA Imbruvica 2016
Odsetek leczonych $\geq 1$ linią leczenia	25,7%	24,0%	21,5%	20,0%	Na podstawie danych powyżej (BIA Imbruvica 2022)

Na podstawie danych z lat 2012-2015 (BIA Imbruvica 2022) obliczono średni odsetek pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia CLL, który wyniósł [REDACTED]

W kolejnym kroku oszacowano liczbę pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej otrzymujących  $\geq 1$  linię leczenia w latach 2023-2025 – wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Prognoza liczby chorych z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), którzy otrzymali  $\geq 1$  linię leczenia w latach 2023-2025.

	2023	2024	2025
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	22 080	22 509	22 913
Odsetek leczonych $\geq 1$ linią leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba chorych z CLL, leczonych $\geq 1$ linią leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Liczba chorych z rrCLL bez del(17p) i/lub mutTP53, otrzymujących terapię 2. linii

Do oszacowania liczby chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących leczenie, przyjęto odsetek pacjentów leczonych terapią 2. linii w wysokości 17,4%, na podstawie danych z rejestru *The Connect® CLL* (publikacja *Mato 2016*, dane z *BIA Imbruvica 2022*) – szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 6 Prognoza liczby chorych z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), otrzymujących leczenie 2. linii.

	Rok 1.	Rok 2.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1	[REDACTED]	[REDACTED]

	Rok 1.	Rok 2.
Odsetek leczonych w 2. linii leczenia	17,4%	17,4%
Liczba chorych z CLL, otrzymujących leczenie 2. linii	■	■

Spośród otrzymanej prognozowanej liczby chorych z CLL, leczonych w ramach 2. linii wyszczególniono pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w regionie krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) i/lub mutacji genu *TP53* (mTP53). W oparciu o wyniki z próby klinicznej *MURANO* oszacowano odsetek pacjentów z rrCLL bez del17p/mTP 67,7% na podstawie danych (*BIA Imbruvica 2022*).

Tabela 7 Prognoza liczby chorych z rozpoznaniem rrCLL bez del17p i/lub mTP53 (*BIA Imbruvica 2022*).

	Rok 1.	Rok 2.
Liczba leczonych pacjentów w ramach 2. linii	■	■
Odsetek chorych bez del(17p) i/lub mTP53	67,7%	67,7%
Liczba leczonych w 2. linii, bez del(17p) i/lub mTP53	■	■

Rozkład populacji chorych z rrCLL bez del(17p) i/lub mTP53 ze względu na spełnienie obecnych kryteriów refundacji akalabrutynibu w programie lekowym, tj.

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20,

wyznaczono w oparciu następujące założenia:

- 18% pacjentów otrzyma na pewnym etapie choroby terapię wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (oszacowanie to oparto na danych NFZ udostępnianych w portalu *statystyki.nfz.gov.pl*, dotyczących liczby chorych z CLL, otrzymujących leczenie wenetoklaksem w ramach programu lekowego w latach 2020-2022), z czego:
  - u 20% leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 występuje oporność na leczenie lub nawrót choroby (*PTAC 2022*),

- u 16% leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 występuje nietolerancja leczenia (*PBAC 2021*),
- u 14% chorych występują przeciwwskazania do zastosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (*PBAC 2021*).

Szczegóły oszacowania przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Oszacowanie odsetka chorych z CLL, z nawrotem/opornością, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20.

Kryterium	Odsetek pacjentów	Źródło/Komentarz
Odsetek chorych z CLL leczonych schematem VEN+CD20 <sup>^</sup> , w tym:	18%	Obliczone na podstawie danych dostępnych na portalu <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> (908 pacjentów leczonych wenetoklaksem) i oszacowania populacji leczonych z CLL w 2022 r. (4 929 pacjentów)
Chorzy u których raportowano nawrót lub oporność na leczenie	20%	<i>PTAC 2022</i>
Chorzy u których raportowano nietolerancję na leczenie	16%	<i>PBAC 2021</i>
Pacjenci z przeciwwskazaniami do leczenia VEN+CD20 <sup>^</sup>	14%	<i>PBAC 2021</i>
łącznie (nawrót/oporność lub przeciwwskazanie lub nietolerancja)	■	■
Odsetek chorych bez nawrotu/oporności lub przeciwwskazań lub nietolerancji na leczenie VEN+CD20 <sup>^</sup>	■	■

<sup>^</sup> przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (aktualnie refundowane w programie B.79: obinutuzumab i rytuksymab)

Odsetek chorych niespełniających aktualnych kryteriów związanych z nawrotem/opornością, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20 oszacowano na ■. Oznacza to, że spośród pacjentów z rrCLL bez del(17p) i/lub mTP53 ■ stanowią chorzy u których akalabrutynib jest już refundowany w programie B.79, a ■ stanowią chorzy z populacji docelowej (ze wskazaniami, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu); zob. Tabela 9.

Tabela 9 Oszacowanie liczebności populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla Calquence®.

	Rok 1.	Rok 2.
Liczba leczonych w 2. linii, bez del(17p) i/lub mTP53	■	■
Odsetek chorych bez nawrotu/oporności lub przeciwwskazań lub nietolerancji na leczenie VEN+CD20 <sup>^</sup>	■	■

	Rok 1.	Rok 2.
Liczebność populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla Calquence®	■	■

^ przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (aktualnie refundowane w programie B.79: obinutuzumab i rytuksymab)

W oparciu o powyższe dane liczebność populacji chorych z rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, wykluczanych dotychczas z programu ze względu na kryteria związane ze stosowaniem lub przeciwwskazaniami do podania schematu leczenia zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, oszacowano na ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku refundacji leku Calquence®.

W kalkulacjach wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie wydatki ponoszone w populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu (tj. bez uwzględnienia części populacji rrCLL bez del17p /mut*TP53*, w której akalabrutynib jest już refundowany), gdyż wydatki w pozostałej części (■) populacji nie są różniące (rozszerzenie wskazań akalabrutynibu nie wpłynie na jego stosowanie w zakresie obecnych wskazań refundacyjnych).

### 3.2 Oszacowanie całkowitej rocznej liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Na podstawie zapisów Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Calquence®*) zakres wskazań do zastosowania akalabrutynibu na terenie Unii Europejskiej obejmuje:

- Leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową;
- Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Szczegóły obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10 Oszacowanie łącznej liczebności populacji docelowej, która mogłaby otrzymać leczenie produktem Calquence®.

	Rok 1. (2024)	Rok 2. (2025)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem CLL	22 509	22 913
Odsetek chorych leczonych w pierwszej lub kolejnych liniach CLL	■	■
<b>Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</b>	■	■

Zgodnie z przedstawionym oszacowaniem (poprzedni rozdział), roczna liczebność populacji otrzymującej leczenie CLL (w dowolnej linii leczenia), wynosi [ ] pacjentów (1. rok) i [ ] pacjentów (2. rok).

### 3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lek Calquence® został objęty refundacją w ramach programu lekowego „B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” od dnia 1 stycznia 2023 r. (MZ 20/04/2023). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją, to:

1. akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia, pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem IgHV;
2. akalabrutynib w monoterapii w II linii leczenia (rrCLL):
  - a. pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*),
  - b. pacjentów bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), spełniających jedno z kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Ze względu na krótki okres obecności akalabrutynibu na wykazie leków refundowanych (od stycznia 2023 r.), nie są aktualnie dostępne dane NFZ dotyczące liczby chorych z CLL, u których zastosowano produkt Calquence®. W związku z powyższym posłużono się prognozami wykonanymi na potrzeby wcześniejszego raportu ocenianego przez AOTMiT, załączonego do wniosku o objęcie refundacją akalabrutynibu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (*BIA Calquence 2021*). Zgodnie z wariantem podstawowym, liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie akalabrutynibem w 1. roku refundacji oszacowano na [ ] chorych z CLL (łącznie wszystkie linie leczenia), w tym [ ] pacjentów wcześniej nieleczonych oraz [ ] chorych z rrCLL.

## 4 Struktura rynku w porównywanych scenariuszach (istniejącym i nowym)

Zapisy proponowanego programu lekowego zakładają refundację akalabrutynibu w populacji całkowicie pokrytej przez kryteria kwalifikacji dla dwóch schematów leczenia stosowanych w ramach programu lekowego „B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”: ibrutynibu w monoterapii oraz terapii skojarzonej wenetoklaksem i rytuksymabem (MZ 20/04/2023).

Przyjęto założenie, że w związku z wykazaną w ramach analizy klinicznej równoważną skutecznością monoterapii akalabrutynibem względem monoterapii ibrutynibem i terapii skojarzonej wenetoklaksem i rytuksymabem (szczegóły zob. AKL *Calquence* 2023), a także pełnym pokryciem wnioskowanego zakresu refundacyjnego w ramach leczenia odpornej bądź nawrotowej CLL zakresami refundacji tych dwóch terapii, refundacja akalabrutynibu nie wpłynie na całkowitą liczbę pacjentów leczonych, a jedynie na przesunięcie części udziałów rynkowych dotychczas przypadających monoterapii ibrutynibem oraz terapii skojarzonej wenetoklaksem i rytuksymabem na wnioskowaną interwencję.

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w populacji docelowej przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym stosowanie leku Calquence® w dotychczasowym zakresie wskazań refundacyjnych, tj. przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Calquence® zostanie objęty refundacją w rozszerzonych wskazaniach).

### 4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) ze środków publicznych w populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu (pacjenci bez del17p/mutTP53, nie spełniający żadnego z kryteriów: nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20; przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20; toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20). W ramach rozważanej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym stosowana jest monoterapia ibrutynibem lub schemat wenetoklaks + rytuksymab.



Wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem jest refundowany w rozważanym wskazaniu od 1 listopada 2019 r. (początkowo w ramach programu B.103, obecnie w ramach połączonego programu B.79), natomiast ibrutynib objęto refundacją u pacjentów bez del17p/mutTP53 od 1 stycznia 2021 r. – początkowo w zakresie wskazań zgodnych z obecnymi wskazaniami refundacyjnymi produktu Calquence, a od 1 stycznia 2023 r. w rozszerzonych wskazaniach (bez względu na wcześniejsze stosowanie / nietolerancję / przeciwwskazania do wenetoklaksu).

Ze względu na fakt, że NFZ nie udostępnia danych umożliwiających wyznaczenie liczby leczonych w podziale na szczegółowe wskazanie (np. ze względu na status del17p/mutTP53), udziały rynkowe technologii opcjonalnych w scenariuszu istniejącym oszacowano w oparciu o dane z portalu Statystyki NFZ, dotyczące średniej miesięcznej liczby leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w programie lekowym (we wszystkich wskazaniach CLL) w okresie od stycznia do października 2021 r. Uwzględniony przedział czasowy uznano za najbardziej odpowiedni ze względu na następujące przesłanki:

- w okresie 01-10.2021 obie technologie (ibrutynib i VEN+R) były refundowane we wskazaniu rrCLL, zarówno z jak i bez del17p/mutTP53),
- przed styczniem 2021 ibrutynib nie był refundowany u chorych bez del17p/mutTP53,
- od listopada 2021 wenetoklaks jest refundowany również w leczeniu pierwszej linii CLL, zatem uwzględnienie ww. okresu znacznie przeszacowywałoby udział schematu VEN+R w populacji rrCLL.

Średnia liczba leczonych w okresie 01-10.2021 wyniosła odpowiednio 336 (ibrutynib) i 269 (wenetoklaks), co odpowiada udziałom 56% i 44% w łącznym rynku tych leków. Ze względu na brak szczegółowych danych NFZ dotyczących rozważanego wskazania, przyjęto, że udziały te będą odpowiadać udziałom technologii opcjonalnych w populacji docelowej analizy.

Oszacowaną strukturę rynku leczenia rrCLL w scenariuszu istniejącym we wskazaniach, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu dla Calquence, przedstawia poniższa tabela. Prognozowane liczby pacjentów rozpoczynających leczenie obliczono jako iloczyn liczebności populacji docelowej (zob. Tabela 9) i udziału procentowego każdej z technologii.

Tabela 11. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym (populacja, dla której wnioskowane jest rozszerzenie programu dla Calquence).

	Rok 1.	Rok 2.
<b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)</b>		
Akalabrutynib w monoterapii	0%	0%
Ibrutynib w monoterapii	56%	56%
Wenetoklaks + rytuksymab	44%	44%
<b>Liczba nowych pacjentów</b>		
Akalabrutynib w monoterapii	0	0
Ibrutynib w monoterapii	■	■
Wenetoklaks + rytuksymab	■	■
Łącznie	■	■

W scenariuszu istniejącym widoczna jest niewielka przewaga ibrutynibu w rozważanej populacji.

## 4.2 Scenariusz nowy

Podstawowe prognozy poziomu zastąpienia dotychczasowych terapii przez akalabrutynib wyznaczono w oparciu o uśrednione opinie dwóch ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii, przedstawione w badaniu ankietowym przeprowadzonym na potrzeby wcześniejszej analizy dla produktu Calquence, dotyczące wskazania rrCLL z delecją 17p lub mutacją w genie *TP53* (*BIA Calquence 2021*). Ze względu na ten sam zestaw technologii opcjonalnych w obu wskazaniach oraz brak innych dostępnych danych uznano, że prognozy dotyczące zbliżonego wskazania będą realistyczne również w odniesieniu do populacji docelowej.

W ramach przeprowadzonej ankiety, każdy z ekspertów przedstawił prognozę własnej struktury rynku w scenariuszach istniejącym (bez refundacji akalabrutynibu) i nowym (z refundacją akalabrutynibu); szczegóły przedstawiono w załączniku 16.2 (Tabela 33). Na tej podstawie, na potrzeby niniejszej analizy, obliczono względny spadek udziałów każdej z technologii opcjonalnej w scenariuszu nowym (na rzecz akalabrutynibu) i przyjęto, że analogiczny poziom zastąpienia ibrutynibu i VEN+R będzie obserwowany docelowo w rozważanym wskazaniu (zob. Tabela 12).

Tabela 12. Docelowy poziom zastąpienia technologii opcjonalnych przez Calquence® na podstawie wyników badania ankietowego.

Założenie	Ekspert 1	Ekspert 2	Średnia
Poziom zastępowania ibrutynibu	■	■	■
Poziom zastępowania wenetoklaksu z rytuksymabem	■	■	■

W wariantcie podstawowym analizy wykorzystano uśrednione prognozy ekspertów, tj. przyjęto że docelowo akalabrutynib przejmie ■ aktualnego udziału ibrutynibu i ■ aktualnego udziału schematu VEN+R. Podobnie jak w wariantcie podstawowym założono, że oszacowany przez ekspertów udział docelowy zostanie osiągnięty w ■ roku refundacji, natomiast w ■ roku udział rynkowy akalabrutynibu będzie równy ■ udziału docelowego (analogiczne założenie przyjęto również w analizie BIA Calquence 2021); zob. Tabela 13.

Tabela 13. Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez akalabrutynib (wariant podstawowy).

Założenie	Rok 1	Rok 2
Poziom zastępowania ibrutynibu	■	■
Poziom zastępowania wenetoklaksu z rytuksymabem	■	■

Przyjętą w wariantcie podstawowym strukturę rynku leczenia rrCLL w scenariuszu nowym przedstawia Tabela 14. Łączny udział akalabrutynibu w scenariuszu nowym stanowi sumę iloczynów udziałów technologii opcjonalnych ze scenariusza istniejącego (zob. Tabela 11) oraz poziomów ich zastąpienia przez Calquence® (Tabela 13). Prognozowane liczby pacjentów rozpoczynających leczenie obliczono jako iloczyn liczebności populacji docelowej (zob. Tabela 9) i udziału każdej z technologii.

Tabela 14. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (populacja dla której wnioskowane jest rozszerzenie programu dla Calquence).

	Rok 1.	Rok 2.
<b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)</b>		
Akalabrutynib w monoterapii	■	■
Ibrutynib w monoterapii	■	■
Wenetoklaks + rytuksymab	■	■
<b>Liczba nowych pacjentów</b>		
Akalabrutynib w monoterapii	■	■
Ibrutynib w monoterapii	■	■
Wenetoklaks + rytuksymab	■	■

	Rok 1.	Rok 2.
Łącznie	■	■

W wariancie podstawowym analizy prognozuje się, że ■ pacjentów rozpocznie leczenie akalabrutynibem w pierwszym roku oraz ■ pacjentów w drugim roku refundacji.

## 5 Model analizy wpływu na budżet

Na potrzeby analizy przygotowano *de novo* model prognozujący wpływ refundacji leku Calquence® na budżet płatnika publicznego w skoroszybie programu Microsoft Office Excel, z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Model ten stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

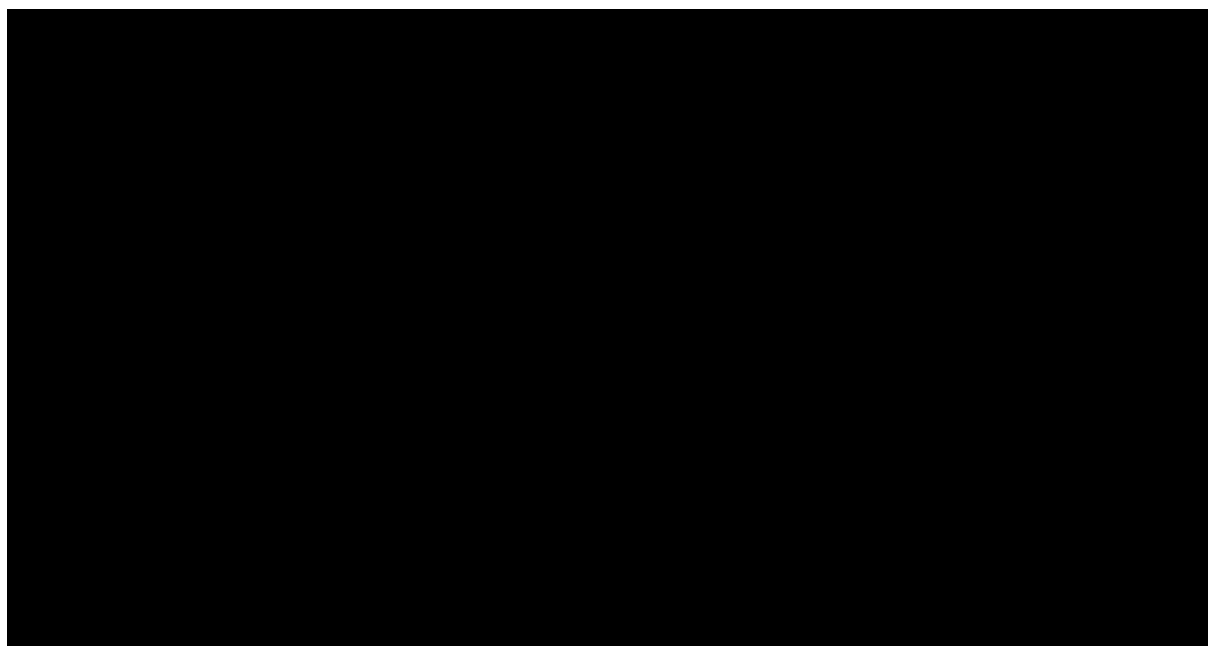
Przygotowany model ma strukturę modelu przepływu populacji, w ramach której w każdym miesięcznym cyklu leczenie rozpoczyna pewna grupa pacjentów, proporcjonalnie do całkowitej prognozowanej w danym roku liczby pacjentów. Przepływ populacji w czasie w horyzoncie 2 lat analizy modelowano na podstawie krzywych czasu trwania leczenia (ToT, z ang. *time on treatment*), dopasowanych do danych z podgrupy pacjentów z rrCLL bez delecji 17p i mutacji w genie *TP53*, stosujących akalabrutynib w badaniu *ASCEND* (krzywych Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji (PFS), skorygowanych o hazard względny ToT vs PFS).

Liczba pacjentów leczonych w danym miesiącu (cyklu modelu) jest zatem wypadkową liczby pacjentów włączanych do leczenia w poprzednich cyklach oraz odsetków pacjentów kontynuujących leczenie, wyznaczonych na podstawie krzywych ToT. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z aktualną linią leczenia, czego naturalną konsekwencją jest przerywanie śledzenia pacjenta w modelu w momencie zakończenia terapii wnioskowaną technologią i technologiami opcjonalnymi. W ramach analizy wpływu na budżet nie zdecydowano się śledzić przeżycia pacjenta po progresji, gdyż ze względu na brak istotnych różnic między akalabrutynibem, ibrutynibem i schematem VEN+R w ocenie OS i PFS, koszty ponoszone poza programem uznano za nieróżniące.

Punktem wyjścia do wyznaczenia krzywej czasu leczenia był estymator Kaplana-Meiera PFS w ramieniu akalabrutynibu w badaniu *ASCEND* (w podgrupie zgodnej z populacją docelową, tj. pacjentów bez delecji 17p i mutacji w genie *TP53*; n=108). Ze względu na brak dostępu do pierwotnych danych przeżycia (indywidualnych danych poszczególnych pacjentów – IPD) z badania, ekstrakcję danych empirycznych z

krzywych PFS oraz dopasowanie modeli parametrycznych przeprowadzono metodą proponowaną przez Hoyle'a i Henleya (Hoyle 2011). W pierwszym etapie, z publikowanego w *Ghia 2022* wykresu estymatora Kaplana-Meiera odczytano prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji w punktach czasowych  $t$ , dla których podano liczby pacjentów z ryzykiem zdarzenia (*at risk*; co 3 miesiące). W oparciu o odczytane prawdopodobieństwa przeżycia  $S(t)$  w powyższych punktach czasowych oraz informacje o liczbie pacjentów *at risk*  $R(t)$  oszacowano liczby zdarzeń (w tym przypadku progresji lub zgonów) oraz obserwacji uciętych (cenzorowanych) w obrębie każdego z przedziałów  $[0, t)$ ,  $[t, 2t)$  uzyskując estymację danych z poziomu pacjenta w postaci interwałowej. Dane te posłużyły następnie do dopasowania parametrycznych krzywych przeżycia z wykorzystaniem kodu skryptu programu R udostępnionego przez autorów (Hoyle 2011). Do danych dopasowano modele parametryczne: log-logistyczny, Weibulla, wykładniczy oraz log-normalny. Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki dopasowania krzywych.

Wykres 1. Dopasowanie modeli parametrycznych do czasu PFS dla akalabrutynibu.



Dopasowanie modeli parametrycznych oceniono na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC), co przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania ASCEND.

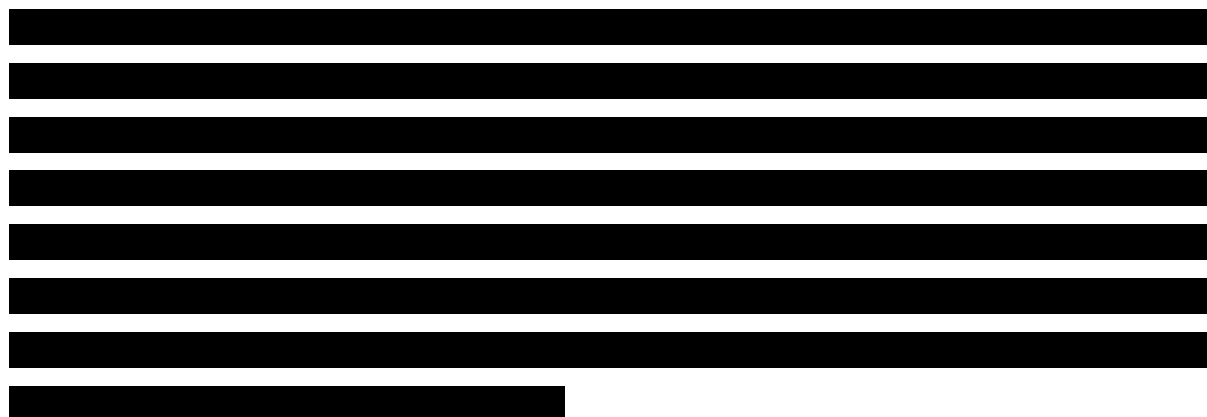
Model parametryczny	AIC
log-logistyczny	■
Weibulla	■

---

Model parametryczny	AIC
wykładniczy	■
log-normalny	■

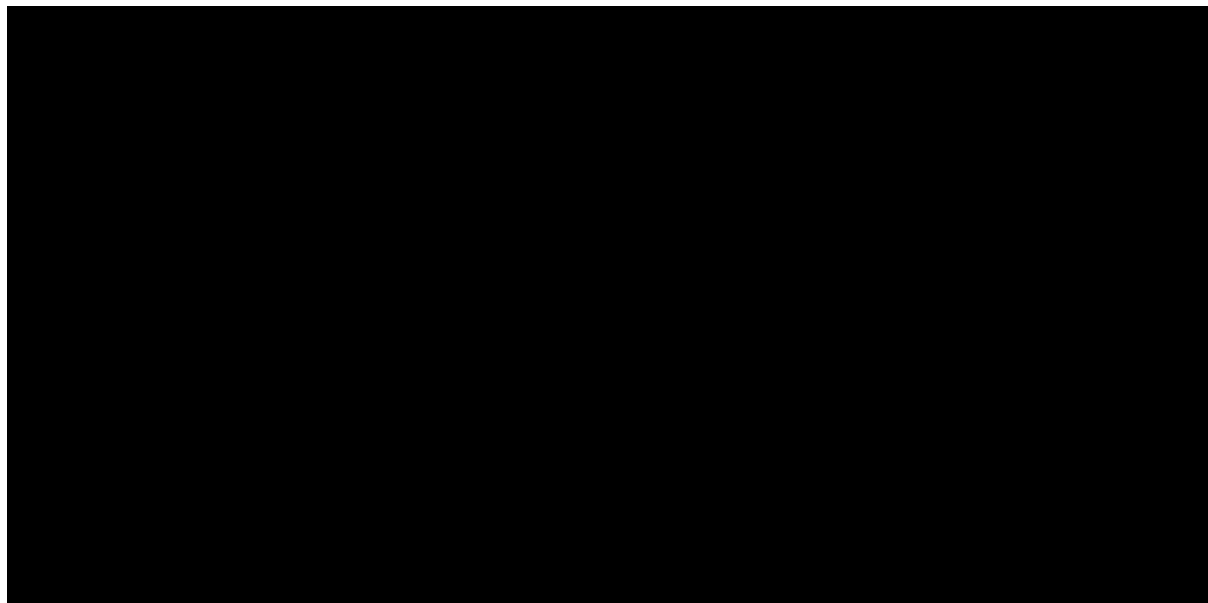
Ocena wizualna krzywych wskazuje na bardzo dobre dopasowanie wszystkich modeli parametrycznych do estymatora Kaplana-Meiera, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto model o najniższej wartości AIC (■). W ramach AW testowano dodatkowo wariant założeniem drugiego najlepiej dopasowanego (wg kryterium Akaike) ■.

Krzywą ToT wyznaczono następnie poprzez skorygowanie krzywej PFS o wartość hazardu względnego (HR) dla ToT vs PFS, wyznaczoną w oparciu o ■



Przebieg krzywej ToT w horyzoncie dwóch lat leczenia (26 cykli 4-tygodniowych) zilustrowano na wykresie poniżej (zob. Wykres 2).

Wykres 2. Podstawowy model ToT dla akalabrutynibu ( [REDACTED] ).



Ze względu na brak różnic w skuteczności pomiędzy akalabrutynibem a technologiami opcjonalnymi (zob. *AKL Calquence 2023*), dla każdej interwencji przyjęto ten sam rozkład czasu leczenia, z dodatkowym ograniczeniem programu lekowego dotyczącym maksymalnego czasu stosowania schematu VEN+R (przy czym należy zauważyć, że ograniczenie to nie wpływa na wyniki w dwuletnim horyzoncie analizy).

## 6 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Calquence 2023*). Wyznaczone na podstawie przyjętych w niej założeń koszty w przeliczeniu na kolejne miesięczne cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji). W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, kosztów nie poddano dyskontowaniu, gdyż zgodnie z zaleceniami AOTMiT analiza wpływu na budżet ma przedstawiać wyłącznie prognozę przepływów pieniężnych w założonym horyzoncie czasowym (*AOTMiT 2016*).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych, ponoszonych przez płatnika publicznego:

- Koszty lekowe interwencji i komparatorów,

- Koszty podania leków,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (migotania przedsionków).

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Ze względu na równoważność przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis oszacowania zużycia oraz kosztów jednostkowych w analizowanych kategoriach kosztowych przedstawiono w dokumencie *AE Calquence 2023*.

Tabelaryczne zestawienie kosztów jednostkowych wykorzystanych w wariantcie podstawowym analizy zamieszczono w rozdziale poniżej (zob. Tabela 16, Rozdział 7). Koszty w podziale na poszczególne miesiące od rozpoczęcia leczenia zestawiono w załączniku (Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36; Rozdział 16.3).

## 7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystywanego w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 16. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantcie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
<b>Parametry epidemiologiczne oraz dotyczące struktury rynkowej</b>		
Liczebność populacji docelowej	Liczebność populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla Calquence®: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rok 1.: [REDACTED]</li> <li>▪ Rok 2.: [REDACTED]</li> </ul>	W oparciu o dane z <i>BIA Imbruvica 2022</i> , <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> , <i>PBAC 2021</i> oraz <i>PTAC 2022</i>
Prognozowana struktura udziałów w scenariuszu istniejącym	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 11)	W oparciu o dane NFZ i założenia własne (zob. Rozdział 4.1)
Prognozowana struktura udziałów w scenariuszu nowym	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Tabela 14)	W oparciu o badanie ankietowe i założenia własne (zob. Rozdział 4.2)
<b>Parametry kosztowe</b>		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt 1 mg ibrutynibu	0,7395 zł	przetargi publiczne z 2023 r. ( <a href="https://platformazakupowa.pl/">https://platformazakupowa.pl/</a> )
Koszt 1 mg rytuksymabu	3,5599 zł	zgodnie z DGL 25/04/2023
Koszt 1 mg wenetoklaksu	1,2860 zł	przetargi publiczne z 2023 r. ( <a href="https://platformazakupowa.pl/">https://platformazakupowa.pl/</a> )
Koszty podania leków	Zmienna tabelaryczna (zob. <i>AE Calquence 2023</i> )	Zgodnie z ChPL i NFZ 69/2023/DGL (zał. 1), z uwzględnieniem średnich cen punktów rozliczeniowych zgodnie z AOTMiT 65/2022 i AOTMiT 07/2022
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	5 422,14 zł	NFZ 69/2023/DGL (zał. 2) z uwzględnieniem średnich cen punktów rozliczeniowych zgodnie z AOTMiT 65/2022 i AOTMiT 07/2022
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	4 599,99 zł	NFZ 69/2023/DGL (zał. 1) z uwzględnieniem średnich cen punktów rozliczeniowych zgodnie z AOTMiT 65/2022 i AOTMiT 07/2022
Koszt leczenia AF	1 699,28 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie E61 ZABURZENIA RYTMU SERCA > 69 R.Ż. LUB Z PW w 2020 roku
Częstość występowania AF	AKA: 9,4% IBR: 16,0% VEN+R: 0%	ELEVATE-RR (akalabrutynib i ibrutynib); MURANO (VEN+R)
<b>Inne parametry/założenia analizy</b>		
Krzywa czasu leczenia AKA / IBR / VEN+R	[REDAKTOWANE]	Oszacowanie własne na podstawie danych z badania ASCEND ( <i>Ghia 2022</i> )
Tempo włączania pacjentów do programu	Równomierne w każdym miesiącu roku kalendarzowego	Założenie własne
Data rozpoczęcia refundacji leku Calquence® we wnioskowanym wskazaniu	01.01.2024	Założenie własne
Długość horyzontu czasowego	2 lata (01.2024-12.2025)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej)
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 miesiąc	Założenie własne

## 8 Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego)

Zgodnie z wytycznymi Agencji (AOTMiT 2016) analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoważnych wariantach. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o zmiany w założeniach dotyczących prognoz penetracji rynkowej przez lek Calquence® w pierwszych dwóch latach jego refundacji, tj. stopnia zastępowania przez akalabrutynib poszczególnych technologii opcjonalnych (ibrutynibu i wenetoklaksu z rytuksymabem).

Udziały akalabrutynibu w scenariuszu nowym w ramach wariantu podstawowego omówiono w Rozdziale 4.2 (str. 26). Podstawowe prognozy poziomu zastąpienia dotychczasowych terapii przez Calquence® wyznaczono w oparciu o uśrednione prognozy dwóch ekspertów w badaniu ankietowym przeprowadzonym na potrzeby wcześniejszej analizy dla produktu Calquence, dotyczące wskazania rrCLL z delecją 17p lub mutacją w genie *TP53* (zob. Rozdział 16.2). W wariantach: minimalnym i maksymalnym [REDACTED] wykorzystano prognozy pojedynczych ekspertów:

- W wariantcie minimalnym (tj. minimalnego oszacowania inkrementalnych wydatków płatnika) wykorzystano prognozy Eksperta 1, który wskazał [REDACTED] (od podstawowego) poziom zastąpienia ibrutynibu i [REDACTED] (od podstawowego) poziom zastąpienia schematu VEN+R; biorąc pod uwagę [REDACTED] koszt wnioskowanej technologii względem ibrutynibu i [REDACTED] koszt względem VEN+R (zgodnie z wynikami CMA [REDACTED]; *AE Calquence 2023*), założona struktura rynku powinna wiązać się z [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w scenariuszu nowym;
- Analogicznie, w wariantcie maksymalnym (tj. maksymalnego oszacowania inkrementalnych wydatków płatnika) wykorzystano prognozy Eksperta 2, który wskazał [REDACTED] (od podstawowego) poziom zastąpienia ibrutynibu i [REDACTED] (od podstawowego) poziom zastąpienia schematu VEN+R; biorąc pod uwagę [REDACTED] koszt wnioskowanej technologii względem ibrutynibu i [REDACTED] koszt względem VEN+R (zgodnie z wynikami CMA [REDACTED]; *AE Calquence 2023*), założona struktura rynku powinna wiązać się z [REDACTED] w scenariuszu nowym.

Podobnie jak w wariantcie podstawowym założono, że oszacowany przez ekspertów udział docelowy zostanie osiągnięty w [REDACTED] roku refundacji, [REDACTED]; zob. Tabela 17.

Tabela 17. Założenia wariantów skrajnych analizy wpływu na budżet.

Założenie	Wariant podstawowy		
Poziom zastępowania ibrutynibu			
Poziom zastępowania wenetoklaksu z rytuksymabem			

Strukturę rynku w scenariuszu nowym w wariantach skrajnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18 Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

	Rok 1		Rok 2	
<b>Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)</b>				
Akalabrutynib w monoterapii				
Ibrutynib w monoterapii				
Wenetoklaks + rytuksymab				
<b>Liczba nowych pacjentów</b>				
Akalabrutynib w monoterapii				
Ibrutynib w monoterapii				
Wenetoklaks + rytuksymab				
łącznie				

Wyniki wariantów skrajnych analizy przedstawiono w Rozdziale 11.2.

## 9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze przedstawia Tabela 19. W ramach testowanych parametrów oraz założeń uwzględniono kluczowe parametry dotyczące oszacowania populacji, analizy kosztów oraz założenia dotyczące udziałów docelowych wnioskowanej interwencji.

Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	cena Calquence® -5%		Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 2	cena Calquence® +5%	[REDACTED]	Zgodnie z AOTMIT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	minimalna liczebność populacji (wskazania, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu)	[REDACTED] (Rok 1); [REDACTED] (Rok 2)	Przy założeniu maksymalnego odsetka pacjentów z nawrotem/progresją / nietolerancją / przeciwwskazaniami do wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (30%; PBAC 2021)
AW 4	maksymalna liczebność populacji (wskazania, o które wnioskowane jest rozszerzenie programu)	[REDACTED] (Rok 1); [REDACTED] (Rok 2)	Przy założeniu minimalnego odsetka pacjentów z nawrotem/progresją / nietolerancją / przeciwwskazaniami do wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (10%)
AW 5	niższy udział VEN+R w scenariuszu istniejącym	Scenariusz istniejący: IBR: [REDACTED], VEN+R: [REDACTED]	Alternatywne oszacowanie na podstawie danych NFZ (w oparciu o liczby nowych pacjentów w programie lekowym w okresie 01-10.2021)
AW 6	wyższy udział VEN+R w scenariuszu istniejącym	Scenariusz istniejący: IBR: [REDACTED], VEN+R: [REDACTED]	Alternatywne oszacowanie na podstawie danych NFZ (w oparciu o liczby nowych pacjentów w programie lekowym od startu programu do 10.2021)
AW 7	przejęcie przez AKA [REDACTED]	Scenariusz nowy: Rok 1: AKA: [REDACTED], IBR: [REDACTED], VEN+R: [REDACTED] Rok 2: AKA: [REDACTED], IBR: [REDACTED], VEN+R: [REDACTED]	Warianty z założeniem równego podziału rynku między inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (w 2. roku, z liniowym przyrostem w 1 roku), uzasadnione zbliżoną efektywnością kliniczną, kosztem i mechanizmem działania
AW 8	przejęcie przez AKA [REDACTED]	Scenariusz nowy: Rok 1: AKA: [REDACTED], IBR: [REDACTED], VEN+R: [REDACTED] Rok 2: AKA: [REDACTED], IBR: [REDACTED], VEN+R: [REDACTED]	
AW 9	Minimalna powierzchnia ciała (BSA)	[REDACTED]	95% CI, wyznaczony w oparciu o średnią
AW 10	Maksymalna powierzchnia ciała (BSA)	[REDACTED]	[REDACTED] (CSR ASCEND 2020)
AW 11	Pierwsze podanie wenetoklaksu w ramach wizyty ambulatoryjnej	Pierwsze podanie wenetoklaksu w ramach wizyty ambulatoryjnej	Założenie własne
AW 12	cena ibrutynibu na podst. danych DGL za 2022 r.	0,8958 zł	W oparciu o UR NFZ 8/2023, DGL 01/03/2023
AW 13	Alternatywne źródło oszacowania częstości AF (AKA, IBR)	Na podst. badań ASCEND i RESONATE	Dane pochodzące z oddzielnych źródeł, lecz w populacji częściowo zgodnej z wnioskowaną (obecność chorych bez delecji 17p / mutacji w genie TP53)
AW 14	[REDACTED]	[REDACTED]	Drugi najlepiej dopasowany model parametryczny do danych z ASCEND

## 10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji, struktury rynku oraz metodyki modelu analogicznej do przedstawionej w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej oszacowanej na 2023 rok, równej [REDACTED] pacjentów.

W oszacowaniu nie uwzględniono pacjentów wchodzących w skład populacji zastanej, a jedynie pacjentów rozpoczynających leczenie rrCLL w 2023 roku.

Tabela 20. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Składowa kosztu	Koszt roczny
Koszty leków	35 820 743 zł
Koszty podania leków	1 009 927 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	1 313 896 zł
Koszty migotania przedsionków	71 091 zł
<b>Całkowite koszty</b>	<b>38 215 657 zł</b>

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2023 roku oszacowano na kwotę około 38,2 mln zł. W związku z brakiem refundacji leku Calquence® w populacji uwzględnionej w analizie, wydatki na akalabrutynib wynoszą 0 zł.

## 11 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariacie podstawowym analizy (Rozdział 11.1), wariantach skrajnych – minimalnym i maksymalnym (Rozdział 11.2), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości (Rozdział 11.3).

Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono [REDACTED]

Należy podkreślić, że [REDACTED]

### 11.1 Wariant podstawowy

#### 11.1.1 [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie podstawowym, [REDACTED]

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia [REDACTED]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki budżetowe [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	38 956 886 zł	101 947 485 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki na refundację produktu leczniczego Calquence® [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, [REDACTED]

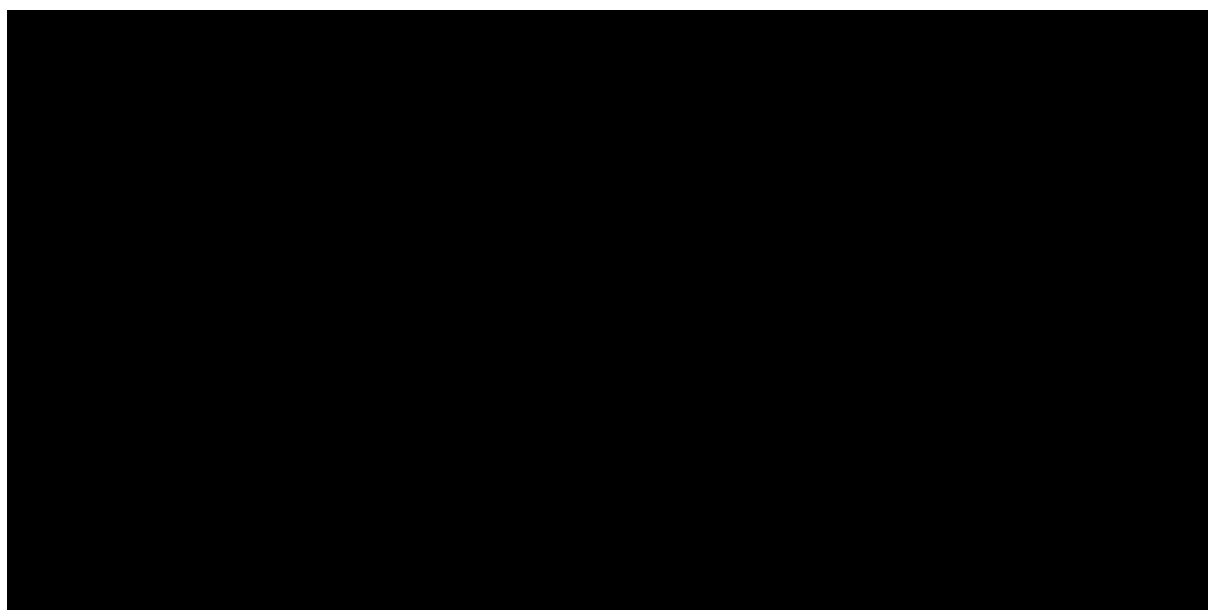
[REDACTED] prognozowane całkowite wydatki

płatnika [REDAKTOWANE] w kolejnych latach analizy o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] względem scenariusza istniejącego.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji leku Calquence® w scenariuszu nowym wyniesie kolejno [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy.

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 3).

Wykres 3. Analiza wpływu na budżet [REDAKTOWANE]



W kolejnej tabeli przedstawiono szczegółową strukturę wydatków w scenariuszu nowym oraz istniejącym.

Tabela 22. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Wydatki łącznie</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Akalabrutynib (Calquence)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Ibrutynib	9 912 437 zł	20 392 253 zł
Wenetoklaks	17 127 318 zł	47 617 933 zł
Rytuksymab	2 647 491 zł	3 575 684 zł
Podanie leków	996 921 zł	1 900 087 zł
Diagnostyka w programie	1 339 381 zł	3 358 426 zł

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Leczenie AEs	63 678 zł	55 871 zł
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Wydatki łącznie</b>	<b>38 956 886 zł</b>	<b>101 947 485 zł</b>
Akalabrutynib (Calquence)	0 zł	0 zł
Ibrutynib	15 520 044 zł	40 865 908 zł
Wenetoklaks	18 184 560 zł	51 699 959 zł
Rytuksymab	2 810 916 zł	3 973 032 zł
Podanie leków	1 029 515 zł	1 976 390 zł
Diagnostyka w programie	1 339 381 zł	3 358 426 zł
Leczenie AEs	72 470 zł	73 771 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>		
<b>Wydatki łącznie</b>	████████	████████
Akalabrutynib (Calquence)	████████	████████
Ibrutynib	████████	████████
Wenetoklaks	████████	████████
Rytuksymab	████████	████████
Podanie leków	████████	████████
Diagnostyka w programie	██	██
Leczenie AEs	████████	████████

Całkowity koszt refundacji leku Calquence® w pierwszych dwóch latach oszacowano ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji.

### 11.1.2 ██████████

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym,

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy ██████████

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki budżetowe [zł]</b>		
Scenariusz nowy	████████	████████
Scenariusz istniejący	38 956 886 zł	101 947 485 zł

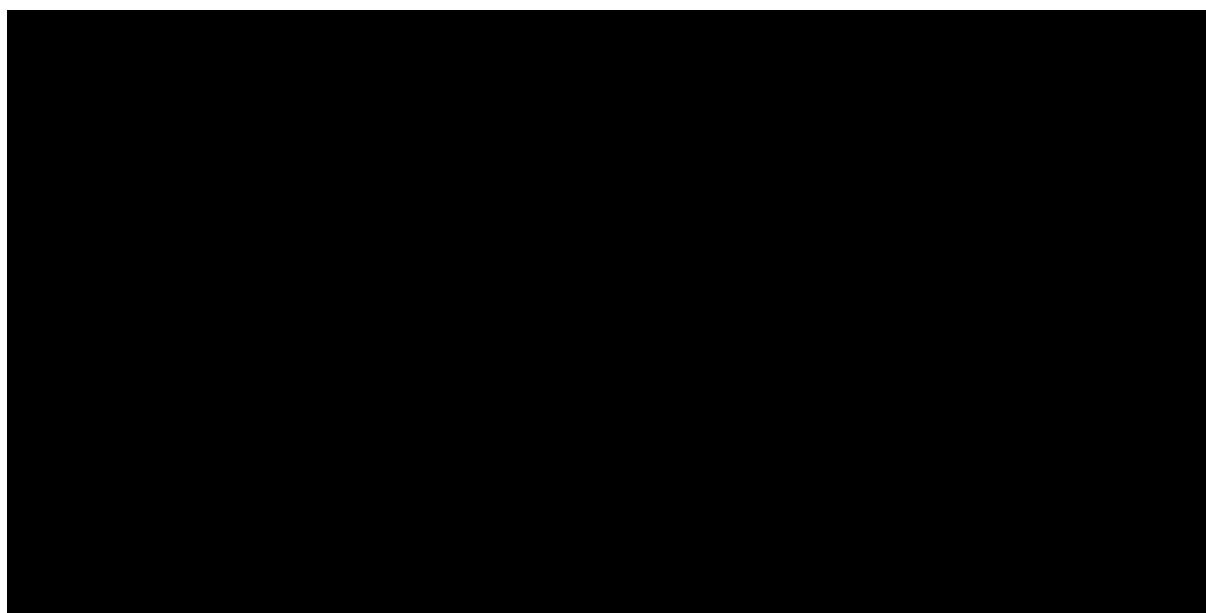


Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu leczniczego Calquence® [zł]		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, [REDACTED]

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 3).

Wykres 4. Analiza wpływu na budżet [REDACTED]



W kolejnej tabeli przedstawiono szczegółową strukturę wydatków w scenariuszu nowym oraz istniejącym.

Tabela 24. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz nowy</b>		
<b>Wydatki łącznie</b>		
Akalabrutynib (Calquence)		
Ibrutynib	9 912 437 zł	20 392 253 zł
Wenetoklaks	17 127 318 zł	47 617 933 zł
Rytuksymab	2 647 491 zł	3 575 684 zł
Podanie leków	996 921 zł	1 900 087 zł
Diagnostyka w programie	1 339 381 zł	3 358 426 zł
Leczenie AEs	63 678 zł	55 871 zł
<b>Scenariusz istniejący</b>		
<b>Wydatki łącznie</b>	<b>38 956 886 zł</b>	<b>101 947 485 zł</b>
Akalabrutynib (Calquence)	0 zł	0 zł
Ibrutynib	15 520 044 zł	40 865 908 zł
Wenetoklaks	18 184 560 zł	51 699 959 zł
Rytuksymab	2 810 916 zł	3 973 032 zł
Podanie leków	1 029 515 zł	1 976 390 zł
Diagnostyka w programie	1 339 381 zł	3 358 426 zł
Leczenie AEs	72 470 zł	73 771 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>		
<b>Wydatki łącznie</b>		
Akalabrutynib (Calquence)		
Ibrutynib		
Wenetoklaks		
Rytuksymab		
Podanie leków		
Diagnostyka w programie		
Leczenie AEs		

Tak jak zdecydowaną większość kosztów w obu scenariuszach stanowią koszty lekowe. Należy jednak pamiętać, że

### 11.1.3 Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące zapotrzebowania na opakowania leku Calquence® w rozważanej populacji w kolejnych dwóch latach analizy.

Tabela 25. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®.

	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań Calquence, 60 tabl. a 100 mg	■	■

Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Calquence, 60 tabl. a 100 mg wynosi ■ w pierwszym i ■ w drugim roku po wprowadzeniu wnioskowanego programu w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych.

## 11.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

W ramach wariantów skrajnych analizy modyfikowano założenia dotyczące udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach jej refundacji. Szczegółowo założenia wariantów skrajnych omówiono w Rozdziale 8 (str. 34).

### 11.2.1 ■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, ■

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny ■

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki budżetowe [zł]</b>		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	38 956 886 zł	101 947 485 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	■	■
<b>Wydatki na refundację produktu leczniczego Calquence® [zł]</b>		
Scenariusz nowy	■	■
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	■	■

W wariantcie minimalnym, [REDAKTOWANE] wynikające z wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu Calquence® [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, [REDAKTOWANE]

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki budżetowe [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	38 956 886 zł	101 947 485 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki na refundację produktu leczniczego Calquence® [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W wariantcie maksymalnym analizy, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Calquence® w rozszerzonych wskazaniach wydatki płatnika publicznego [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy względem scenariusza istniejącego.

### 11.2.2 [REDAKTOWANE]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, [REDAKTOWANE]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki budżetowe [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	38 956 886 zł	101 947 485 zł
<b>Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki na refundację produktu leczniczego Calquence® [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

W ramach wariantu minimalnego [REDAKTOWANE] wydatki inkrementalne wynoszą [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, [REDAKTOWANE]

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [REDAKTOWANE]

Kategoria	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki budżetowe [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	38 956 886 zł	101 947 485 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
<b>Wydatki na refundację produktu leczniczego Calquence® [zł]</b>		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W ramach wariantu maksymalnego [REDAKTOWANE], wydatki w scenariuszu nowym są [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku analizy względem scenariusza istniejącego.

## 11.3 Analiza wrażliwości

### 11.3.1 [REDAKTOWANE]

W poniższej tabeli i na wykresie zaprezentowano wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości.

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości [REDAKTOWANE] dla leku Calquence®.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki inkrementalne [zł]</b>		
Podstawowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AW 1: cena Calquence® -5%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AW 2: cena Calquence® +5%	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AW 3: min. liczebność populacji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AW 4: max. liczebność populacji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
AW 5: niższy udział VEN+R w sc. istniejącym	██████	██████
AW 6: wyższy udział VEN+R w sc. istniejącym	██████	██████
AW 7: przejęcie przez AKA ██████████	██████	██████
AW 8: przejęcie przez AKA ██████████	██████	██████
AW 9: min. powierzchnia ciała	██████	██████
AW 10: max. powierzchnia ciała	██████	██████
AW 11: pierwsze podanie VEN- ambulatoryjne	██████	██████
AW 12: cena ibrutynibu na podst. danych DGL za 2022 r.	██████	██████
AW 13: alternatywne częstości AF	██████	██████
AW 14: ██████████	██████	██████
<b>Wydatki inkrementalne na Calquence® [zł]</b>		
Podstawowy	██████	██████
AW 1: cena Calquence® -5%	██████	██████
AW 2: cena Calquence® +5%	██████	██████
AW 3: min. liczebność populacji	██████	██████
AW 4: max. liczebność populacji	██████	██████
AW 5: niższy udział VEN+R w sc. istniejącym	██████	██████
AW 6: wyższy udział VEN+R w sc. istniejącym	██████	██████
AW 7: przejęcie przez AKA ██████████	██████	██████
AW 8: przejęcie przez AKA ██████████	██████	██████
AW 9: min. powierzchnia ciała	██████	██████
AW 10: max. powierzchnia ciała	██████	██████
AW 11: pierwsze podanie VEN- ambulatoryjne	██████	██████
AW 12: cena ibrutynibu na podst. danych DGL za 2022 r.	██████	██████
AW 13: alternatywne częstości AF	██████	██████
AW 14: ██████████	██████	██████

Wykres 5. Wpływ na budżet w wariantach AW [REDACTED]



### 11.3.2 [REDACTED]

Tabela 31 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w przypadku [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] dla leku Calquence®.

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
<b>Wydatki inkrementalne [zł]</b>		
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 1: cena Calquence® -5%	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 2: cena Calquence® +5%	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 3: min. liczebność populacji	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 4: max. liczebność populacji	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 5: niższy udział VEN+R w sc. istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 6: wyższy udział VEN+R w sc. istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 7: przejęcie przez AKA [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 8: przejęcie przez AKA [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 9: min. powierzchnia ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 10: max. powierzchnia ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 11: pierwsze podanie VEN- ambulatoryjne	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 12: cena ibrutynibu na podst. danych DGL za 2022 r.	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 13: alternatywne częstotści AF	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 14: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Wydatki inkrementalne na Calquence® [zł]</b>		
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 1: cena Calquence® -5%	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 2: cena Calquence® +5%	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 3: min. liczebność populacji	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 4: max. liczebność populacji	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 5: niższy udział VEN+R w sc. istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 6: wyższy udział VEN+R w sc. istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 7: przejęcie przez AKA [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 8: przejęcie przez AKA [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 9: min. powierzchnia ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 10: max. powierzchnia ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 11: pierwsze podanie VEN- ambulatoryjne	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 12: cena ibrutynibu na podst. danych DGL za 2022 r.	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 13: alternatywne częstotści AF	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 14: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



W każdym wariantcie analizy wrażliwości wydatki w scenariuszu nowym pozostawały wyższe niż w scenariuszu istniejących, a dwuletni wpływ na budżet wahał się w zakresie od 32,4 do 57,1 mln zł.

## 12 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania akalabrutynibu (Calquence®) w dodatkowym wskazaniu klinicznym w ramach proponowanego programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi potrzebą przeszkolenia personelu medycznego – produkt Calquence® jest już obecnie refundowany w ramach programu lekowego w zbliżonych wskazaniach. Lekarze, pielęgniarki oraz inne osoby prowadzące opiekę nad pacjentami z nowotworami krwi mają zatem doświadczenie ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

W pozostałych aspektach (np. monitorowania leczenia) wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie programu, w ramach którego uwzględniono badania rutynowo wykonywane u pacjentów z CLL.

Refundacja leku Calquence® nie powinna istotnie zwiększyć liczby innych świadczeń zdrowotnych wykorzystywanych przez pojedynczego pacjenta w ramach rozważanej terapii, szczególnie w zakresie leczenia opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, gdyż zakres badań diagnostycznych i zalecanych w ramach monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym jest zbliżony jak dla technologii opcjonalnych stosowanych w programie B.79. W związku z wykazaniem w badaniu klinicznym *ELEVATE-RR* pozytywnym wpływem akalabrutynibu na redukcję częstości występowania migotania przedsionków względem obecnie stosowanego ibrutynibu (*Hillmen 2021*) można również spodziewać się, że refundacja leku Calquence® wpłynie na redukcję obciążenia systemu ochrony zdrowia w obszarze długotrwałej opieki kardiologicznej nad pacjentami z przewlekłą białaczką limfocytową.

## 13 Aspekty etyczne i społeczne

Decyzja dotycząca finansowania leku Calquence® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 32).

Tabela 32. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Calquence®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Umiarkowana korzyść dla wąskiej populacji chorych z rozważanej populacji docelowej
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

## 14 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby objęcie refundacją leku Calquence® (akalabrutynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych o leczenie pacjentów z rrCLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, nie spełniających aktualnie obowiązujących w programie lekowym B.79 kryteriów dotyczących zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20. W

analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Prognozę wydatków płatnika na terapię przewlekłej białaczki limfocytowej przeprowadzono w dwóch odrębnych scenariuszach, jednym stanowiącym przedłużenie obecnego stanu refundacyjnego oraz drugim zakładającym refundację akalabrutynibu ze środków płatnika publicznego w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Celem zachowania spójności z wcześniejszą analizą ocenianą przez AOTMiT, przeprowadzoną na potrzeby wniosku o analogiczne rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla innego inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutynibu, oszacowanie liczebności populacji docelowej zaczerpnięto z analizy *BIA Imbruvica 2022*, aktualizując je na horyzont czasowy niniejszej analizy i uzupełniając o oszacowanie własne odsetka pacjentów spełniających kryteria dotyczące wcześniejszego stosowania / przeciwwskazań / nietolerancji wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem anty-CD20.

Jako technologie opcjonalne, stosowane w ramach obecnej praktyki klinicznej w scenariuszu istniejącym przyjęto schematy leczenia refundowane w programie lekowym B.79 w rozważanym wskazaniu: ibrutynib w monoterapii oraz wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R).

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na oszacowaniach przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej (*AE Calquence 2023*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz ekonomicznej. W ramach analizy kosztów uwzględniono wyłącznie kategorie kosztowe bezpośrednio związane z leczeniem w programie, co jest spójne z zakresem kosztów uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów we wskazaniu rrCLL.

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące prognozowanej struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym. Ze względu na brak udostępniania przez NFZ danych dotyczących liczby leczonych w poszczególnych subpopulacjach programu lekowego (w tym w populacji docelowej niniejszej analizy), udziały ibrutynibu i wenetoklaksu w scenariuszu istniejącym oparto na historycznych danych z okresu, w którym oba leki były refundowane w zbliżonym zakresie wskazań (styczeń–październik 2021); z tego względu przyjęte udziały są obarczone niepewnością. Strukturę rynku w scenariuszu nowym oparto z kolei na prognozach ekspertów klinicznych, przedstawionych w ramach badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby wcześniejszego raportu HTA dla produktu Calquence® (*BIA Calquence 2021*). Wykorzystane prognozy dotyczyły podgrupy pacjentów z rrCLL z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, a zatem populacji innej niż wnioskowana (jednak ze zbliżoną strukturą rynku w scenariuszu istniejącym), co

zwiększa niepewność oszacowań. Należy zauważyć, że struktura rynku, w szczególności udział poszczególnych technologii opcjonalnych w liczbie pacjentów przejmowanych przez Calquence, ma istotny wpływ na kierunek wyników wpływu na budżet [REDACTED], co wynika z faktu, że koszt wnioskowanej technologii jest [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji, w wariantach skrajnych, zakładających różne poziomy zastępowania poszczególnych technologii, [REDACTED]

## 15 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na [REDACTED] wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją produktu Calquence® w rozszerzonych wskazaniach. W wariantcie podstawowym analizy, pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w rozszerzonych wskazaniach klinicznych [REDACTED]

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

## 16 Załączniki

### 16.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

## 16.2 Wykorzystane prognozy z badania ankietowego

Tabela 33. Prognozy ekspertów dotyczące struktury rynku w populacji rrCLL z del17p/mTP53.

	Ekspert 1	Ekspert 2	Średnia
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym			
Akalabrutynib	■	■	■
Ibrutynib	■	■	■
Wenetoklaks + rytuksymab	■	■	■
Struktura rynku w scenariuszu nowym			
Akalabrutynib	■	■	■
Ibrutynib	■	■	■
Wenetoklaks + rytuksymab	■	■	■
Poziom zastępowania technologii opcjonalnych			
Poziom zastępowania ibrutynibu	■	■	■
Poziom zastępowania wenetoklaksu z rytuksymabem	■	■	■

## 16.3 Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i opcjonalnych

Tabela 34. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (akalabrutynib).

Cykl (1 miesiąc)	■	■	Koszty podania	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
1	■	■	146	417	160
2	■	■	144	411	0
3	■	■	142	405	0
4	■	■	140	399	0
5	■	■	138	394	0
6	■	■	270	770	0
7	■	■	132	377	0
8	■	■	130	372	0
9	■	■	128	366	0
10	■	■	126	361	0
11	■	■	125	356	0

Cykl (1 miesiąc)			Koszty podania	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
12			123	351	0
13			121	293	0
14			119	289	0
15			118	285	0
16			116	281	0
17			114	277	0
18			224	542	0
19			109	265	0
20			108	261	0
21			106	257	0
22			105	254	0
23			103	250	0
24			102	247	0

Tabela 35. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (ibrutynib).

Cykl (1 miesiąc)	Koszt leków (ibrutynib)	Koszty podania	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
1	8 697	146	417	271
2	8 572	144	411	0
3	8 449	142	405	0
4	8 328	140	399	0
5	8 208	138	394	0
6	16 065	270	770	0
7	7 860	132	377	0
8	7 747	130	372	0
9	7 636	128	366	0
10	7 527	126	361	0
11	7 419	125	356	0
12	7 312	123	351	0
13	7 207	121	293	0
14	7 104	119	289	0
15	7 002	118	285	0
16	6 901	116	281	0
17	6 802	114	277	0

Cykl (1 miesiąc)	Koszt leków (ibrutinib)	Koszty podania	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
18	13 313	224	542	0
19	6 514	109	265	0
20	6 420	108	261	0
21	6 328	106	257	0
22	6 237	105	254	0
23	6 148	103	250	0
24	6 060	102	247	0

Tabela 36. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (wenetoklaks + rytuksymab).

Cykl (1 miesiąc)	Koszt leków (wenetoklaks)	Koszt leków (rytuksymab)	Koszty podania	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
1	3 331	0	657	417	0
2	14 196	2 488	648	411	0
3	13 992	3 269	638	405	0
4	13 792	3 223	629	399	0
5	13 594	3 176	620	394	0
6	26 605	6 217	1 214	770	0
7	13 017	0	132	377	0
8	12 830	0	130	372	0
9	12 646	0	128	366	0
10	12 465	0	126	361	0
11	12 286	0	125	356	0
12	12 110	0	123	351	0
13	11 936	0	121	293	0
14	11 765	0	119	289	0
15	11 596	0	118	285	0
16	11 430	0	116	281	0
17	11 266	0	114	277	0
18	22 048	0	224	542	0
19	10 788	0	109	265	0
20	10 633	0	108	261	0
21	10 480	0	106	257	0
22	10 330	0	105	254	0
23	10 182	0	103	250	0



---

Cykl (1 miesiąc)	Koszt leków (wenetoklaks)	Koszt leków (rytuksymab)	Koszty podania	Koszty diagnostyki i monitorowania	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych
24	10 036	0	102	247	0

## Spis Tabel

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 20/04/2023).....	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®. ....	16
Tabela 3. Liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) – dane NFZ 2012-2020 oraz prognoza 2021-2025 (BIA Imbruvica 2022). ....	18
Tabela 4 Oszacowanie liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia (BIA Imbruvica 2022). ....	19
Tabela 5. Prognoza liczby chorych z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia w latach 2023-2025. ....	19
Tabela 6 Prognoza liczby chorych z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), otrzymujących leczenie 2. linii. ....	19
Tabela 7 Prognoza liczby chorych z rozpoznaniem rrCLL bez del17p i/lub mTP53 (BIA Imbruvica 2022).....	20
Tabela 8. Oszacowanie odsetka chorych z CLL, z nawrotem/opornością, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20. ....	21
Tabela 9 Oszacowanie liczebności populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla Calquence®. ....	21
Tabela 10 Oszacowanie łącznej liczebności populacji docelowej, która mogłaby otrzymać leczenie produktem Calquence®. ....	22
Tabela 11. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu istniejącym (populacja, dla której wnioskowane jest rozszerzenie programu dla Calquence). ....	26
Tabela 12. Docelowy poziom zastąpienia technologii opcjonalnych przez Calquence® na podstawie wyników badania ankietowego. ....	27
Tabela 13. Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez akalabrutynib (wariant podstawowy). ....	27
Tabela 14. Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (populacja dla której wnioskowane jest rozszerzenie programu dla Calquence). ....	27
Tabela 15. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych z badania ASCEND. ....	29
Tabela 16. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantcie podstawowym. ....	32
Tabela 17. Założenia wariantów skrajnych analizy wpływu na budżet. ....	35
Tabela 18 Prognozowana struktura rynku w scenariuszu nowym (warianty skrajne). ....	35
Tabela 19. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości. ....	35
Tabela 20. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń. ....	37
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia [REDACTED] .....	38
Tabela 22. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe [REDACTED] .....	39
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy [REDACTED] .....	40
Tabela 24. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe [REDACTED] .....	42
Tabela 25. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®. ....	43

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny [REDACTED] .....	43
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [REDACTED] .....	44
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny [REDACTED] .....	44
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [REDACTED] .....	45
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] dla leku Calquence®. ....	45
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED] dla leku Calquence®. ....	48
Tabela 32. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Calquence®. ....	50
Tabela 33. Prognozy ekspertów dotyczące struktury rynku w populacji rrCLL z del17p/mTP53. ....	54
Tabela 34. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (akalabrutynib). ....	54
Tabela 35. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (ibrutynib). ....	55
Tabela 36. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie (wenetoklaks + rytuksymab). ....	56

## Spis Wykresów

Wykres 1. Dopasowanie modeli parametrycznych do czasu PFS dla akalabrutynibu. ....	29
Wykres 2. Podstawowy model ToT dla akalabrutynibu ( [REDACTED] ). ....	31
Wykres 3. Analiza wpływu na budżet [REDACTED] .....	39
Wykres 4. Analiza wpływu na budżet [REDACTED] .....	41
Wykres 5. Wpływ na budżet w wariantach AW [REDACTED] .....	47

## Piśmiennictwo

- AE Calquence 2023** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza ekonomiczna. Kraków 2023.
- AKL Calquence 2023** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza kliniczna. Kraków 2023.
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Calquence 2023** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2023.
- AWA Imbruvica 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4531.2.2016. Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/056/AWA/056\\_AWA\\_OT\\_4351\\_2\\_Imbruvica\\_CLL\\_2016.04.01.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf). Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- AWA Imbruvica 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.34.2022 Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7794-73-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- BIA Calquence 2021** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2021.
- BIA Imbruvica 2022** Healthquest. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7794-73-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- ChPL Calquence®** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Calquence/>, data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- CSR ASCEND 2020** A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Protocol No: Study ACE-CL-309. PRO Study Report. 30 July 2019. Raport niepublikowany.
- DGL 01/03/2023** Raport refundacyjny - Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>

- DGL 25/04/2023** Komunikat DGL z dnia 25.04.2023 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8382.html>
- Ghia 2022** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*. 2022;6(12):e801. doi:10.1097/HS9.0000000000000801
- Hillmen 2021** Hillmen P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First Results of a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematological Oncology*. 2021;39(S2).
- Hoyle 2011** Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11(1):139. doi:10.1186/1471-2288-11-139
- Mato 2016** Mato A, Nabhan C, Kay NE, et al. Real-world clinical experience in the Connect<sup>®</sup> chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *Br J Haematol*. 2016;175(5):892-903. doi:10.1111/bjh.14332
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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.
- MZ 20/04/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
- NFZ 69/2023/DGL** Zarządzenie Nr 69/2023/DGL z dnia 21-04-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- PBAC 2021** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. November 2021 PBAC Meeting. Calquence (acalabrutinib), Capsule 100 mg, AstraZeneca Pty Ltd. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/acalabrutinib-psd-nov-2021.pdf>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- PTAC 2022** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Record of the Cancer Treatments Advisory Committee Meeting held on 8 April 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://pharmac.govt.nz/assets/2022-04-08-Cancer-Treatments-AC-Record.pdf>. Data ostatniego dostępu: 27.04.2023 r.
- UR NFZ 8/2023** Uchwała Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.