

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

Calquence[®] (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[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 13 maja 2024 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
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
4 Liczebność populacji.....	17
4.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej	17
4.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym	18
4.3 Oszacowanie całkowitej rocznej liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	23
4.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	25
5 Struktura rynku w porównywanych scenariuszach (istniejącym i nowym)	26
5.1 Scenariusz istniejący	26
5.2 Scenariusz nowy	30
6 Model analizy wpływu na budżet	32
7 Analiza kosztów	34
7.1 Koszty lekowe	35
7.2 Koszty podania leków	37
7.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania	38
7.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	39
8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	41
9 Założenia wariantów analizy wrażliwości	42

10	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	44
11	Wyniki analizy wpływu na budżet	45
11.1	Wariant podstawowy	45
11.1.1	45
11.1.2	47
11.1.3	Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®	49
11.2	Wariant minimalny	50
11.2.1	50
11.2.2	52
11.2.3	Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®	54
11.3	Wariant maksymalny	54
11.3.1	54
11.3.2	56
11.3.3	Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®	59
11.4	Analiza wrażliwości	59
11.4.1	59
11.4.2	61
12	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	63
13	Aspekty etyczne i społeczne	63
14	Dyskusja i ograniczenia	64
15	Wnioski końcowe	66
16	Załączniki.....	68
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	68
16.2	Ceny jednostkowe komparatorów – dane przetargowe.....	69
	Spis Tabel	73
	Spis Wykresów	75
	Piśmiennictwo.....	76

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKA	akalabrutynib
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza weryfikacyjna agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
BTKi	inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CZN	cena zbytu netto
del17p	delecja w krótkim ramieniu chromosomu 17p
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DGL	Departament Gospodarki Lekami
FCR	fludarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem
GTIN	<i>Global Trade Item Number</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	ibrutinib
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10
IgHV	<i>immunoglobulin heavy chain variable</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mutTP53	mutacja w genie <i>TP53</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBI+CLB	obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem
PPP	perspektywa płatnika publicznego
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	rzeczywista intensywność dawkowania (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)

rrCLL	przewlekła białaczka limfocytowa z nawrotem lub opornością na leczenie (z ang. <i>Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>)
■	■
tabl.	tabletki
VBA	<i>Visual Basic for Application</i>
WEN+IBR	wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem
WEN+OBI	wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem
ZAN	zanubrutynib

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 monoterapii w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), 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 (GTIN: 05000456071116).

Zapis proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Calquence 2024*).

Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu Calquence 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. sytuację, w której produkt leczniczy Calquence® (akalabrutynib) nie jest refundowany w populacji pacjentów z CLL, bez del17p/mut*TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV*. W scenariuszu istniejącym stosowane są aktualnie refundowane terapie w ramach programu lekowego: obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB), wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI) lub ibrutynibem (WEN+IBR, rozpoczęcie refundacji od 1 kwietnia 2024 r.) oraz monoterapia zanubrutynibem.
 - **nowym**, odpowiadającym sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Calquence® w leczeniu CLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*, 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.
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii stosowanych w populacji docelowej,

- prognozę 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 stanowiącego kwotę refundacji produktu Calquence® we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata). Zakładając, że produkt leczniczy Calquence® zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu od 1 stycznia 2025 roku, horyzont czasowy obejmuje przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r. Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane statystyczne Narodowego Funduszu Zdrowia, dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz odnalezione dane literaturowe.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty nabycia substancji czynnych, koszty administracji leczenia, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowane warunki refundacji produktu Calquence® [REDACTED]

[REDACTED]

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o udział terapii o określonym czasie leczenia wśród wszystkich terapii stosowanych w ramach programu lekowego B.79. Przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Calquence ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

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 CLL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV*) 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).

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, [REDACTED] w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Calquence®, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego oraz o [REDACTED] w kolejnym roku.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Calquence® we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w Roku 1 i [REDACTED] w Roku 2.

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Calquence® 60 tab. a 100 mg wynosi [REDACTED] w pierwszych dwóch latach.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego [REDACTED] w Roku 1 i [REDACTED] w Roku 2, natomiast w wariantcie maksymalnym [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – we wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja scenariusza nowego [REDACTED]. Największą wrażliwość modelu wykazano w wariantach zakładających [REDACTED]. Prognozowane wydatki płatnika w pierwszych dwóch latach refundacji produktu leczniczego Calquence® zawierają się w przedziale [REDACTED].

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy, [REDACTED] w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Calquence®, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego oraz [REDACTED] w kolejnym roku.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Calquence® we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w Roku 1 i [REDACTED] w Roku 2.

[REDACTED]

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego [REDACTED] w Roku 1 i [REDACTED] w Roku 2, natomiast w wariantcie maksymalnym [REDACTED] w pierwszych dwóch latach kolejno [REDACTED].

Analiza wrażliwości

Analogicznie jak w [REDACTED] [REDACTED] analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych – we wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja scenariusza nowego wiąże się ze [REDACTED] kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Największą wrażliwość modelu wykazano w wariantach zakładających [REDACTED]

[REDACTED] Prognozowane wydatki płatnika w pierwszych dwóch latach refundacji produktu leczniczego Calquence® zawierają się w przedziale [REDACTED].

Należy podkreślić, że [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na [REDACTED] dla płatnika na skutek 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] w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej [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®, AKA) w monoterapii w ramach programu lekowego w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*), 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® w postaci:

- Calquence®, tabletki powlekane, blister 60 tabletek a 100 mg (GTIN: 05000456071116).

Zapis proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob.: *APD Calquence 2024*).

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 2024*);

- 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 11.4).

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 leczenia wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej z udokumentowaną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* lub niezmutowanym statusem *IgHV*. Aktualnie w rozważanym wskazaniu chorzy mogą otrzymywać w ramach programu lekowego terapię skojarzoną wenetoklaksem z obinutuzumabem (WEN+OBI), leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB) oraz monoterapię zanubrutynibem (ZAN). Ponadto od 1 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego zostanie rozpoczęta refundacja terapii skojarzonej ibrutynibem z wenetoklaksem (WEN+IBR).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Calquence® w pierwszej linii leczenia CLL bez względu na status delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*. 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 2025 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2025-2026, tj. przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na tygodniowe cykle (7 dni), w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach.

3 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 18/03/2024). 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:
 - 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 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii *wenetoklaksem* 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 18/03/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Calquence®, tabl. powł., 100 mg, 60 szt.	23 000,00 zł	24 840,00 zł	26 330,40 zł	26 330,40 zł	bezpłatny	0 zł

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań do stosowania akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*).

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy, [REDAKTOWANE]

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 ¹⁾	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa ³⁾	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Podstawa limitu	Tak
PDD ⁴⁾	200 mg
Liczba PDD w opakowaniu	30
Cena hurtowa / PDD	[REDAKTOWANE]
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

1) wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut $TP53$)

- 2) wnioskowana urzędowa cena zbytu;
- 3) urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową;
- 4) zgodnie z indeksem WHO ATC/DDD (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01EL02&showdescription=yes);
- 5) według ceny zbytu netto i DDD.

4 Liczebność populacji

4.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Calquence rozpoczęto od analizy światowych i polskich danych epidemiologicznych związanych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL). Jako punkt wyjściowy konserwatywnie przyjęto, że aktualna liczebność populacji Polski wynosi w przybliżeniu 37,5 mln mieszkańców.

Dane dla 2019 roku przedstawione w Mapach Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 wskazują, że zapadalność na choroby nowotworowe wynosiła ok. 1,7 mln zachorowań na 38,4 mln osób. Spośród wszystkich chorób nowotworowych zachorowalność na białaczkę stanowiła 0,54% wszystkich nowotworów (*MPZ 2022*). Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 30-40% wszystkich białaczek (*PTOK 2020*), przy czym wg publikacji *Speedy 2017* dotyczącej etiologii i epidemiologii CLL wartość ta zbliżona jest do 30%. Poniżej przedstawiono epidemiologiczne oszacowanie liczby nowych pacjentów z CLL od 2025 r.

Tabela 3. Epidemiologiczne oszacowanie populacji docelowej.

Kryterium włączenia	Wartość	Rocznie (od 2025 r.)	Źródło
Populacja Polski		ok. 37,5 mln osób	
Zapadalność na choroby nowotworowe		ok. 1,6 mln osób	<i>MPZ 2022</i>
Zapadalność na białaczkę	0,54%	ok. 9,2 tys. osób	<i>MPZ 2022</i>
Zapadalność na przewlekłą białaczkę limfocytową	30-40%	ok. 2,8-3,7 tys. osób	<i>PTOK 2020, Speedy 2017</i>

Na podstawie powyższych danych określono, że liczba nowych pacjentów z CLL może zawierać się w przedziale 2,8-3,7 tys. osób rocznie.

Alternatywnie oszacowanie epidemiologiczne można oprzeć bezpośrednio o zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową w całej populacji mieszkańców Polski. Średnia zachorowalność na CLL wynosi 4,2/100 000 osób rocznie w zachodniej części świata (*PTOK 2020*). Z kolei baza *SEER 2022* (z ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazuje na zachorowalność wynoszącą

4,6/100 000 osób w populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych Ameryki, w oparciu o dane z lat 2017-2021, przy czym w przypadku mężczyzn zachorowalność jest prawie dwukrotnie wyższa niż u kobiet (6,3/100 000 osób vs 3,3/100 000 osób). Biorąc pod uwagę powyższe należy szacować liczbę nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową w przedziale 1,6-1,7 tys. nowych pacjentów rocznie.

4.2 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym

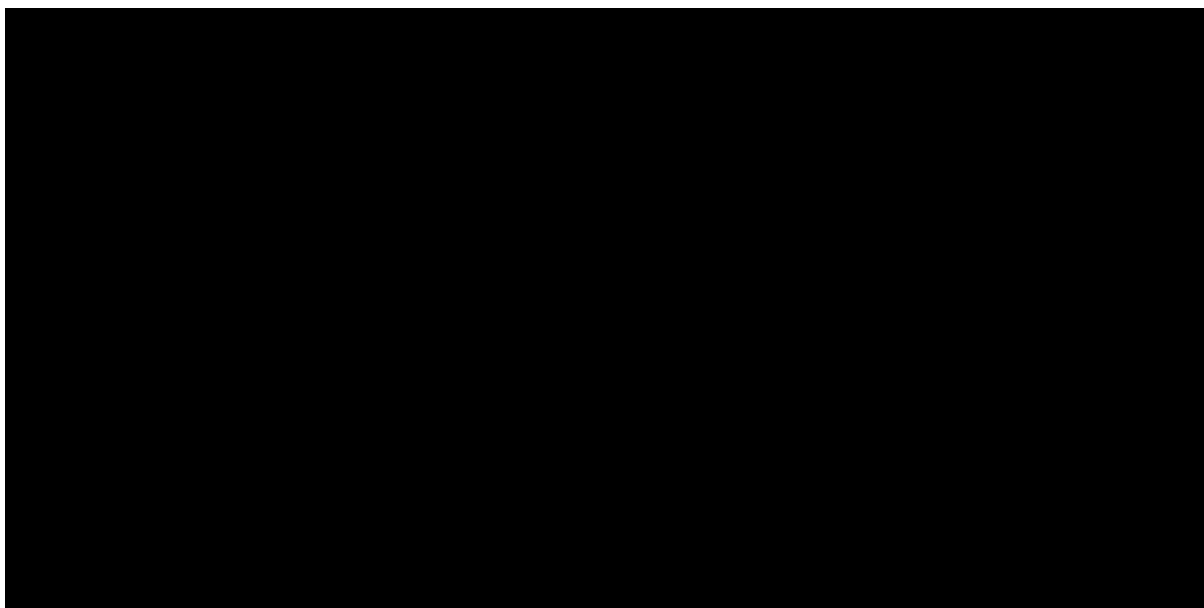
Na podstawie obecnych warunków refundacyjnych produktu leczniczego Calquence® w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 18/03/2024), w zakresie leczenia chorych pierwszego rzutu z CLL akalabrutynib jest refundowany u pacjentów z delecją 17p (del17p) i/lub mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanego statusu *IgHV* (subpopulacja *high-risk*).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2024*), proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*). Oznacza to, że populację, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu dla akalabrutynibu stanowią pacjenci z CLL, bez del17p/mut*TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV* (subpopulacja *low-risk*) kwalifikujący się do terapii w ramach pierwszej linii leczenia. Kolejne kroki oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Liczba nowych zachorowań na przewlekłą białaczkę limfocytową (C.91.1)

Określenie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Calquence rozpoczęto od oszacowania rocznej liczby nowych zachorowań na białaczki limfatyczne (ICD-10: C.91) w Polsce. W tym celu wykorzystano dane z rocznych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2024*), w którym przedstawiono zapadalność (liczbę unikalnych pacjentów), którzy zgodnie z bazą Krajowego rejestru Nowotworów zachorowali na białaczkę limfatyczną w danym roku. Dostępne dane obejmują lata 1999-2021. Analizując przebieg wykresu zauważono wyraźne załamanie trendu wzrostowego w latach 2020-2021, co spowodowane jest rozpoczęciem w 2020 roku pandemii SARS-Cov-2. Z tego względu do obliczeń wykorzystano dane raportowane dla okresu 1999-2019. Dane KRN ekstrapolowano na kolejne lata z wykorzystaniem trendu liniowego, co przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce – na podstawie danych KRN.



Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w latach 2025-2026 w Polsce wyniesie [redacted] i [redacted] pacjentów.

Do określenia liczebności populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wśród wszystkich pacjentów z białaczką limfatyczną wykorzystano publikację *Didkowska 2016*, w której przedstawiono zachorowalność i umieralność chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. Opublikowane dane pochodziły z danych KRN oraz Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Raportowane liczebności zestawiono z liczbą pacjentów z rozpoznaniem C91 w analogicznym okresie, po czym obliczono odsetek pacjentów z CLL wśród wszystkich pacjentów chorych na białaczkę limfatyczną. Szczegółowe obliczenia przedstawia Tabela 4.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wśród pacjentów z rozpoznaniem C91

Rok	Pacjenci z rozpoznaniem C91 (KRN 2023)	Pacjenci z rozpoznaniem C91.1 (<i>Didkowska 2016</i>)	Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C91.1
1999	1 208	782	64,7%
2000	1 280	936	73,1%
2001	1 300	916	70,5%
2002	1 391	981	70,5%
2003	1 419	1 055	74,3%
2004	1 578	1 142	72,4%

Rok	Pacjenci z rozpoznaniem C91 (KRN 2023)	Pacjenci z rozpoznaniem C91.1 (Didkowska 2016)	Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C91.1
2005	1 618	1 126	69,6%
2006	1 635	1 172	71,7%
2007	1 644	1 211	73,7%
2008	1 776	1 336	75,2%
2009	1 926	1 469	76,3%
2010	1 752	1 272	72,6%
2011	1 691	1 234	73,0%
2012	1 784	1 257	70,5%
2013	2 237	1 749	78,2%

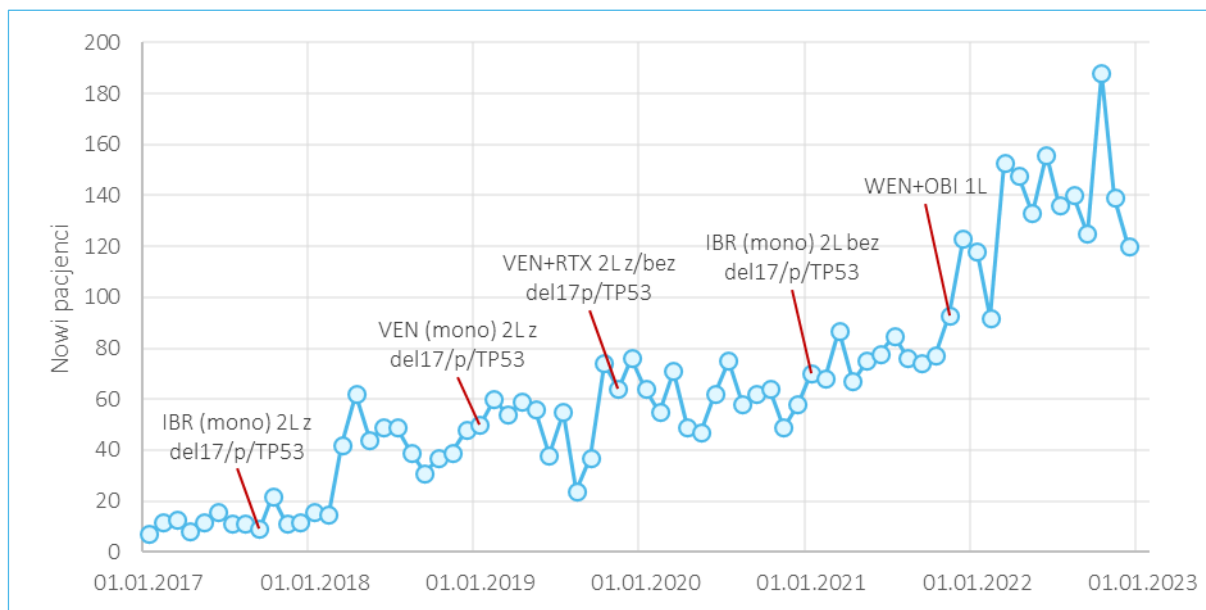
Na podstawie przedstawionych danych oszacowano, że spośród pacjentów z rozpoznaniem C91 u [REDACTED] chorych rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową. Powyższy odsetek odniesiono do ekstrapolowanej na podstawie bazy KRN liczby pacjentów z rozpoznaniem C91. Na tej podstawie obliczono, że w 2025 roku przewlekła białaczka limfocytowa zostanie rozpoznana u [REDACTED] chorych oraz w 2026 r. u [REDACTED] chorych.

Liczba pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia

Wnioskowane rozszerzenie wskazań dla akalabrutynibu dotyczy zastosowania terapii w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z CLL. Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w ramach pierwszej linii leczenia możliwe jest zastosowanie terapii: akalabrutynibem w monoterapii, ibrutynibem w monoterapii, obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz monoterapię zanubrytynibem (MZ 18/03/2024). Ponadto od 1 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego refundowany będzie schemat leczenia ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem. Refundacja monoterapii akalabrutynibem oraz ibrutynibem w ramach programu lekowego obowiązuje od 1 stycznia 2023 r., natomiast rozpoczęcie refundacji zanubrytynibu w programie lekowym B.79 rozpoczęło się wraz z obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2024 r. W związku z powyższym brak jest aktualnych danych umożliwiających oszacowanie populacji pacjentów leczonych w ramach pierwszej linii leczenia CLL wymienionymi schematami. Z tego względu do oszacowania populacji pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej wykorzystano dane staty-

styczne NFZ o liczbie nowych pacjentów włączanych na terapię obinutuzumabem, wenetoklaksem i ibrutynibem w latach 2017-2022. Wykres 2 przedstawia łącznie liczbę nowych pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi wraz ze zmianami w programach lekowych dedykowanych leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

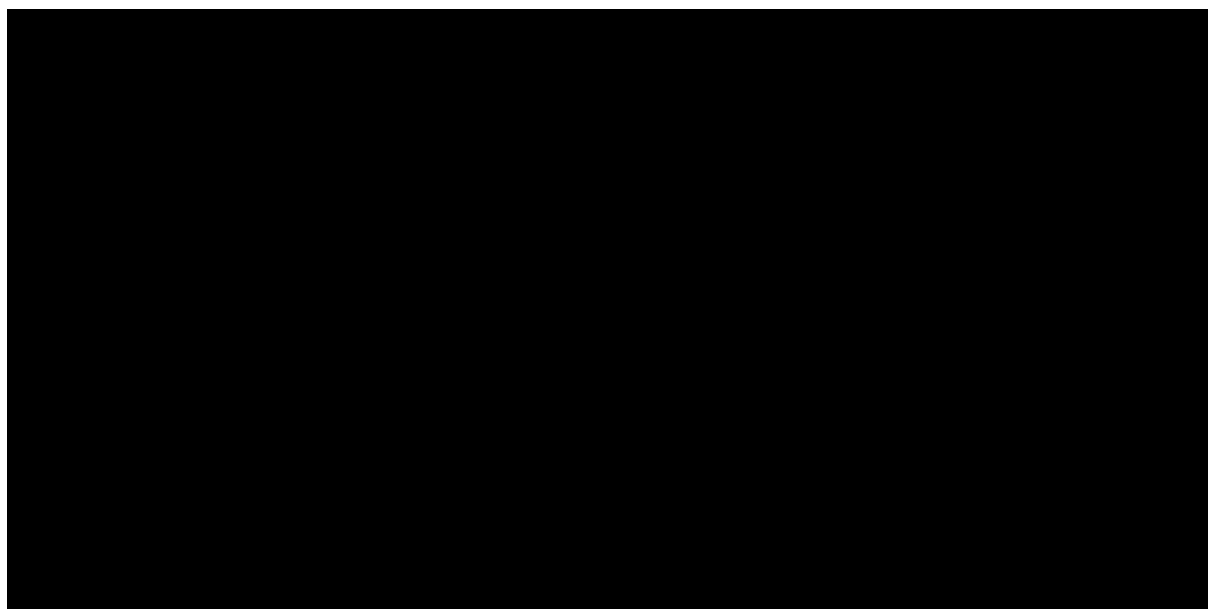
Wykres 2. Liczba nowych pacjentów leczonych obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem.



Refundacja terapii skojarzonej obinutuzumabem z chlorambucylem w ramach pierwszej linii leczenia rozpoczęła się w lipcu 2016 r w programie lekowym B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. Od września 2017 r. pacjenci z opornym lub nawrotowym CLL, z del17p/mutTP53 mogli otrzymywać monoterapię ibrutynibem w programie lekowym B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”. Następnie w styczniu 2019 r. w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” rozpoczęto refundację schematu leczenia wenetoklaksem w monoterapii w ramach drugiej linii leczenia pacjentów z del17p/mutTP53. W dalszym okresie w ramach drugiej linii leczenia CLL została wydana pozytywna decyzja refundacyjna dla terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rozszerzono wskazania refundacyjne dla monoterapii ibrutynibem i wenetoklaksem o pacjentów bez del17p/mutTP53. Od listopada 2021 r. w ramach pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej rozpoczęto refundację leczenia skojarzonego wenetoklaksem z obintuzumabem. Na podstawie wyżej podanych zmian określono, że liczba nowych pacjentów leczonych w latach 2017-2022 w pierwszej

linii leczenia w ramach programu lekowego odpowiada wszystkim pacjentom otrzymującym terapię obintuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem lub wenetoklaksem. Po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji schematu WEN+OBI zauważalny jest skok liczby nowych pacjentów włączanych do leczenia wenetoklaksem. Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że spośród pacjentów leczonych schematami opartymi na wenetoklaksie, terapię pierwszego rzutu otrzymało [REDACTED] % pacjentów. Uzyskane liczby pacjentów leczonych poszczególnymi schematami zsumowano, po czym liczbę nowych pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia ekstrapolowano na kolejne lata poprzez dopasowanie trendu liniowego. Wyniki ekstrapolacji przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Liczba pacjentów otrzymujących 1L leczenia CLL w ramach programu lekowego – ekstrapolacja danych NFZ.



Liczbę nowych pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia w ramach programu lekowego na [REDACTED] w 2025 r. i [REDACTED] w 2026 r.

Pacjenci bez del17p/mutTP53 lub ze zmutowanym IgHV

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji zastosowania akalabrutynibu w monoterapii, populację docelową dla rozważanej interwencji stanowią wcześniej nieleczeni pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, u których nie potwierdzono obecności mutacji w krótkim ramieniu chromosomu 17p lub mutacji w genie *TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV*. Do oszacowania odsetka pacjentów wykorzystano dane z odnalezionej publikacji *Le Bris 2016*, która dotyczy analizy pełnego kariotypu pacjentów

z CLL leczonych terapią skojarzoną fludarabiną z cyklofosfamidem i rytuksymabem w ramach pierwszej linii leczenia. Na podstawie przedstawionych danych określono, że powyższe kryterium spełnione jest u [REDACTED] pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Odsetek ten odniesiono do liczby pacjentów otrzymujących terapię w ramach pierwszej linii leczenia w programie lekowym.

Liczebność populacji docelowej

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania akalabrutynibu w monoterapii dla lat 2025-2026, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 5. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.

Parametr	2025	2026
Prognozowana liczba pacjentów z rozpoznaniem C.91 (KRN 2024)	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów z rozpoznaniem C.91.1: [REDACTED]% (KRN 2024, Didkowska 2016)		
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C.91.1	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów otrzymujących 1L leczenia w ramach programu lekowego	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów bez del17p/mutTP53 lub ze zmutowanym IgHV: [REDACTED] (Le Bris 2016)		
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami liczebność populacji, u której nie stosowano wcześniejszego leczenia z powodu CLL wynosi w latach 2025-2026 kolejno [REDACTED] i [REDACTED] pacjentów.

4.3 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.

Jako że akalabrutynib wskazany jest do leczenia pacjentów zarówno w ramach pierwszej jak i w kolejnych liniach leczenia oszacowanie całkowitej rocznej populacji docelowej dla wnioskowanej interwencji oszacowano na podstawie danych o chorobowości pacjentów z CLL zbierane przez NFZ w latach 2012-2021, które przedstawiono w analizach weryfikacyjnych dla produktów leczniczych Brukinsa i Imbruvica

(AWA *Brukinsa 2023*, AWA *Imbruvica 2022*). Do uzyskanych danych w celu ekstrapolacji na kolejne lata dopasowano trend liniowy. Zebrane dane wraz z ekstrapolacją przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Chorobowość pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (dane NFZ).

Rok	Liczba pacjentów
2012	12 656
2013	13 581
2014	15 740
2015	16 707
2016	17 985
2017	18 866
2018	19 764
2019	20 772
2020	19 966
2021	20 464
2022	22 656
2023	23 566
2024	24 476
2025	25 387
2026	26 297
2027	27 207
2028	28 117

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 przeprowadzonym 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 ≥ 2 linii). Dane podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 7 Oszacowanie liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), którzy otrzymali ≥ 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, <i>BIA Imbruvica 2022</i>

	2012	2013	2014	2015	Źródło
Leczeni pacjenci z rozpoznaniem C91.1	3 251	3 258	3 382	3 342	<i>BIA Imbruvica 2022</i> , na podstawie danych z <i>AWA Imbruvica 2016</i>
Odsetek leczonych \geq 1 linią leczenia	25,7%	24,0%	21,5%	20,0%	Na podstawie danych powyżej (<i>BIA Imbruvica 2022</i>)

Na podstawie danych z lat 2012-2015 (*BIA Imbruvica 2022*) obliczono średni odsetek pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia CLL, który wyniósł 22,8%.

Szczegóły obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8 Oszacowanie łącznej liczebności populacji docelowej, która mogłaby otrzymać leczenie produktem Calquence®.

	Rok 1. (2025)	Rok 2. (2026)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem CLL	25 387	26 297
Odsetek chorych leczonych w pierwszej lub kolejnych liniach CLL	22,8%	22,8%
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	5 788	5 996

Zgodnie z przedstawionym oszacowaniem (poprzedni rozdział), roczna liczebność populacji otrzymującej leczenie CLL (w dowolnej linii leczenia), wynosi 5 788 pacjentów (1. rok) i 5 996 pacjentów (2. rok).

4.4 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 18/03/2024*). 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 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem 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 [REDACTED].

5 Struktura rynku w porównywanych scenariuszach (istniejącym i nowym)

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).

5.1 Scenariusz istniejący

Aktualnie w ramach programu B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w rozważanej populacji docelowej możliwe jest zastosowanie poniższych terapii (MZ 18/03/2024):

- **obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem**, u pacjentów spełniających poniżej kryteria:
 1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;
 2. wyniki parametrów: CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6;

3. ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;
 4. przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.
- **wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem**, u pacjentów spełniających poniższe kryteria:
 5. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;
 6. ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.
 - **zanubrutynib w monoterapii**, u pacjentów spełniających poniższe kryteria:
 1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
 2. przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (*fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab*) zdefiniowane jako:
 - a) wiek 65 lat i powyżej albo
 - b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:
 - CrCl (klirens kreatyniny) ≥ 30 ml/min oraz < 70 ml/min lub
 - liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub
 - wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥ 1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.

Terapia zanubrytynibem pacjentów z CLL dostępna jest w ramach programu lekowego B.79. od 1 stycznia 2024 r. Dodatkowo wraz z wejściem w życie obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r. zostanie rozszerzone wskazanie dla ibrutynibu o leczenie w skojarzeniu z wenetoklaksem wcze-

śniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W związku z krótką obecnością schematu ZAN w programie lekowym oraz planowanym rozpoczęciem refundacji terapii WEN+IBR, nie są dostępne dane umożliwiające oszacowanie rzeczywistych udziałów poszczególnych schematów leczenia. Z tego względu oszacowanie udziałów terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL oparto o odpowiedzi prof. dr hab. Dariusza Wołowca do analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica we wskazaniu leczenia ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), tj. w I linii leczenia pacjentów z CLL bez względu na status delekcji 17p (del17p) lub mutacji w genie *TP53* (mutTP53) (AWA *Imbruvica* 2023). Ekspert kliniczny przedstawił udziały terapii stosowanych w 2023 roku oraz jak kształtować się będą udziały wymienionych terapii po wydaniu pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji schematu WEN+IBR w 1L leczenia CLL. Udzielone odpowiedzi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Udziały terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL (na podst. AWA *Imbruvica* 2023).

Schemat leczenia	Udziały przed refundacją WEN+IBR	Udziały docelowe po rozpoczęciu refundacji WEN+IBR
fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab (FCR)	18%	8%
bendamustyna+rytuksymab (BR)	18%	8%
wenetoklaks-obinutuzumab (WEN+OBI)	30%	15%
obinutuzumab+chlorambucyl (OBI+CLB)	4%	1%
akalabrutynib (AKA)	15%	15%
ibrutynib (IBR)	15%	15%
ibrutynib+wenetoklaks (WEN+IBR)	0%	38%

Udziały przedstawione w analizie weryfikacyjnej dotyczą zastosowania wymienionych schematów w całej pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, bez różnicowania ze względu na status del17p/mutTP53. W związku z tym na potrzeby obliczeń założono, że

[Redacted text block]

■ Założono jednocześnie, że przyjęte udziały docelowe zostaną osiągnięte na koniec 2026 r. Obliczone udziały przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Udziały terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, u pacjentów bez del17p/mutTP53 – scenariusz istniejący.

Schemat	2024	2025	2026
AKA	0,0%	0,0%	0,0%
FCR	■	■	■
BR	■	■	■
OBI+CLB	■	■	■
WEN+OBI	■	■	■
ZAN	■	■	■
WEN+IBR	■	■	■

Jako że populację docelową w niniejszej analizie stanowią wyłącznie pacjenci otrzymujący terapię pierwszego rzutu w ramach programu lekowego (zob. Rozdział 4.1) przeliczono powyższe udziały z wyłączeniem schematów FCR i BR. Uzyskane wyniki zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 11. Udziały schematów stosowanych w ramach programu lekowego – scenariusz istniejący.

Schemat	2024	2025	2026
AKA	0,0%	0,0%	0,0%
OBI+CLB	■	■	■
WEN+OBI	■	■	■
ZAN	■	■	■
WEN+IBR	■	■	■

Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia wydatków płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym.

5.2 Scenariusz nowy

W niniejszym podrozdziale przedstawiono prognozowany poziom zastępowania dotychczasowo stosowanych terapii przez akalabrutynib.

Aktualnie pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową w subpopulacji bez potwierdzonej delecji w krótkim ramieniu chromosomu 17p i/lub mutacji w genie *TP53* i/lub ze zmutowanym statusem *IgHV* nie mają dostępu do monoterapii akalabrutynibem w ramach programu lekowego. Obecnie jedyną dostępną terapią BTKi w populacji pacjentów, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazania dla AKA, jest monoterapia zanubrutynibem. Należy oczekiwać, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji akalabrutynibu w monoterapii spowoduje przejmowanie udziałów schematów stosowanych w ramach programu lekowego.

Zgodnie z obliczeniami dla scenariusza istniejącego docelowo schematy oparte na inhibitorach kinazy tyrozynowej Brutona lub wenetoklaksie stanowiąc będą [REDACTED] wszystkich terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia pacjentów bez del17p/mut*TP53* (zob. Rozdział 5.1). Na podstawie prognoz eksperta do *AWA Imbruvica 2023* przed rozpoczęciem refundacji schematu WEN+IBR (udziały właściwe dla 2023 r.) łączny udział terapii o ograniczonym czasie leczenia wynosi 50% wśród terapii opartych na BTKi/WEN. Zgodnie z prognozami prof. dr hab. Wołowca po rozpoczęciu refundacji terapii skojarzonej ibrutynibem z wenetoklaksem udział terapii o skończonym czasie leczenia (WEN+OBI, WEN+IBR) wzrośnie do 64%. Przedstawione dane zostały przedstawione przed rozpoczęciem refundacji monoterapii zanubrutynibem, który może być stosowany do momentu progresji choroby, przez co należy oczekiwać, że [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Według prognoz eksperta terapię akalabrutynibem i ibrutynibem stosowane są u jednakowego odsetka pacjentów (po 15%). Jako że ibrutynib nie jest stosowany w populacji pacjentów bez del17/mut*TP53* założono, że [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z obecnymi kryteriami kwalifikacji, do terapii schematem ZAN włączani będą pacjenci, u których nie wskazane jest zastosowanie immunochemioterapii opartej na fludarabinie co oznacza, że jest on wskazany do stosowania w zawężonej populacji w sto-

sunku do monoterapii akalabrutynibem. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Docelowe udziały dla schematów leczenia opartych na wenetoklaksie obliczono na podstawie powyższych danych oraz prognoz udziałów przedstawionych przez eksperta w *AWA Imbruvica 2023*. Zgodnie z przedstawionymi danymi udział schematu WEN+IBR stanowi [REDACTED] wśród wszystkich uwzględnionych terapii, natomiast terapia WEN+OBI stosowana jest u [REDACTED] chorych. Oznacza to, że terapia skojarzona ibrutynibem z wenetoklaksem stanowi [REDACTED] wśród wszystkich terapii opartych na wenetoklaksie. Oszacowane udziały właściwe dla scenariusza nowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Udziały terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, u pacjentów bez del17p/mutTP53 – scenariusz nowy.

Schemat	2024	2025	2026
AKA	0,0%	[REDACTED]	[REDACTED]
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ZAN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
OBI+CLB	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WEN+IBR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Następnie powyższe udziały przeliczono przy uwzględnieniu wyłącznie terapii stosowanych w ramach programu lekowego B.79, co przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Udziały schematów stosowanych w ramach programu lekowego – scenariusz nowy.

Schemat	2024	2025	2026
AKA	0,0%	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	2024	2025	2026
WEN+OBI	■	■	■
ZAN	■	■	■
OBI+CLB	■	■	■
WEN+IBR	■	■	■

Oszacowane udziały wykorzystano do obliczenia wydatków płatnika publicznego w scenariuszu nowym.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wariantu minimalnego i maksymalnego. Warianty skrajne oparto o [REDACTED]

[REDACTED] Udziały przyjęte w obliczeniach przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Udziały schematów leczenia pacjentów w programie lekowym – wariant minimalny i maksymalny.

Schemat	2024	2025	2026
Wariant minimalny			
AKA	0,0%	■	■
OBI+CLB	■	■	■
WEN+OBI	■	■	■
ZAN	■	■	■
WEN+IBR	■	■	■
Wariant maksymalny			
AKA	0,0%	■	■
OBI+CLB	■	■	■
WEN+OBI	■	■	■
ZAN	■	■	■
WEN+IBR	■	■	■

Wyniki dla wariantów skrajnych przedstawiono w Rozdziałach 11.2 i 11.3.

6 Model analizy wpływu na budżet

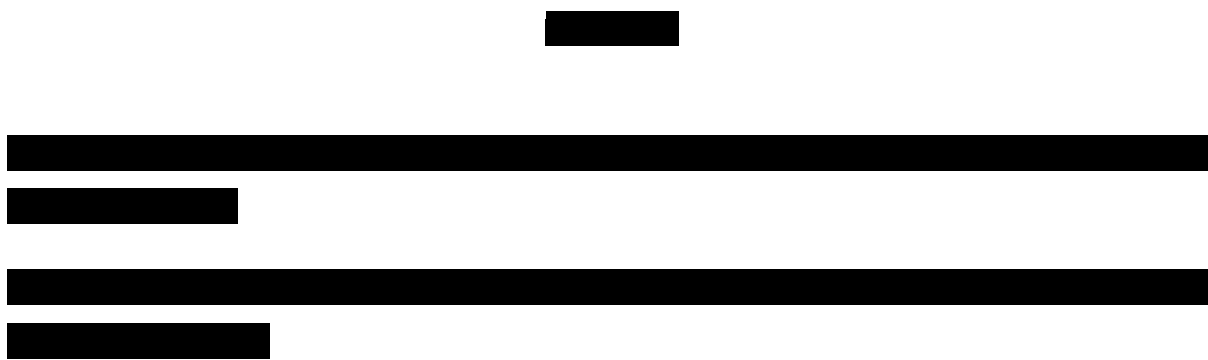
Na potrzeby analizy przygotowano *de novo* model prognozujący wpływ refundacji leku Calquence® na budżet płatnika publicznego w skoroszybie programu Microsoft Office Excel, z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Model ten stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Przygotowany model ma strukturę modelu przepływu populacji, w ramach której w każdym tygodniowym cyklu leczenie rozpoczyna pewna grupa pacjentów, proporcjonalnie do całkowitej prognozowanej w danym roku liczby pacjentów.

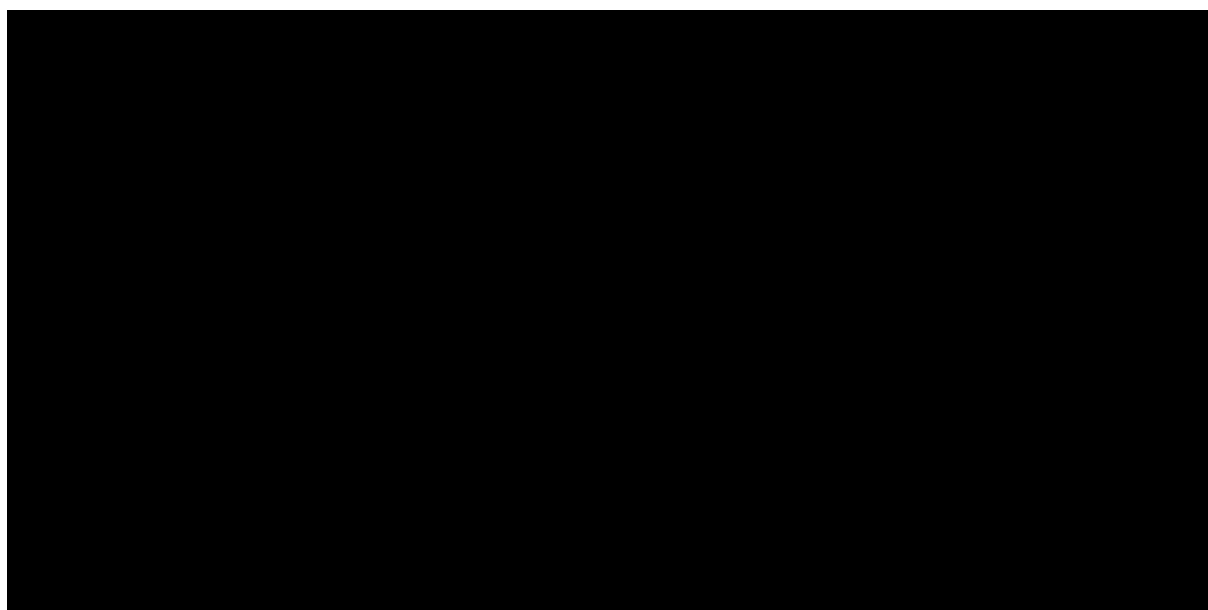
Zgodnie z *ChPL Calquence* oraz aktualnie obowiązującym programem lekowym (*MZ 18/03/2024*) leczenie akalabrutynibem w monoterapii kontynuowane jest do momentu przerwania leczenia z powodu m.in. wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia czy też wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Analogiczne kryteria wyłączenia z programu dotyczą terapii zanubrutynibem. Z kolei czas leczenia schematami WEN+OBI i WEN+IBR ograniczony jest ogólnie przez plany dawkowania określone w *ChPL Venclyxto*, *ChPL Gazyvaro*, *ChPL Imbruvica* oraz obwieszczeniu *MZ 18/03/2024*. Biorąc pod uwagę długość przyjętego horyzontu czasowego wynoszącego 2 lata w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie czas stosowania poszczególnych terapii jako równy czasowi leczenia określonego w kartach charakterystyki produktów leczniczych oraz obwieszczeniu Ministra Zdrowia, co zgodne jest z przeprowadzoną równoległe analizą ekonomiczną *AE Calquence 2024*.

W przygotowanym na potrzeby analizy modelu obliczeniowym udostępniono

[Redacted content]



Wykres 4.



Krzywe czasu leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

7 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (AKA, WEN+OBI, ZAN, WEN+IBR, OBI+CLB),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. (MZ 18/03/2024),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*)

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.7.2023) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 05/06/2023) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 15. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,64 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,72 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,72 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,72 zł
SZP – katalog radioterapii	1,45 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,67 zł
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,45 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

7.1 Koszty lekowe

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Calquence® w rozszerzonych wskazaniach klinicznych, zakłada się realizację leczenia akalabrutynibem w ramach programu lekowego „B.79 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Calquence® zostały przedstawione w Rozdziale 3.

W kolejnej tabeli zebrano kluczowe informacje dotyczące kosztów jednostkowych leku Calquence®.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Tabela 16. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®.

Prezentacja		
Calquence® tabletki powlekane		

W analizie przyjęto cenę jednostkową Calquence® równą

Kalkulację kosztów jednostkowych akalabrutynibu przeprowadzono

Ceny efektywne wenetoklaksu, obinutuzumabu, chlorambucylu i ibrutynibu oszacowano na podstawie odnalezionych danych przetargowych na stronie www.platformazakupowa.pl (szczegółowe zestawienie odnalezionych ofert zob. Załącznik 16.2). Odnalezione ceny przetargowe dla zanubrutynibu były zgodne z cenami opublikowanymi w obwieszczeniu *MZ 18/03/2024*, co może świadczyć o istnieniu instrumentu dzielenia ryzyka innego niż o mechanizmie rabatowy. Z tego względu do obliczeń wykorzystano

W poniższej tabeli zestawiono ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych.

Tabela 17. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych.

Substancja czynna	Cena jednostkowa za mg	Źródło
wenetoklaks	1,2624 zł	
obinutuzumab	6,1560 zł	<i>platformazakupowa.pl</i>
ibrutynib	0,7452 zł	
chlorambucyl	1,5498 zł	
zanubrytynib		

W kolejnej tabeli przedstawiono dawkowanie poszczególnych substancji czynnych w ramach schematów uwzględnionych w analizie.

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Tabela 18. Dawkowanie substancji czynnych w przeliczeniu na 28-dniowe cykle.

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Cykl	Dawkowanie	Źródło
AKA	akalabrutynib	1+	200 mg na dobę	<i>ChPL Calquence</i>
WEN+OBI	obinutuzumab	1	100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2., 1 000 mg w dniach 8. i 15.	<i>MZ 18/03/2024</i>
		2-6	1 000 mg w 1. dniu cyklu	
	1	20 mg na dobę w 22. dniu cyklu		
	2	50 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 400 mg na dobę w 4 tyg. cyklu		
	wenetoklaks	3-12	400 mg na dobę	
ZAN	zanubrytynib	1+	320 mg na dobę	<i>MZ 18/03/2024</i>
WEN+IBR	wenetoklaks	4	50 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 400 mg na dobę w 4 tyg. cyklu	<i>ChPL Imbruvica, ChPL Venclyxto</i>
		5-15	400 mg na dobę	
	ibrutynib	1-15	420 mg na dobę	<i>ChPL Imbruvica</i>
OBI+CLB	obinutuzumab	1	100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2., 1 000 mg w dniach 8. i 15.	<i>MZ 18/03/2024</i>
		2-6	1 000 mg w 1. dniu cyklu	
	1-6	0,5 mg/kg mc. co 2 tyg.		

7.2 Koszty podania leków

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznie dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych we wlewie dożylnym lub w podaniu doustnym mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem wystąpienia ewentualnych skutków ubocznych.

W przypadku leków podawanych drogą dożylną (obinutuzumab), przy każdorazowym podaniu leku uwzględniono możliwość rozliczenia kosztów w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 177,39 zł lub „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o wycenie 798,22 zł (NFZ 175/2023/DGL).

Pozostałe substancje czynne uwzględnione w analizie, tj. akalabrutynib, wenetoklaks, zanubrutynib, chlorambucyl i ibrutynib podawane są drogą doustną w postaci tabletek lub kapsułek. W obliczeniach przyjęto, że wydanie leku odbędzie w ramach wizyt ambulatoryjnych odbywających się raz na 28-dniowy cykl i rozliczanych poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 177,38 zł (NFZ 175/2023/DGL). Tabela 19 przedstawia podsumowanie kosztów świadczeń związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych.

Tabela 19. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanych w programie lekowym (zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72		798,22 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,64 zł	177,38 zł

W sytuacji, gdy tego samego dnia podawano w ramach danego schematu leczenia obinutuzumab oraz lek podawany doustnie (wenetoklaks lub chlorambucyl) naliczono jedynie świadczenie „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”.

7.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym. Leczenie CLL odbywa się obecnie w ramach programu lekowego: „B.79 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (MZ 18/03/2024; zał. 1l do NFZ 175/2023/DGL). Wyceny świadczeń diagnostycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 175/2023/DGL).

Nazwa świadczenia	Roczny ryczałt (punkty)	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4 016,40	1,64 zł	6 586,90 zł
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 2 i kolejny rok terapii	3 407,40		5 588,14 zł

W analizie przyjęto, że wizyty związane z monitorowaniem leczenia (np. zlecaniem badań laboratoryjnych) rozliczane są wspólnie ze świadczeniami w celu wydania lub podania leków, naliczanymi oddzielnie w modelu (zob. Rozdział 7.2.). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.79, badania diagnostyczne w trakcie leczenia schematami AKA, WEN+OBI, ZAN, OBI+CLB i WEN+IBR wykonywane są co 1-3 miesiące, natomiast świadczenia związane z wydaniem/podaniem leków naliczane są w częstszych odstępach (7 dni), wobec czego nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt monitorujących. Dla terapii których okres trwania wynosi mniej niż 12 miesięcy pełny koszt ryczałtu diagnostycznego rozliczono na początku pierwszego cyklu obliczeniowego. W związku ze stosowaniem schematu WEN+IBR przez 15 cykli po 28 dni każdy konieczne było uwzględnienie kosztów diagnostyki leczenia w drugim roku analizy. Koszt ten rozliczono w pierwszym cyklu drugiego roku przyjętego horyzontu czasowego.

7.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oparto o założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia. Koszt hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodem w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania). W analizie uwzględniono jedynie zdarzenia, które występowały u przynajmniej 5% pacjentów w badaniu *ELEVANTE-TN*.

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 21. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Zdarzenia niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Neutropenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	38 826	11 494,04	1,72 zł	19 770 zł
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	55 009	4 015,56		6 907 zł
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	18 218	797,27		1 371 zł
Zaburzenia pracy serca	E61 Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z PW	29 903	1 708,80		2 939 zł
Biegunka	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 327 zł

Dla neutropenii przypisano trzy grupy JGP, w związku z czym koszt leczenia neutropenii obliczono jako średnią wyceny hospitalizacji ważoną liczbą hospitalizacji odpowiedniej dla danej grupy JGP. Koszt ten oszacowano na 10 464 zł.

Do obliczenia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w każdym z ramion analizy wykorzystano dane o częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, przedstawione w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Zdarzenie niepożądane			Źródło
	neutropenia	zaburzenia pracy serca	biegunka	
AKA	11,17%	8,38%	5,03%	Sharman 2022
WEN+OBI	52,83%	4,72%	4,25%	Fischer 2019
ZAN	13,11%	1,42%	0,85%	Tam 2022
OBI+CLB	48,13%	5,61%	0,47%	Fischer 2019
WEN+IBR	34,91%	6,60%	10,38%	Niemann 2023

Koszty leczenia AEs obliczono jako sumę iloczynów częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz wycenę leczenia danego zdarzenia niepożądanego. Następnie otrzymany jednorazowy koszt podzielono na liczbę tygodni zgodną z przyjętym horyzontem czasu. Koszty leczenia AEs przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Cykliczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Całkowity koszt leczenia AEs	7-dniowy koszt leczenia AEs
AKA	1 582,70 zł	15,16 zł
WEN+OBI	5 807,90 zł	55,63 zł
ZAN	1 441,62 zł	13,81 zł
OBI+CLB	5 216,66 zł	49,97 zł
WEN+IBR	4 191,77 zł	40,15 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono cyklicznie w każdym cyklu obliczeniowym analizy.

8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

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

Tabela 24. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantcie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne oraz dotyczące struktury rynkowej		
Liczebność populacji docelowej	Liczebność populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla Calquence® <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rok 1.: [REDACTED] ▪ Rok 2.: [REDACTED] 	KRN 2024, Didkowska 2016, Le Bris 2016, dane statystyczne NFZ
Prognozowana struktura udziałów w scenariuszu istniejącym	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Rozdział 5.1)	W oparciu o AWA Imbruvica 2023 i założenia własne
Prognozowana struktura udziałów w scenariuszu nowym	Parametr w formie tabelarycznej (zob. Rozdział 5.2)	W oparciu o AWA Imbruvica 2023 i założenia własne
Parametry kosztowe		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Pozostałe koszty lekowe	Zestawienie w formie tabelarycznej (zob. Rozdział 7.1, Tabela 17)	przetargi publiczne z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl/)
Koszt podania substancji czynnych dożylnie w ramach programu lekowego	798,22 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszt podania substancji czynnych doustnie w ramach programu lekowego	177,38 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	6 586,90 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	5 588,14 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszty leczenia AEs	AKA: 15,16 zł/tydz. WEN+OBI: 55,63 zł/tydz. ZAN: 13,81 zł/tydz. OBI+CLB: 49,97 zł/tydz. WEN+IBR: 40,15 zł/tydz.	statystyki.nfz.gov.pl, Sharman 2022, Fischer 2019, Tam 2022, Niemann 2023
Inne parametry/założenia analizy		
Tempo włączania pacjentów do programu	Równomierne w każdym miesiącu roku kalendarzowego	Założenie własne
Data rozpoczęcia refundacji leku Calquence® we wnioskowanym wskazaniu	01.01.2025	Założenie własne
Długość horyzontu czasowego	2 lata (01.2025-12.2026)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej)
Długość cyklu obliczeniowego modelu	1 tydzień (7 dni)	Założenie własne

9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze przedstawia Tabela 25. W ramach testowanych parametrów oraz założeń uwzględniono kluczowe parametry dotyczące oszacowania populacji, analizy kosztów oraz założenia dotyczące udziałów docelowych wnioskowanej interwencji.

Tabela 25. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1			Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 2			
AW 3	Obniżenie ceny pozostałych substancji czynnych o 10%	WEN: 1,1362 zł OBI: 5,5404 zł ZAN: 1,0924 zł CLB: 1,3948 zł IBR: 0,6707 zł	Założenie przedstawiające wpływ na wydatki płatnika publicznego w przypadku obniżenia cen jednostkowych dla komparatorów
AW 4	Podanie obinutuzumabu w dawce 900 mg w 1. dniu 1. cyklu	Podanie obinutuzumabu w dawce 900 mg w 1. dniu 1. cyklu	MZ 24/03/2022, ChPL Gazyvaro
AW 5	Obniżenie średniej wagi pacjentów o 10%	71,1 kg	Założenie własne
AW 6	Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 10%		Cenę zanubrutynibu przyjęto na podstawie [redacted] że oszacowanie ceny ZAN obarczone jest największą niepewnością w stosunku do cen pozostałych substancji czynnych testowano jak obniżenie ceny leku wpłynie na wyniki analizy
AW 7	Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 20%		
AW 8	Udział WEN+IBR wśród schematów opartych na wenetoklaksie [redacted]		Założenie własne
AW 9	Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	Wycena punktów rozliczeniowych +10%	w latach 2022-2023 podwyższono rok do roku wyceny punktów rozliczeniowych dla poszczególnych świadczeń (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022, AOTMiT WT.543.7.2023 i AOTMiT 05/06/2023), w związku z czym założono możliwość kolejnego wzrostu wyceny punktów rozliczeniowych
AW 10	Zastosowanie jednakowej krzywej czasu leczenia	Model wykładniczy dopasowany do mediany czasu leczenia dla schematu AKA w badaniu ELEVATE-TN	podanie leków zgodnie z dawkowaniem w ChPL Calquence, ChPL Imbruvica oraz MZ 18/03/2024
AW 11	Zastosowanie niezależnie dopasowanych krzywych czasu leczenia	Modele wykładnicze dopasowane do median czasu leczenia w badaniach rejestracyjnych dla porównywanych interwencji	
AW 12	Rozliczenie podania wszystkich substancji leczniczych w trybie ambulatoryjnym	Koszt podania substancji czynnych w programie lekowym: 177,38 zł	Podanie leków w programie lekowym może odbywać się w trybie ambulatoryjnym, a o sposobie rozliczania podania decyduje lekarz

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w [redacted]

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 2024 rok równej [REDACTED] pacjentów.

Tabela 26. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Składowa kosztu	Koszt roczny
Koszty leków	[REDACTED]
Koszty podania leków	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie	[REDACTED]
Koszty migotania przedsionków	[REDACTED]
Całkowite koszty	[REDACTED]

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2024 roku oszacowano na kwotę około [REDACTED]. W związku z brakiem refundacji leku Calquence® w populacji *low-risk* uwzględnionej w analizie, wydatki na akalabrutynib wynoszą 0 zł.

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

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

Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1			
Rok 2			
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Calquence®)			
Rok 1	0 zł		
Rok 2	0 zł		

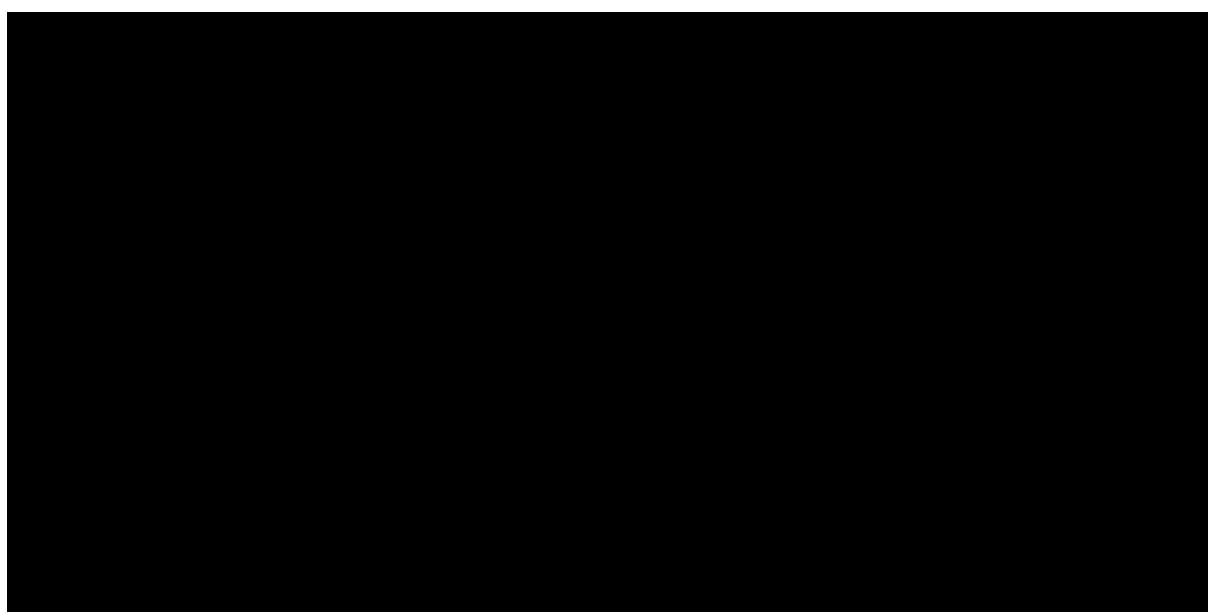
W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, , prognozowane całkowite wydatki płatnika

██████████ w kolejnych latach analizy o ██████████ w pierwszym roku oraz o ██████████ w drugim roku analizy względem scenariusza istniejącego.

Prognozowana wartość refundacji akalabrutynibu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem w rozważanym wskazaniu.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 5. Analiza wpływu na budżet - wariant podstawowy ██████████



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe - wariant podstawowy, ██████████

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
w tym Calquence®	██████████	█	██████████
Koszty podania leków	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Rok 2			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym Calquence	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■

Główną składową kosztów terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową stanowią wydatki na substancje czynne stosowane w schematach leczenia. Na podstawie wyników analizy określono, że w Roku 1 wydatki na akalabrutynib stanowią będą ■% całkowitych kosztów, natomiast w Roku 2 – ■%.

11.1.2

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej ■ z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, ■

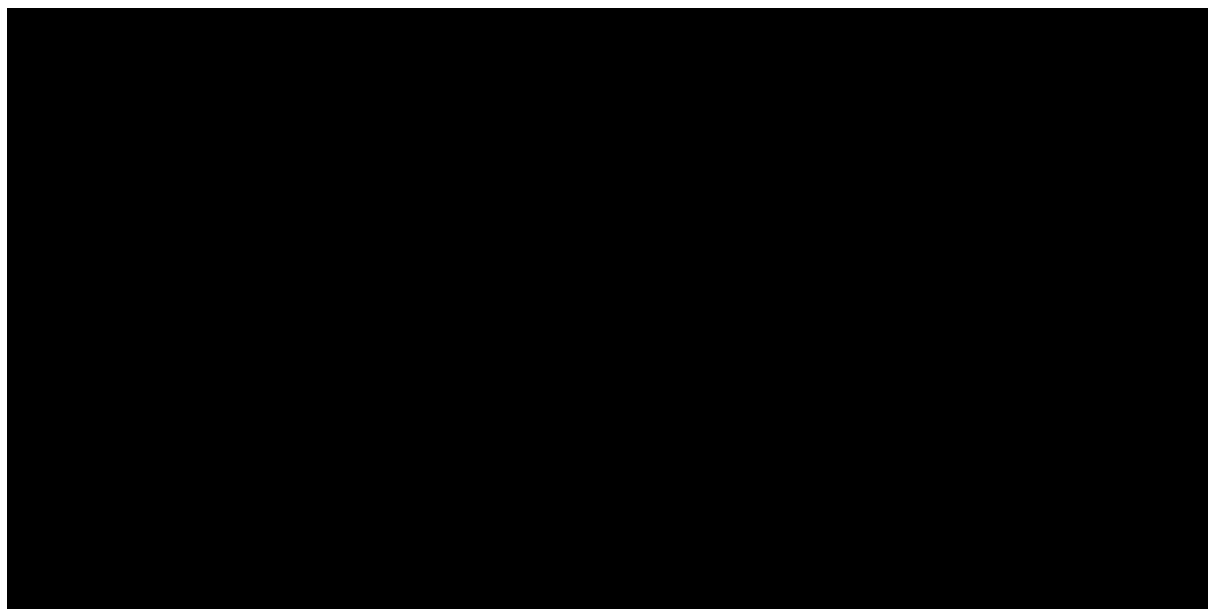
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	■	■	■
Rok 2	■	■	■
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Calquence)			
Rok 1	0 zł	■	■
Rok 2	0 zł	■	■

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

Prognozowana wartość refundacji akalabrutynibu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno ██████████ w pierwszych dwóch latach od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem w rozważanym wskazaniu.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 6. Analiza wpływu na budżet - wariant podstawowy ██████████



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant podstawowy ██████████

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
w tym Calquence®	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Rok 2			
Razem	■	■	■
Koszty leków	■	■	■
w tym Calquence®	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■
Koszty monitorowania i diagnostyki	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■

Analogicznie do

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 31. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® - wariant podstawowy.

	Rok 1	Rok 2
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba nowych pacjentów	■	■
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 Wariant minimalny

11.2.1 [REDACTED]

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

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny [REDACTED]

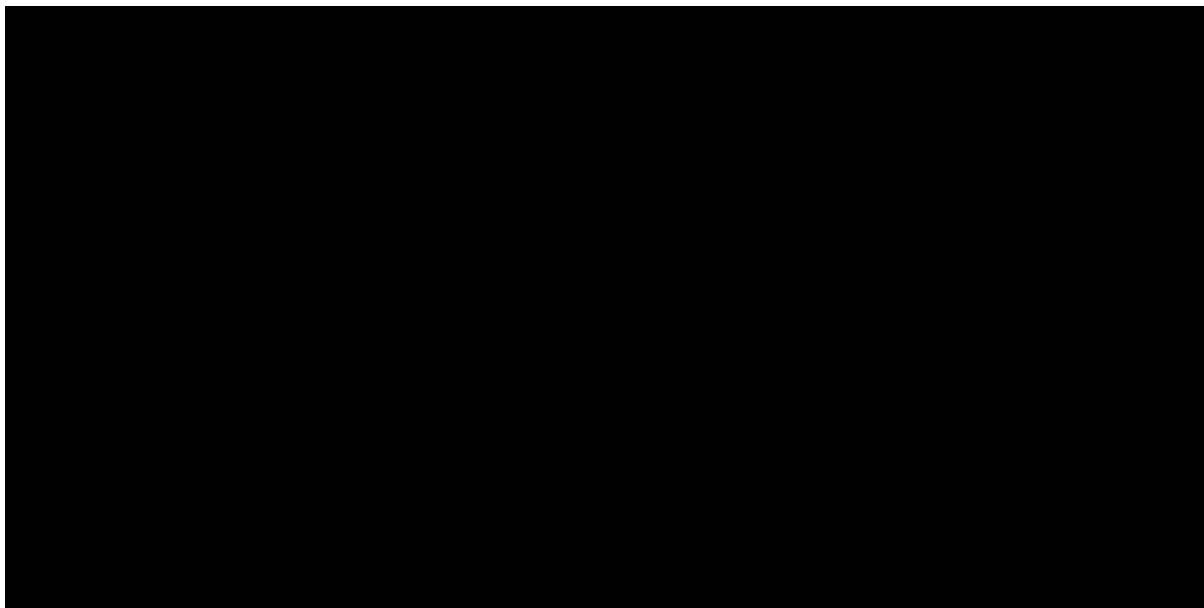
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Calquence®)			
Rok 1	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Prognozowana wartość refundacji akalabrutynibu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem w rozważanym wskazaniu.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 7. Analiza wpływu na budżet - wariant minimalny



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant minimalny,

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence®			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Rok 2			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence®			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń nie-pożądanych			

Główną składową kosztów terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową stanowią wydatki na substancje czynne stosowane w schematach leczenia. Na podstawie wyników analizy określono, że w Roku 1 wydatki na akalabrutynib stanowią będą % całkowitych kosztów, natomiast w Roku 2 – %.

11.2.2

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalnej z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny,

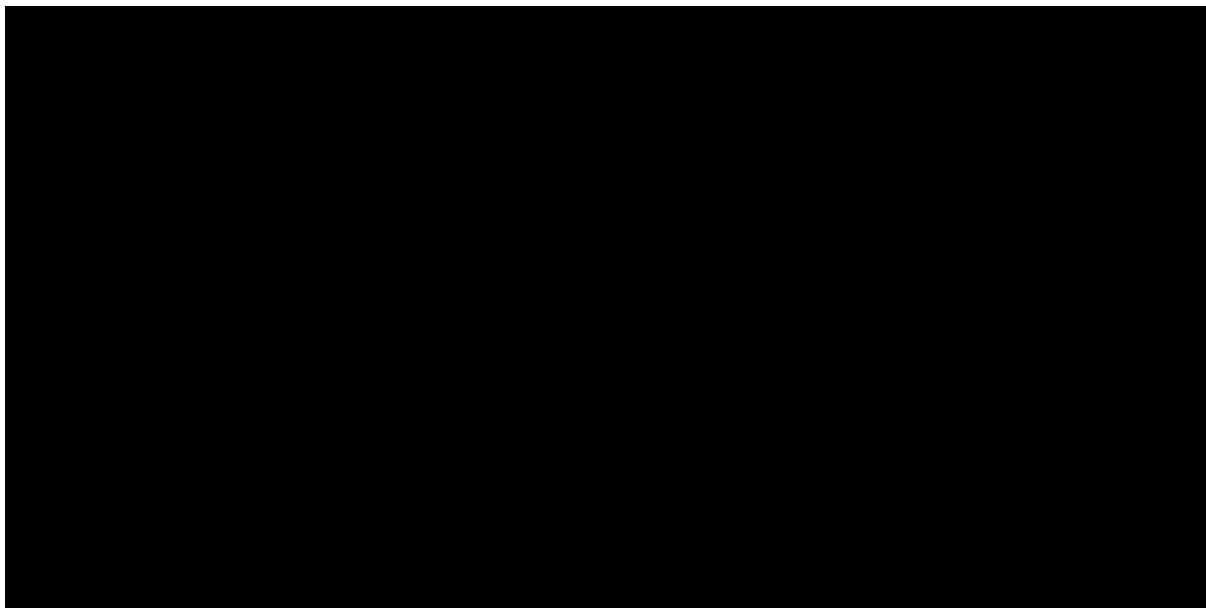
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1			
Rok 2			
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Calquence®)			
Rok 1	0 zł		
Rok 2	0 zł		

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

Prognozowana wartość refundacji akalabrutynibu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno w pierwszych dwóch latach od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem w rozważanym wskazaniu.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 8. Analiza wpływu na budżet - wariant minimalny



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant minimalny,

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence®			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Rok 2			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence®			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut $TP53$)

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń nie-pożądanych	■	■	■

Analogicznie do

■
■
■
■
■

11.2.3 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 36. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® - wariant minimalny.

	Rok 1	Rok 2
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba nowych pacjentów	■	■
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.

11.3 Wariant maksymalny

11.3.1

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

■

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [REDACTED]

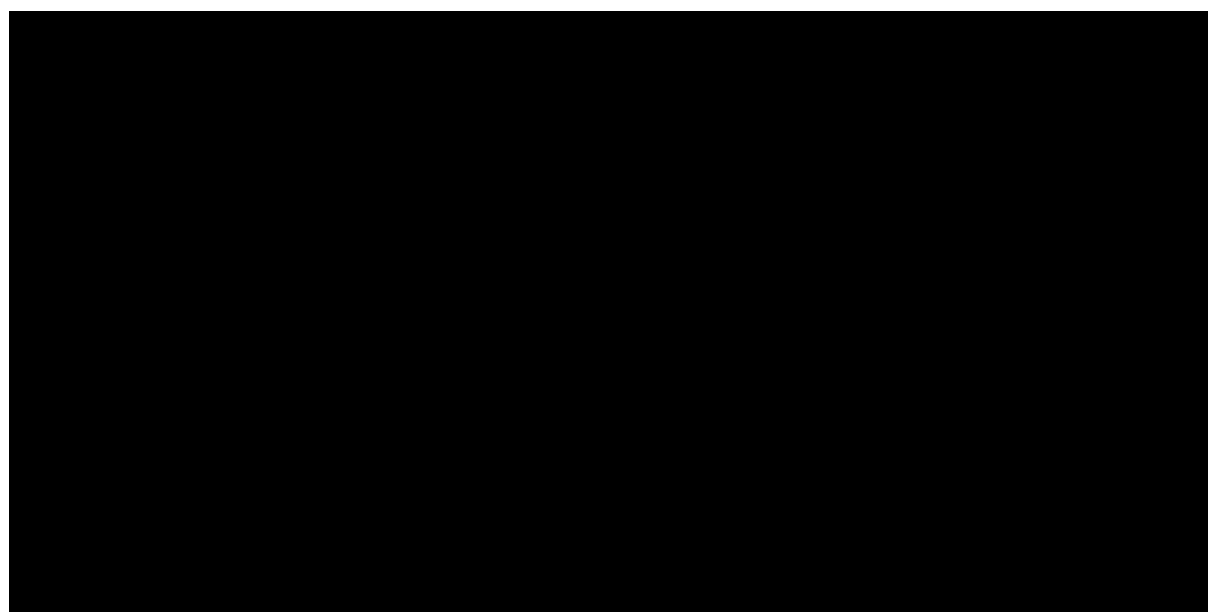
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Calquence®)			
Rok 1	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Prognozowana wartość refundacji akalabrutynibu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem w rozważanym wskazaniu.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 9. Analiza wpływu na budżet - wariant maksymalny [REDACTED]



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 38. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant maksymalny,

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Rok 2			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			

Główną składową kosztów terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową stanowią wydatki na substancje czynne stosowane w schematach leczenia. Na podstawie wyników analizy określono, że w Roku 1 wydatki na akalabrutynib stanowią będą % całkowitych kosztów, natomiast w Roku 2 – %.

11.3.2

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy maksymalnej , z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundację wnioskowanej technologii.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny [REDACTED]

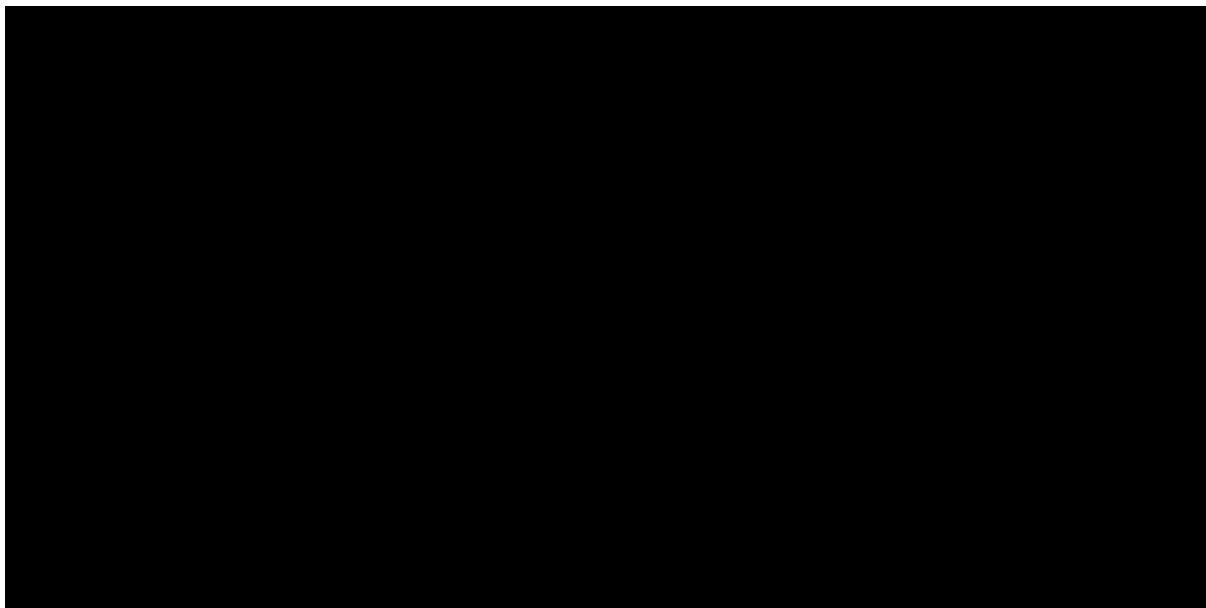
Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Calquence)			
Rok 1	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Rok 2	0 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Prognozowana wartość refundacji akalabrutynibu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [REDACTED] w pierwszych dwóch latach od momentu wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem w rozważanym wskazaniu.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 10. Analiza wpływu na budżet - wariant maksymalny



Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant maksymalny,

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence®			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
Rok 2			
Razem			
Koszty leków			
w tym Calquence®			
Koszty podania leków			
Koszty monitorowania i diagnostyki			

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszty leczenia zdarzeń nie-pożądanych	■	■	■

Analogicznie do ■
 ■
 ■
 ■
 ■

11.3.3 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 41. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® - wariant maksymalny.

	Rok 1	Rok 2
Liczba rocznych pacjentoterapii	■	■
Liczba nowych pacjentów	■	■
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.

11.4 Analiza wrażliwości

11.4.1 ■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości ■

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości ■

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne [zł]		
Wariant podstawowy	■	■
■	■	■

Calquence® (akalabrutynib)

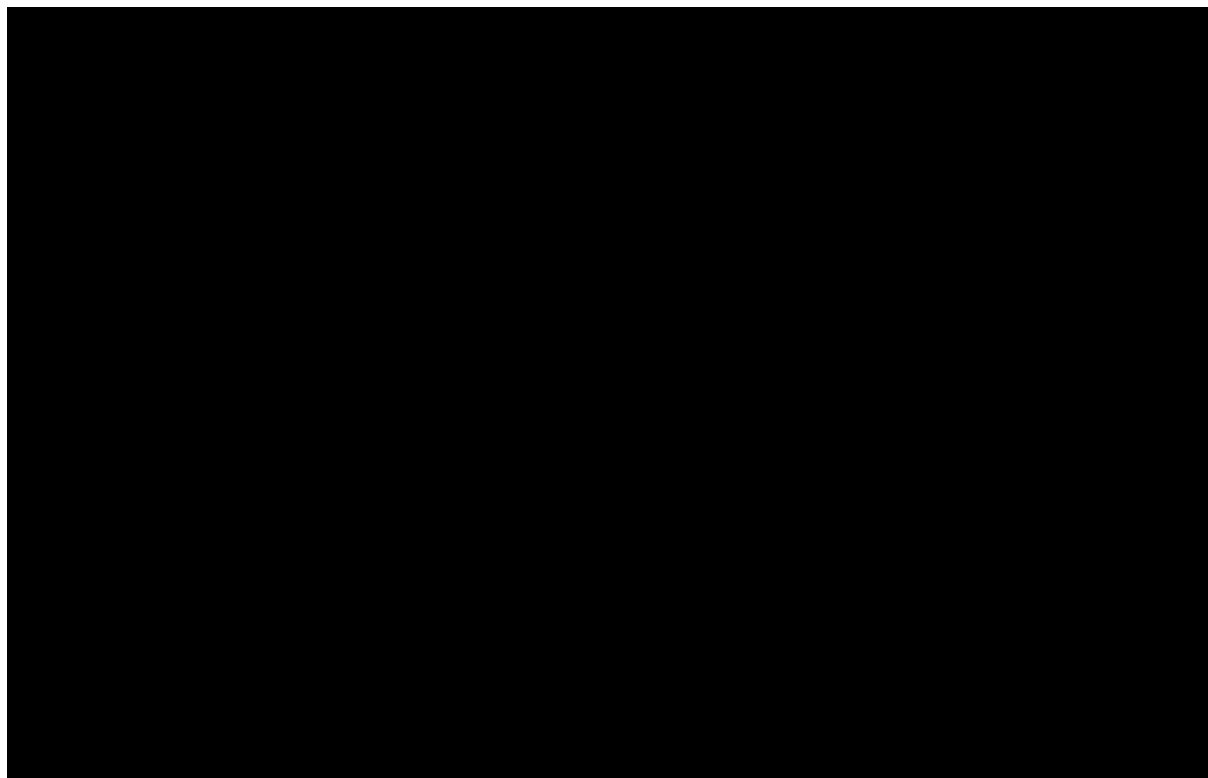
w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut $TP53$)

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny pozostałych substancji czynnych o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie dawki OBI 900 mg w 1. dniu 1.cyklu	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie średniej wagi pacjentów o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 20%	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział WEN+IBR wśród schematów opartych na wenetoklaksie równy 80%	[REDACTED]	[REDACTED]
Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zastosowanie jednakowej krzywej czasu leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Zastosowanie niezależnie dopasowanych krzywych czasu leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozliczenie podania wszystkich substancji leczniczych w trybie ambulatoryjnym	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne na Calquence®		
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny pozostałych substancji czynnych o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie dawki OBI 900 mg w 1. dniu 1.cyklu	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie średniej wagi pacjentów o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 20%	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział WEN+IBR wśród schematów opartych na wenetoklaksie równy 80%	[REDACTED]	[REDACTED]
Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	[REDACTED]	[REDACTED]
Zastosowanie jednakowej krzywej czasu leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Zastosowanie niezależnie dopasowanych krzywych czasu leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozliczenie podania wszystkich substancji leczniczych w trybie ambulatoryjnym	[REDACTED]	[REDACTED]

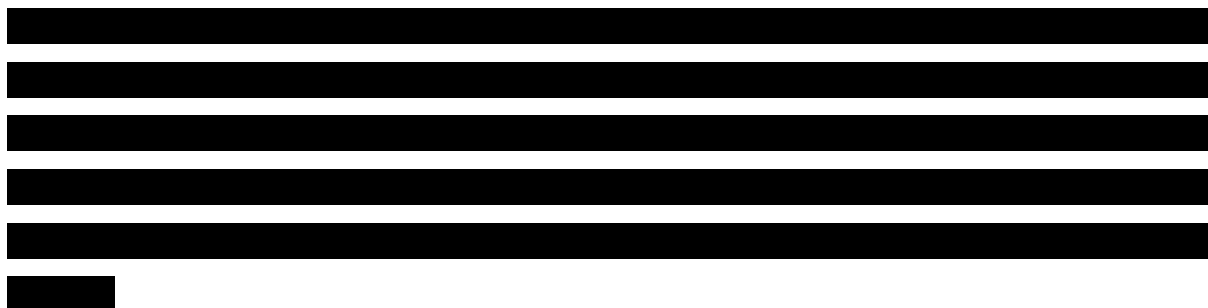
Na kolejnym wykresie przedstawiono wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 11. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej odnotowano przy [REDACTED]



Prognozowane wydatki płatnika na refundację produktu Calquence® były względnie stabilne i mieściły się w zakresie [REDACTED] w horyzoncie dwuletnim.

11.4.2 [REDACTED]

Tabela 43 przedstawia wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]



Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne [zł]		
Wariant podstawowy		
Obniżenie ceny pozostałych substancji czynnych o 10%		
Podanie dawki OBI 900 mg w 1. dniu 1.cyklu		
Obniżenie średniej wagi pacjentów o 10%		
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 10%		
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 20%		
Udział WEN+IBR wśród schematów opartych na wenetoklaksie równy 80%		
Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%		
Zastosowanie jednakowej krzywej czasu leczenia		
Zastosowanie niezależnie dopasowanych krzywych czasu leczenia		
Rozliczenie podania wszystkich substancji leczniczych w trybie ambulatoryjnym		
Wydatki inkrementalne na Calquence® [zł]		
Wariant podstawowy		
Obniżenie ceny pozostałych substancji czynnych o 10%		
Podanie dawki OBI 900 mg w 1. dniu 1.cyklu		
Obniżenie średniej wagi pacjentów o 10%		
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 10%		
Obniżenie ceny jednostkowej zanubrutynibu o 20%		
Udział WEN+IBR wśród schematów opartych na wenetoklaksie równy 80%		
Wzrost wyceny punktów rozliczeniowych o 10%		
Zastosowanie jednakowej krzywej czasu leczenia		
Zastosowanie niezależnie dopasowanych krzywych czasu leczenia		
Rozliczenie podania wszystkich substancji leczniczych w trybie ambulatoryjnym		

W każdym wariantcie analizy wrażliwości wydatki w scenariuszu nowym

, a dwuletni wpływ na budżet wahał się w zakresie

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 zbliżonym wskazaniu. 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 wcześniej nieleczonej 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.

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 44).

Tabela 44. 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

Kryterium	Ocena
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 prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w ramach programu lekowego we wskazaniu leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach pierwszej linii leczenia, bez względu na status delecji w krótkim ramieniu chromosomu 17p (del17p) lub mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*).

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim obejmującym czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje ██████████ wydatków płatnika ██████████ w Roku 1 oraz ██████████ w Roku 2, ██████████

Oszacowanie populacji docelowej oparto o dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania C91 w okresie z lat 1999–2020, do którego dopasowano trend liniowy. Na podstawie odnalezionych danych

literaturowych określono liczebność pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10 C91.1) wśród wszystkich pacjentów z rozpoznaniem C91. Następnie wykorzystując dane statystyczne NFZ określono u ilu pacjentów stosowane jest leczenie CLL w ramach programu lekowego bazując na danych z lat 2017-2022 o liczbie nowych pacjentów leczonych obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem. Jako że zgodnie z proponowanymi warunkami refundacji dla produktu leczniczego Calquence® populacja, o którą będą rozszerzane wskazania refundacyjne dotyczy pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* lub ze zmutowanym *IgHV* na podstawie odnalezionych danych literaturowych określono odsetek pacjentów spełniających niniejsze kryterium. Na podstawie przedstawionych danych oszacowano liczebność populacji docelowej na [] pacjentów w Roku 1 oraz [] w Roku 2.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużytych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach przeprowadzonej równoległe analizy ekonomicznej (*AE Calquence 2024*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych podpunktach.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto o dane statystyczne Narodowego Funduszu Zdrowia o liczbie nowych pacjentów włączanych na terapię obinutuzumabem, ibrutynibem i wenetoklaksem w latach 2017-2022. Na podstawie dostępnych danych oszacowano populację pacjentów rozpoczynających pierwszą linię leczenia CLL w ramach programu lekowego. Do końca 2022 roku w ramach pierwszej linii leczenia chorzy mogli otrzymywać terapię obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem lub wenetoklaksem. Od początku obecności schematu OBI+CLB w programie lekowym jest on wskazany do stosowania u pacjentów niekwalifikujących się do stosowania schematów immunochemioterapii opartej na fludarabinie. Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem od momentu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej do końca 2023 roku stosowany był w populacji pacjentów z wynikami parametrów CrCl (klirens kreatyniny): > 30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczbą punktów wg skali CIRS > 6, co może powodować nieznaczne zniżenie liczebności populacji docelowej. Jednocześnie wykorzystane informacje stanowią najnowsze źródło danych pozwalające na oszacowanie liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Dodatkowym ograniczeniem oszacowania jest określenie odsetka pacjentów w populacji *low-risk*, tj. bez delecji w krótkim ramieniu chromosomu 17p lub mutacji w genie *TP53* lub

ze zmutowanym statusem *IgHV*. W trakcie przeszukiwania zasobów Internetu nie odnaleziono danych właściwych dla polskiej populacji. Z tego względu w oszacowaniu wykorzystano publikację *Le Bris 2016* przedstawiającą szczegółowy opis kariotypu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową otrzymujących terapię pierwszego rzutu, do którego włączono 110 pacjentów w populacji francuskiej.

Udziały porównywanych schematów leczenia

Na potrzeby przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oszacowano udziały aktualnie stosowanych technologii lekowych oraz w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji monoterapii akalabrutynibem we wnioskowanej populacji. Określenie aktualnego podziału rynku obarczone jest niepewnością ze względu na niedawne zmiany w programie lekowym B.79, tj. rozpoczęcie refundacji monoterapii zanubrutynibem i zmiany w kryteriach kwalifikacji dla terapii skojarzonej wenetoklaksem z obinutuzumabem od 1 stycznia 2024 r. oraz planowane rozpoczęcie refundacji leczenia ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem we wskazaniu leczenia wszystkich pacjentów z CLL w pierwszej linii leczenia. W związku z krótkim czasem obowiązywania wymienionych decyzji refundacyjnych aktualnie nie są dostępne rzeczywiste dane dla rynku polskiego umożliwiające obliczenie udziałów terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia pacjentów w subpopulacji *low-risk*. W tym celu wykorzystano odpowiedzi eksperta prof. dr hab. Dariusza Wołowic, który przedstawił aktualne udziały schematów lekowych w całej pierwszej linii leczenia CLL oraz prognozy dla scenariusza zakładającego wydanie pozytywnej decyzji o refundacji terapii skojarzonej ibrutynibem z wenetoklaksem w analizie weryfikacyjnej agencji dla schematu WEN+IBR we wskazaniu terapii pierwszego rzutu pacjentów z CLL (*AWA Imbruvica 2023*). Prognozy eksperta nie uwzględniały monoterapii zanubrytynibem, będącego jedyną monoterapią inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona refundowanym w leczeni pacjentów w populacji *low-risk*. Z tego względu oszacowanie udziałów wsparto dodatkowo doświadczeniami Wnioskodawcy na rynkach zagranicznych oraz przy założeniu, że [REDACTED].

15 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Calquence w rozszerzonym wskazaniu o leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji w krótkim ramieniu chromosomu 17p lub mutacji w genie *TP53* wy-

datki płatnika [REDACTED] w stosunku do stanu istniejącego o [REDACTED] w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego oraz o [REDACTED] w Roku 2 [REDACTED]

Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych [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]

16.2 Ceny jednostkowe komparatorów – dane przetargowe.

Tabela 45. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
Obinutuzumab									
obinutuzumab	LAS-135-PN/70-2023.AN dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036	18.12.2023	Roche	50	1 fiol. a 1 000 mg	307 800 zł	6 156,00 zł	6,16 zł
obinutuzumab	DZP.271.14.2023 Dostawa leków cytostatycznych, w tym leków cytostatycznych niezbędnych do realizacji świadczeń z zakresu chemioterapii i programów lekowych dla potrzeb Beskidzkiego Centrum Onkologii – Szpitala Miejskiego im. Jana Pawła II w Bielsku – Białej	https://platformazakupowa.pl/transakcja/751649	25.04.2023	Roche	5	1 fiol. a 1 000 mg	30 780 zł	6 156,00 zł	6,16 zł
obinutuzumab	ZP/p/4/2023 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII ORAZ PROGRAMÓW LEKOWYCH WRAZ ZE SPRZĘTEM JEDNORAZOWYM STOSOWANYM DO PRZYGOTOWANIA LEKU CYTOKSYCZNEGO	https://platformazakupowa.pl/transakcja/732504	23.03.2023	Roche	134	1 fiol. a 1 000 mg	824 904 zł	6 156,00 zł	6,16 zł
Wenetoklaks									

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
wenetoklaks	IZP.2411.203.2023.MM IZP.2411.203.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW ONKOLOGICZNYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH. IZP.2411.203.2023.MM	https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017	20.10.2023	Abbvie	25	14 tab. a 10 mg	4 501 zł	180,04 zł	1,29 zł
wenetoklaks	COZL/DZP/MBK/3411/PN-151/23 Dostawa leków onkologicznych- 9 części.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/851391	27.12.2023	Abbvie	15+15+10+10+250	14 tab. a 10 mg + 7 tab. a 50 mg + 7 tab. a 100 mg + 14 tab. a 100 mg + 112 tab. a 100 mg	3 563 721 zł		1,26 zł
wenetoklaks	LAS-135-PN/70-2023.AN dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036	18.12.2023	Abbvie	60 000	1 mg	75 816 zł		1,26 zł
wenetoklaks	111/PN/2023 Dostawa produktów leczniczych- 111/PN/2023	https://platformazakupowa.pl/transakcja/840518	30.11.2023	Abbvie	1 908 500	1 mg	2 411 581 zł		1,26 zł
Chlorambucyl									
chlorambucyl	LAS-135-PN/70-2023.AN dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036	18.12.2023	Salus	24	25 tab. a 2 mg	1 896 zł	78,98 zł	1,58 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
chlorambucyl	WSZ-EP-27/2023 Dostawa leków stosowanych w ramach programów lekowych, chemioterapii, świadczeniach zdrowotnych kontraktowanych odrębnie i leków wspomagających dla potrzeb WSZ w Koninie	https://platformazakupowa.pl/transakcja/814504	17.10.2023	Asclepios	700	tab. a 2 mg	2 159 zł		1,54 zł
chlorambucyl	AZP.2411.48.2023.MM AZP.2411.48.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW ONKOLOGICZYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH.AZP.2411.48.2023.MM	https://platformazakupowa.pl/transakcja/736757	04.04.2023	Asclepios	100	25 tab. a 2 mg	7 638 zł	76,38 zł	1,53 zł
Zanubrutynib									
zanubrutynib	D10.251.17.E.2024 D10.251.17.E.2024 Dostawa produktu leczniczego z programu lekowego na okres 12 miesięcy	https://platformazakupowa.pl/transakcja/893574	06.03.2024	Komtur	44	120 kaps. a 80 mg	1 085 600 zł	24 672,73 zł	2,57 zł
zanubrutynib	D25M/251/N/25-52rj/23 D25M/251/N/25-52rj/23 Sukcesywne dostawy leków w programach lekowych i cytostatyków dla Szpitali Pomorskich Sp. z o.o.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/807800	20.09.2023	Komtur	60	120 kaps. a 80 mg	1 466 398 zł	24 439,97 zł	2,55 zł
zanubrutynib	IZP.2411.203.2023.MM IZP.2411.203.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW ONKOLOGICZYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM	https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017	20.10.2023	Komtur	26	120 kaps. a 80 mg	635 439 zł	24 439,97 zł	2,55 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
	ONKOLOGII W KIELCACH. IZP.2411.203.2023.MM								
zanubrutynib	ZP-23-152UN DOSTAWA LEKÓW 57	https://platformazakupowa.pl/transakcja/823317	09.10.2023	Komtur	14 400	1 kaps. a 80 mg	2 932 796 zł	203,67 zł	2,55 zł
	Ibrutynib								
ibrutynib	IZP.2411.202.2023.AJ Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. IZP.2411.202.2023.AJ	https://platformazakupowa.pl/transakcja/818705	16.10.2023	Janssen	460	90 kaps. a 140 mg	4 286 281 zł	9 318,00 zł	0,74 zł
ibrutynib	DFP.271.137.2023.ADB Dostawa produktów leczniczych (DFP.271.137.2023.ADB)	https://platformazakupowa.pl/transakcja/829343	07.11.2023	Janssen	1000+10+10+10+10+50	90 kaps. a 140 mg + 120 kaps. a 140 mg + 30 tab. a 140 mg + 30 tab. a 280 mg + 30 tab. a 420 mg + 30 tab. a 560 mg	10 249 800 zł		0,74 zł
ibrutynib	WSZSL/FZ-84/23 WSZSL/FZ-84/23 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII	https://platformazakupowa.pl/transakcja/855382	13.12.2023	Janssen	3 780 000	1 mg	2 816 856 zł		0,75 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*)

Spis Tabel

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 18/03/2024).....	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®.	16
Tabela 3. Epidemiologiczne oszacowanie populacji docelowej.	17
Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 wśród pacjentów z rozpoznaniem C91	19
Tabela 5. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.....	23
Tabela 6. Chorobowość pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (dane NFZ).	24
Tabela 7 Oszacowanie liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL (ICD-10: C91.1), którzy otrzymali ≥ 1 linię leczenia (BIA Imbruvica 2022).	24
Tabela 8 Oszacowanie łącznej liczebności populacji docelowej, która mogłaby otrzymać leczenie produktem Calquence®.	25
Tabela 9. Udziały terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL (na podst. AWA Imbruvica 2023).....	28
Tabela 10. Udziały terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, u pacjentów bez del17p/mutTP53 – scenariusz istniejący.	29
Tabela 11. Udziały schematów stosowanych w ramach programu lekowego – scenariusz istniejący.....	29
Tabela 12. Udziały terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, u pacjentów bez del17p/mutTP53 – scenariusz nowy.....	31
Tabela 13. Udziały schematów stosowanych w ramach programu lekowego – scenariusz nowy.	31
Tabela 14. Udziały schematów leczenia pacjentów w programie lekowym – wariant minimalny i maksymalny....	32
Tabela 15. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.	35
Tabela 16. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®	36
Tabela 17. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych.	36
Tabela 18. Dawkowanie substancji czynnych w przeliczeniu na 28-dniowe cykle.	37
Tabela 19. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanych w programie lekowym (zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL).	38
Tabela 20. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 175/2023/DGL).	39
Tabela 21. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).....	40
Tabela 22. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych.	40
Tabela 23. Cykliczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	41
Tabela 24. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantie podstawowym.	41
Tabela 25. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	42
Tabela 26. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	44

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy	45
Tabela 28. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe - wariant podstawowy,	46
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy,	47
Tabela 30. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant podstawowy	48
Tabela 31. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® - wariant podstawowy.	49
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny	50
Tabela 33. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant minimalny,	51
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny,	52
Tabela 35. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant minimalny,	53
Tabela 36. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® - wariant minimalny.	54
Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny	55
Tabela 38. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant maksymalny,	56
Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny	57
Tabela 40. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe – wariant maksymalny,	58
Tabela 41. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence® - wariant maksymalny.	59
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości	59
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości	62
Tabela 44. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Calquence®.	63
Tabela 45. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.	69

Piśmiennictwo

- AE Calquence 2024** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Analiza ekonomiczna. Kraków 2024.
- AKL Calquence 2024** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Analiza kliniczna. Kraków 2024.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- 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.
- AOTMiT WT.543.7.2023** 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).
Dostęp online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf.
Data ostatniego dostępu: 27.11.2023 r.
- APD Calquence 2024** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2024.
- AWA Brukinsa 2023** Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do wniosku o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” nr OT.423.1.15.2023
- AWA Imbruvica 2016** Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” nr OT.4351.2.2016
- 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. 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.
- AWA Imbruvica 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” nr OT.423.1.13.2023
- 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: 16.03.2024 r.
- ChPL Gazyvaro** Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>, data ostatniego dostępu: 16.03.2024 r.
- ChPL Imbruvica** Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>, data ostatniego dostępu: 16.03.2024 r.
- ChPL Venclyxto** Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>, data ostatniego dostępu: 16.03.2024 r.
- Didkowska 2016** Didkowska, Joanna & Wojciechowska, Urszula & Gierczyński, Jakub & Warzocha, Krzysztof & Lech-Maranda, Ewa. (2016). Morbidity and mortality of patients with chronic lymphocytic leukemia in Poland between 1999 and 2013. *Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013.* Hematologia. 2016. 108-116. 10.5603/Hem.2016.0013.
- Fischer 2019** Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Moshbacher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166681.
- Kater 2022** Arnon P, Kater, M.D., Ph.D., Carolyn Owen, M.D., Carol Moreno, M.D., George Follows, B.M.Bch., Ph.D., Talha Munir, M.B.B.S., Mark-David Levin, M.D., Ohad Benjamini, M.D., Ann Janssens, M.D., Ph.D., Anders Osterborg, M.D., Ph.D., Tadeusz Robak, M.D., Ph.D., Martin Simkovic, M.D., Ph.D., Don Stevens, M.D., Sergey Voloshin, M.D., Ph.D., Vladimir Vorobyev, Ph.D., Loic Ysebaert, M.D., Ph.D., Rui Qin, Ph.D., Andrew J. Steele, Ph.D., Natasha Schuier, M.D., Kurt Baeten, Ph.D., Donne Bennett Caces, M.D., Ph.D., Carsten U. Niemann, M.D., Ph.D., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, *NEJM Evid, Volume 1(7):EVIDoa2200006, 2022*
- KRN 2024** Baza Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 1999-2021
Dostęp online: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 14.03.2024 r.
- Le Bris 2016** Le Bris, Y., Struski, S., Guièze, R., Rouvellat, C., Prade, N., Troussard, X., ... Ysebaert, L. (2016). Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Hematological Oncology*, 35(4), 664–670. doi:10.1002/hon.2349

- MPZ 2022** Mapa potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026
Dostęp on-line: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/>
- MZ 18/03/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NFZ 175/2023/DGL** Zarządzenie nr 175/2023/DGL z dnia 30.11.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr1752023dgl,7728.html>
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024 r.
- Niemann 2023** Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Sinet P, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Kater AP. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Dec;24(12):1423-1433. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00452-7. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37944541.
- SEER 2022** SEER Stat Fact Sheets. Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
Dostęp on-line: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavada V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32305093; PMCID: PMC8151619.
- Speedy 2017** Speedy, H. E., Catovsky, D., & Houlston, R. S. (2017). Etiology and Epidemiology of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Neoplastic Diseases of the Blood*, 69–77. doi:10.1007/978-3-319-64263-5
- Tam 2022** Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):e106. PMID: 35810754.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.