

Analiza wpływu na budżet płatnika

Calquence[®] (akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Wykonawca

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

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Poland Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.35 – ostatnia aktualizacja dnia 23 lipca 2021 r.

Spis treści

Spis treści	3
Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
2.1 Porównywane scenariusze	12
2.2 Perspektywa analizy.....	13
2.3 Horyzont czasowy	13
2.4 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3 Populacja docelowa.....	16
3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym	16
3.1.1 Pacjenci wcześniej nieleczeni [REDACTED]	17
3.1.2 Pacjenci z postacią oporną bądź nawrotową CLL	24
3.1.3 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej.....	28
3.2 Oszacowanie całkowitej rocznej liczebności populacji docelowej, w której wnioskowana technologia może być zastosowana	29
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	30
4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	30
4.1 Scenariusz istniejący	31
4.2 Scenariusz nowy	32
5 Założenia wariantów skrajnych	35
6 Model analizy wpływu na budżet	37
6.1 Modelowanie czasu do progresji	38
7 Analiza kosztów	40
8 Podsumowanie danych wejściowych modelu	41
9 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia.....	43
10 Wyniki analizy wpływu na budżet	45

10.1	Wariant podstawowy	45
10.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	45
10.1.1	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	47
10.1.2	Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®	48
10.2	Warianty skrajne – minimalny i maksymalny	49
10.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	49
10.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	50
10.3	Analiza wrażliwości	52
10.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	53
10.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	55
11	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	56
12	Aspekty etyczne i społeczne	58
13	Dyskusja i ograniczenia	59
14	Wnioski końcowe	61
15	Załączniki	63
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	63
15.2	Opis badania ankietowego	63
15.2.1	Metodyka badania	63
15.2.2	Wyniki badania	64
15.2.3	Szablon kwestionariusza	67
15.3	Dane dotyczące refundacji leków w programach lekowych	74
15.4	Proponowany program lekowy	76
	Spis Tabel	83
	Spis Wykresów	85
	Piśmiennictwo	86

Wykaz skrótów

1L	Pierwsza linia leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni)
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
bd.	Brak danych
B+R	Schemat immunochemioterapii bendamustyną i rytuksymabem
CHB	Chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FCR	Schemat immunochemioterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	Ibrutinib
kaps.	Kapsułki
m-sc	Miesiące
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OBI	Obinutuzumab
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
r/r	Postać oporna lub nawrotowa (z ang. <i>relapsed/refractory</i>)
R	Rytuksymab
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
tab.	Tabletki
W+R	Terapia skojarzona wenetoklaksem i rytuksymabem

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w ramach wskazania leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Poland Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib), kapsułki twarde, 60 kapsułek a 100 mg.

Wnioskowana jest refundacja w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”.

Metodyka

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

- **istniejącym**, odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Calquence® nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz ten stanowi przedłużenie obecnej praktyki klinicznej, w ramach

której we wnioskowanym wskazaniu stosowane są aktualnie dostępne oraz refundowane opcje terapeutyczne;

- **nowym**, odzwierciedlającym stan, w którym Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji leku Calquence® – wówczas akalabrutynib będzie stopniowo przejmował udziały rynkowe dotychczas przypadające komparatorom, aż do osiągnięcia zakładanych udziałów docelowych.

Wynikiem głównym analizy był koszt inkrementalny obliczony jako różnica pomiędzy kosztem wynikającym z realizacji scenariusza nowego oraz kosztem wynikającym z realizacji scenariusza istniejącego.

Populację docelową analizy stanowili dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (kod rozpoznania według ICD-10: C91.1), spełniający dodatkowe kryteria pozwalające na włączenie ich do [REDACTED] podgrup:

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Jako technologie opcjonalne, stosowane w ramach obecnej praktyki klinicznej w scenariuszu istniejącym przyjęto następujące schematy leczenia:

- **u chorych z wcześniej nieleczoną CLL:** obinutuzumab + chlorambucyl, bendamustyna + rytuksymab, schemat FCR (*fludarybina, cyklofosfamid, rytuksymab*);
- **u chorych z oporną/nawrotową CLL:** ibrutinib w monoterapii, wenetoklaks + rytuksymabu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono [REDAKTOWANE] roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od [REDAKTOWANE] (2 lata). Długość horyzontu czasowego dobrano w taki sposób, aby obejmował on ewentualną pierwszą decyzję refundacyjną.

Ze względu na brak współpłacenia ze strony pacjentów, w analizie przyjęto **perspektywę ekonomiczną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej podzielono na dwie ścieżki. W ramach pierwszej z nich oszacowano liczebność podgrupy pacjentów wcześniej nieleczonych [REDAKTOWANE]. Podstawą oszacowania w tej grupie były dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące zachorowalności na białaczkę limfocytową (kod ICD-10 C91) w Polsce, z których wyselekcjonowano zachorowalność na przewlekłą białaczkę limfocytową (kod ICD-10 C91.1), która posłużyła do wyznaczenia liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach horyzontu czasowego. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Odrębnie oszacowano liczebność drugiej podgrupy pacjentów kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego, tj. pacjentów z postacią oporną bądź nawrotową CLL. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Podstawą obu oszacowań, poza wspomnianymi danymi KRN i NFZ było przeprowadzone **badanie ankietowe**, w którym udział wzięło dwóch polskich ekspertów klinicznych, specjalizujących się w dziedzinie hematologii.

Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej jest wspólne z analizą ekonomiczną (*AE Calquence 2021*). W przebiegu choroby uwzględniono polską praktykę kliniczną (monitorowanie, diagnostyka, schematy leczenia, koszty z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne).

Cenę akalabrutynibu (lek Calquence®) wyznaczono w oparciu o informacje otrzymane od Wnioskodawcy. Przyjęto cenę zbytu netto opakowania jednostkowego leku Calquence®, 60 kapsułek a 100 mg równą [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet zawiera również deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Analiza wrażliwości zawiera dodatkowo warianty minimalny oraz maksymalny analizy, w których testowano alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach refundacji.

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

Wszystkie obliczenia przeprowadzono w załączonym do analizy modelu ekonomicznym przygotowanym *de novo* przez autorów raportu w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym prognozowany potencjał liczebność populacji docelowej wynosi

[REDACTED]

[REDACTED]

W warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, na podstawie oszacowań eksperckich, prognozuje się, że rzeczywista liczba pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wyniesie [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji leku Calquence®.

Liczebność podgrupy pacjentów wcześniej nieleczonych oszacowano na [REDACTED], natomiast liczebność grupy pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią CLL odpowiednio na [REDACTED] w obu latach pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wpływ na budżet

Prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej w dwóch kolejnych latach horyzontu czasowego analizy w obecnej sytuacji (scenariusz istniejący) wynoszą odpowiednio [REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją akalabrutynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o odpowiednio [REDACTED] [REDACTED] w pierwszych dwóch latach jego realizacji, do poziomów odpowiednio [REDACTED]

Prognozowana kwota refundacji produktu Calquence®, wynosi odpowiednio – w pierwszych dwóch latach – [REDACTED] w scenariuszu nowym oraz 0 zł w scenariuszu istniejącym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

W wariantcie analizy bez uwzględnienia RSS wydatki na refundację Calquence® wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE] w scenariuszu nowym.

Analiza wrażliwości

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją leku Calquence® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, w pierwszych dwóch latach realizacji wnioskowanego programu wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego:

- W wariantcie minimalnym, o odpowiednio [REDAKTOWANE]
- W wariantcie maksymalnym, o odpowiednio [REDAKTOWANE]

Przeprowadzona deterministyczna analiza wrażliwości wykazała względną stabilność wyników analizy. Koszty inkrementalne płatnika publicznego wahają się od [REDAKTOWANE] zł w pierwszym oraz od [REDAKTOWANE] zł w drugim roku refundacji leku Calquence®.

Model wykazał największą czułość na zmiany wartości parametrów dotyczących kosztów jednostkowych opakowania leku Calquence®, co jest naturalną konsekwencją ich dominującego udziału w całkowitych kosztach inkrementalnych.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pacjentów z CLL spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDAKTOWANE] w pierwszym oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (okres: [REDAKTOWANE]) przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z dodatkowym kosztem leku Calquence® w pierwszej linii leczenia CLL, w której prognozuje się, że będzie on zastępował stosunkowo tanie schematy standardowej immunochemioterapii, takie jak CHB+R (chlorambucyl, rytuksymab), B+R (benadamustyna, rytuksymab) czy FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab).

[REDAKTOWANE]

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, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) stosowanego w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukaemia*), w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia (po stwierdzeniu oporności na leczenie bądź nawrotu choroby).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Calquence® 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 objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence®, kapsułki twarde, blister 60 kapsułek a 100 mg.

Wnioskowana refundacja miałyby się odbywać w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”. Proponowane zapisy programu lekowego przedstawiono w Załączniku 15.4 (str. 76).

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla akalabrutynibu (w rozbiciu na populację pacjentów wcześniej nieleczonych oraz pacjentów z postacią oporną lub nawrotową) 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 leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- Oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Calquence 2021*);

- 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®.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej (np. danych NFZ) lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Ważnym źródłem dla części oszacowań epidemiologicznych oraz dotyczących struktury rynkowej w Polsce były opinie ekspertów, uzyskane w ramach przeprowadzonego **badania ankietowego**.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu związanych w szczególności z oszacowaniem populacji docelowej (szczegóły zawiera Rozdział 10.3, str. 52).

Model obliczeniowy analizy wpływu na budżet przygotowano *de novo* w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel 2019*. 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) nie jest refundowany ze środków publicznych. W scenariuszu istniejącym zakładany brak refundacji akalabrutynibu będzie miał miejsce w obu latach horyzontu czasowego analizy.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Calquence® we wnioskowanym wskazaniu. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja stopniowo będzie zastępować udziały rynkowe komparatora, 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 czego 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. Obejmuje on cały okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Calquence® w rozważanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono [REDAKTED]

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na 28-dniowe cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwala na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (*AE Calquence 2021*), a także odpowiada długości pojedynczego cyklu leczenia z wykorzystaniem akalabrutynibu oraz komparatorów.

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

Produkt leczniczy Calquence® nie jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych (MZ 21/06/2021).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu Calquence® (60 kaps. a 100 mg) w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”, co równoznaczne jest z bezpłatnym wydawaniem tego leku świadczeniobiorcom.

Zakładane jest jednoczesne utworzenie nowej grupy limitowej, w której umieszczony zostałby wyłącznie lek Calquence® - założenie takie jest spójne z praktyką refundacyjną w Polsce, w ramach której substancje czynne refundowane w programach lekowych zwyczajowo umieszczane są w odrębnych grupach. Taka sytuacja ma również miejsce w rozważanym wskazaniu, w którym dostępne leki również umieszczone są w odrębnych grupach: obinotuzumab (grupa 1148.0, *Obinutuzumab*), ibrutynib (1166.0, *Ibrutinib*) czy wenetoklaks (1186.0, *Venetoclax*).

Proponowana w dokumentacji refundacyjnej cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Calquence® wynosi [redacted] za opakowanie Calquence® 60 kapsułek twardych a 100 mg.

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Calquence® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowana cena leku Calquence® 60 kaps. a 100 mg (akalabrutynib).

Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Limit finansowania [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatnie	[redacted]

Instrument dzielenia ryzyka

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

3 Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym na populację docelową składają się trzy podgrupy pacjentów w ramach następujących wskazań:

- Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED],
- Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej [REDACTED]
[REDACTED],
- Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Szczegółowe zapisy proponowanego programu lekowego, w tym kryteria kwalifikacji przedstawiono w Załączniku 15.4 (str. 76). Wnioskowana populacja docelowa zawiera się w definicji wskazania, w którym zarejestrowany jest lek Calquence® na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Calquence®*).

3.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym

Liczebność populacji docelowej oszacowano dwuetapowo. W pierwszym etapie oszacowano liczbę pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do otrzymania leku Calquence® w ramach wskazania leczenia pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL (**1L CLL**), [REDACTED]
[REDACTED]

Następnie zaś oszacowano liczebność podgrupy pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią CLL (**r/r CLL**), w obrębie dwóch wyróżnionych w programie lekowym wskazań.

Na obu etapach pominięto kryteria dotyczące oceny sprawności według skali ECOG/WHO w zakresie 0-2, uznając, że u dominującej większości pacjentów będą one spełnione.

Istotnym elementem analizy, na którym oparto w części oszacowanie liczebności populacji docelowej było przeprowadzone **badanie ankietowe** wśród polskich ekspertów klinicznych. W badaniu metodą kwestionariuszową udział wzięło dwóch ekspertów, których odpowiedzi w zakresie obecnej oraz prognozowanej w momencie refundacji leku Calquence® praktyki klinicznej leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce posłużyły do ustalenia wartości niektórych parametrów wejściowych modelu analizy wpływu na budżet. Opis metodyki oraz wyników badania ankietowego przedstawiono w Załączniku 15.2 (str. 63).

3.1.1 Pacjenci wcześniej nieleczeni

Oszacowanie populacji docelowej w zakresie leczenia pierwszej linii (1L CLL) oparto o prognozę zachorowalności na CLL w Polsce, przygotowaną na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów oraz ich opracowania przedstawionego w publikacji *Didkowska 2016*.

Tabela 3 przedstawia zachorowalność w Polsce na białaczkę limfatyczną (kod ICD-10 C91) raportowaną przez KRN w latach 1999-2018 (udostępniane poprzez portal internetowy *onkologia.org.pl*) oraz dane dotyczące węższego rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej (tj. kodu ICD-10 C91.1) z lat 1999-2013, przedstawione w ramach raportu dotyczącego CLL w Polsce (*Didkowska 2016*).

Tabela 3. Zachorowalność na białaczkę limfatyczną (C91) oraz przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce (dane KRN, *Didkowska 2016*).

Rok	Zachorowalność (C91.1)	Zachorowalność (C91)
1999	782	1 197
2000	936	1 237
2001	916	1 132
2002	981	1 131
2003	1 055	1 283
2004	1 142	1 427
2005	1 126	1 445
2006	1 172	1 415
2007	1 211	1 381
2008	1 336	1 531
2009	1 469	1 628
2010	1 272	1 614

Rok	Zachorowalność (C91.1)	Zachorowalność (C91)
2011	1 234	1 555
2012	1 257	1 658
2013	1 749	2 234
2014	b.d.	1 989
2015	b.d.	1 883
2016	b.d.	1 754
2017	b.d.	1 801
2018	b.d.	1 953

b.d. – brak danych

Na podstawie danych z ostatnich pięciu sezonów, dla których dostępne były informacje dotyczące rozpoznania kodu C91.1 (tj. okresu 2009-2013) ustalono, że średnio **80,5%** rozpoznai w ramach kodu ICD-10 C91 stanowią rozpoznania CLL.

Kolejnym krokiem było przeprowadzenie ekstrapolacji zachorowań na białaczkę limfatyczną (kod C91) na okres horyzontu czasowego analizy (██████████). W tym celu do danych KRN dopasowano model liniowy oraz wykładniczy, w poniższej tabeli przedstawiono statystyki dopasowanych modeli.

Tabela 4. Statystyki modeli prognostycznych dopasowanych do danych KRN (C91).

Model	Roczny wzrost zachorowań	Przedział ufności ¹⁾	Dopasowanie modelu
Wykładniczy	3,03%	2,40%- 3,66%	$r^2 = 0,827$
Linowy	45,9 przypadków	35,0- 56,9 przypadków	$r^2 = 0,790$

1) Przy przyjęciu 95% prognozy ufności.

Na podstawie wartości statystyki dopasowania r^2 oraz wizualnej inspekcji wykresów modeli do analizy podstawowej zdecydowano wybrać się **model wykładniczy**, zgodnie z którym roczny wzrost liczby rozpoznai białaczki limfatycznej w Polsce wynosi **3,03%**. Na podstawie raportów GUS dotyczących struktury liczebności populacji ogólnej w Polsce z ostatnich 5 lat (dotyczących lat 2016-2020, *GUS 2021*) ustalono, że w grupie wiekowej osób w wieku 65 lat i powyżej odnotowuje się podobny roczny wzrost liczebności w wysokości 3,29% rok do roku. Jest to grupa szczególnie narażona na choroby nowotworowe, w tym również na CLL, w której odnotowuje się większość zachorowań (przykładowo w badaniu *ELEVATE-TN* będącym jednym z głównych źródeł danych klinicznych dla niniejszego raportu, mediana wieku pacjenta w momencie włączenia do badania wyniosła 70 lat, Sharman 2020). Odnotowanie podobnego tempa wzrostu zachorowań na CLL oraz tempa wzrostu liczebności populacji osób w wieku 65+, oznacza,

że wyznaczony wzrost zachorowalności wynika głównie z ogólnego trendu wzrostu populacji osób narażonych na zachorowanie, a nie jest konsekwencją np. poprawy jakości diagnostyki nowotworowej w Polsce. Jest to o tyle niepokojące, że Polska posiada jeden z niższych na tle Europy standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności na białaczkę (ICD-10: C91-C95) w wysokości 7,0/100 tys. mieszkańców, podczas gdy średnia europejska wynosi 7,6/100 tys. mieszkańców, a w krajach o wysokiej jakości diagnostyki wskaźnik ten jest jeszcze wyższy – Belgia 11,9/100 tys. mieszkańców, Francja - 8,9/100 tys., czy też Wielka Brytania – 8,7/100 tys. (*GLOBOCAN 2021*). Porównując naiwnie wysokości standaryzowanych współczynników zachorowalności dla Polski oraz średniej europejskiej, można dokonać obserwacji, że w Polsce nie diagnozuje się około 7,9% przypadków zachorowań na białaczkę.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną na podstawie wybranego trendu liczbę nowych rozpoznań białaczki limfatycznej oraz wynikającą z nich liczbę zachorowań na CLL (przy założeniu, że stanowią one 80,5% przypadków zachorowań na białaczkę limfatyczne w Polsce) w okresie 2019-2023.

Tabela 5. Prognoza liczby rozpoznań przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce w latach 2021-2023.

Rok	Prognoza zachorowalności (C91.1)	Prognoza zachorowalności (C91)
2019	1 690	2 100
2020	1 741	2 163
2021	1 794	2 229
2022	1 848	2 296
2023	1 905	2 366

Prognozowana w pierwszych dwóch latach refundacji leku Calquence® liczba nowych zachorowań na CLL wynosi kolejno **1 848 (2022 rok)** oraz **1 905 (2023 rok)**.

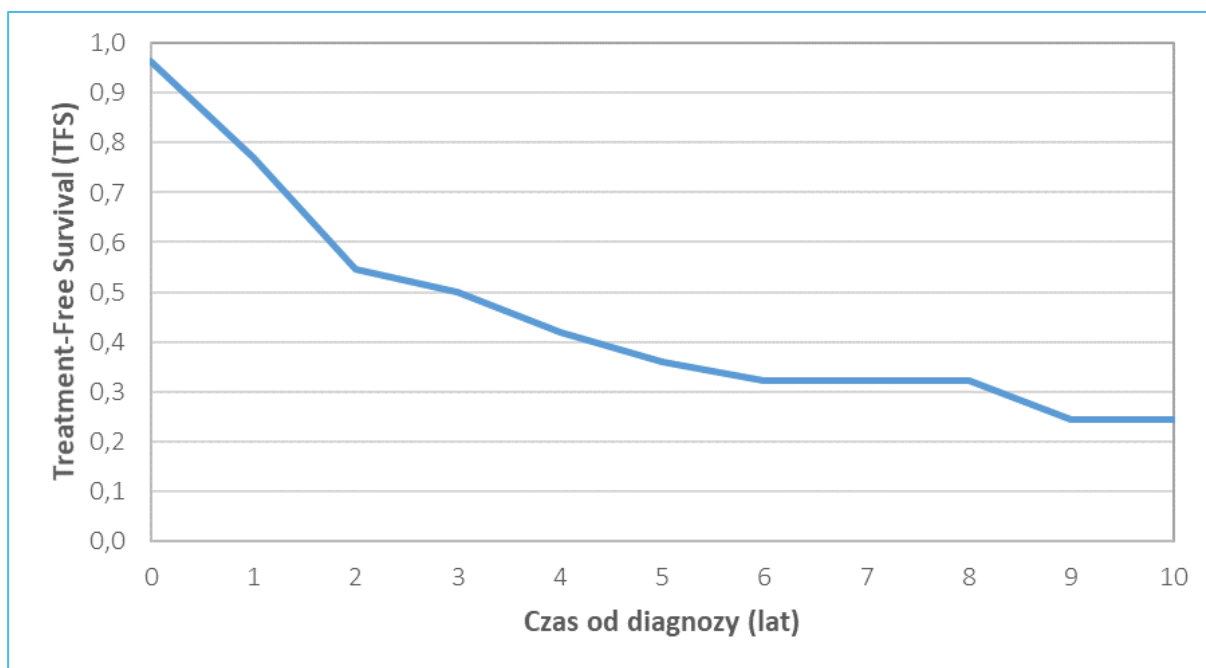
Postawienie diagnozy CLL nie oznacza jednoczesnego rozpoczęcia leczenia pierwszej linii, większość pacjentów rozpoznawana jest we wczesnym stadium, w którym dominującą praktyką kliniczną jest strategia polegająca na obserwacji objawów choroby u pacjenta, bez rozpoczynania aktywnego leczenia do momentu ich nasilenia (z ang. *Watch and Wait*) (*APD Calquence 2021*). Również w ramach proponowanego programu lekowego (zob. Załącznik 15.4, str. 76), w ramach kryteriów włączenia do programu znalazł się zapis precyzujący, że u chorego musi zaistnieć obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia według kryteriów iwCLL (*Internation Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*).

Na potrzeby oszacowania populacji docelowej czas do rozpoczęcia leczenia (TFS, z ang. *Treatment-Free Survival*) określono przy pomocy krzywej przeżycia. Do jej wyznaczenia wykorzystano

informacje przedstawione w publikacji *Balikas 2014*, w której badano zależność występowania mutacji genetycznych na długość okresu od momentu diagnozy CLL do rozpoczęcia leczenia. W ramach opisywanego wielośrodkowego badania korydynowanego przez *European Research Initiative on CLL* występowanie mutacji oceniono łącznie u 3 490 pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową. Ocenę występowania mutacji genu *TP53* przeprowadzono u 2309 pacjentów, spośród których u 240 pacjentów (10,4%) stwierdzono występowanie mutacji.

Na podstawie wartości krzywej czasu do rozpoczęcia leczenia, zczytanych z wykresu przedstawionego w materiałach suplementarnych do publikacji *Balikas 2014* wyznaczono odsetki kohorty pacjentów z CLL z mTP53 rozpoczynających leczenie w kolejnych 10 latach od momentu diagnozy.

Wykres 1. Krzywa czasu wolnego od leczenia (*Balikas 2014*).



Na podstawie powyższej krzywej czasu do rozpoczęcia leczenia wyznaczono odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych 10 latach od momentu diagnozy, które wraz z liczbą pacjentów z rozpoznaniem CLL w okresie 10 lat poprzedzających latach horyzontu czasowego analizy posłużyły do oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie. Otrzymana w ten sposób liczba pacjentów rozpoczynających leczenie 1L CLL wynosi kolejno **1 318 pacjentów** w 2022 roku oraz **1 355 pacjentów** w 2023 roku.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 6. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 7. [Redacted]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 8. Prognoza liczebności populacji docelowej [REDACTED]

Prognoza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie	[REDACTED]	1 318	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Potencjał populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzonym oszacowaniem w pierwszym roku refundacji Calquence® liczebność populacji docelowej w ramach wskazania leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych wynosi [REDACTED], natomiast w drugim roku refundacji [REDACTED].

3.1.2 Pacjenci z postacią oporną bądź nawrotową CLL

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 9. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

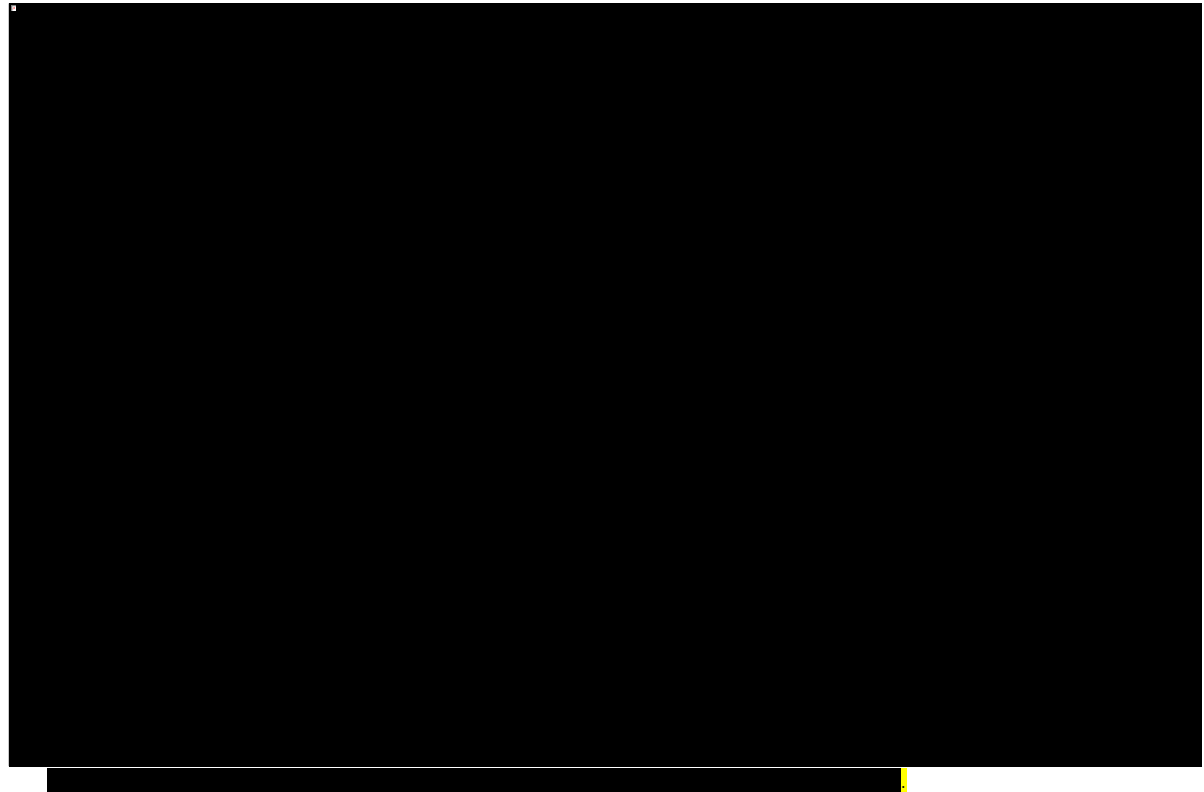
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 2. [Redacted]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 10. [Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.1.3 Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 11. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

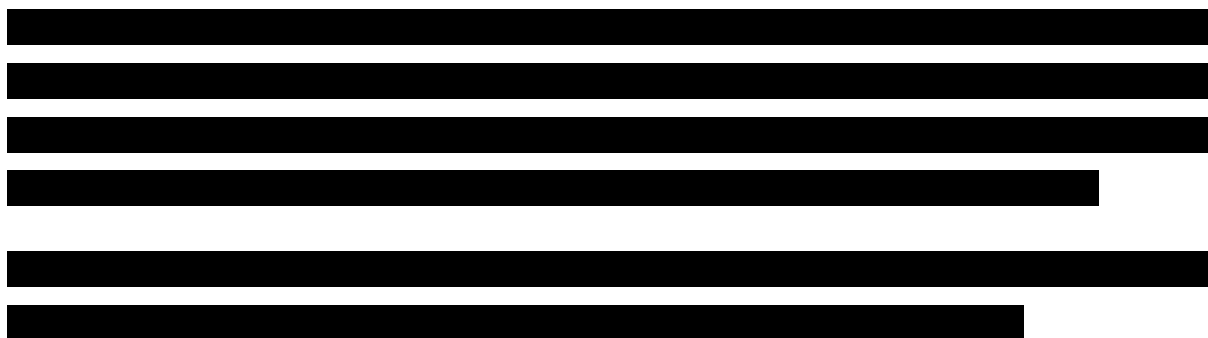
[redacted]

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

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

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

Zgodnie z przedstawionym w poprzednim rozdziale oszacowaniem, rocznie wśród pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową kryteria do rozpoczęcia leczenia spełnia około 1 318 nowych pacjentów ([redacted] r.) i 1 355 nowych pacjentów ([redacted] r.).

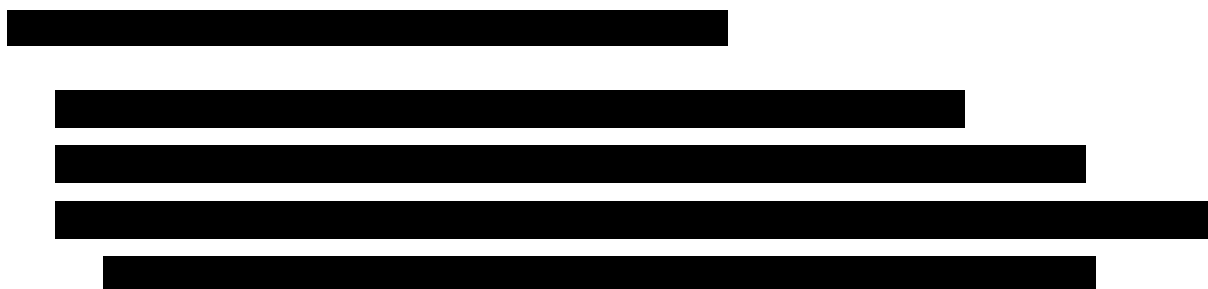


3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Lek Calquence® nie jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego (MZ 21/06/2021). Ze względu na brak systemowej refundacji oraz wysoki koszt terapii dla świadczeniobiorców można przyjąć, że produkt leczniczy Calquence® nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych leczonych z jego wykorzystaniem jest równa **zero**).

4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w populacji docelowej przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku Calquence® i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek Calquence® otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną).



Oszacowania [redacted] oparto w całości o wyniki przeprowadzonego **badania ankietowego** (zob. Załącznik 15.2, str. 63).

4.1 Scenariusz istniejący

W ramach rozważanej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym w leczeniu pierwszej linii stosowane są schematy immunochemioterapii: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), B+R (bendamustyna, rytuksymab), CHB+OBI (obinutuzumab, chlorambucyl) oraz CHB+R (rytuksymab, chlorambucyl). W ramach przeprowadzonego badania ankietowego, ekspertów klinicznych zapytano o rozpowszechnienie stosowania powyższych czterech schematów w leczeniu pacjentów z CLL [REDACTED]

Wynikający z oszacowań ekspertów podział rynku 1L CLL w scenariuszu istniejącym przedstawia kolejna tabela.

Tabela 12. Struktura rynku leczenia 1L CLL w ramach populacji docelowej w latach [REDACTED] (scenariusz istniejący).

Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział rynkowy		
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
B+R	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+R	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	100,0%	100,0%
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie		
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
B+R	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+R	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

Strukturę rynku leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w postaci odpornej bądź nawrotowej w scenariuszu istniejącym również oszacowano na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów.

Strukturę rynku leczenia r/r CLL w scenariuszu istniejącym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Struktura rynku leczenia r/r CLL w ramach populacji docelowej w latach [REDACTED] (scenariusz istniejący).

Wskazanie	Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział rynkowy			
[REDACTED]	IBR	[REDACTED]	[REDACTED]
	WEN+R	[REDACTED]	[REDACTED]
	łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	IBR	[REDACTED]	[REDACTED]
	łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie			
[REDACTED]	IBR	[REDACTED]	[REDACTED]
	WEN+R	[REDACTED]	[REDACTED]
	łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	IBR	[REDACTED]	[REDACTED]
	łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2 Scenariusz nowy

Udziały rynkowe wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach refundacji, które przejmie ona od stosowanych obecnie interwencji oparto ponownie o wyniki badania ankietowego. Przyjęto, że oszacowany przez ekspertów udział docelowy zostanie osiągnięty w drugim roku refundacji, natomiast w pierwszym roku udział rynkowy akalabrutynibu będzie równy [REDACTED] udziału docelowego w danym wskazaniu.

Wynikający z oszacowań ekspertów podział rynku 1L CLL w scenariuszu nowym przedstawia kolejna tabela.

Tabela 14. Struktura rynku leczenia 1L CLL w ramach populacji docelowej w latach [REDACTED] (scenariusz nowy).

Interwencja	[REDACTED]	[REDACTED]
Udział rynkowy		
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
B+R	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+R	[REDACTED]	[REDACTED]
Akalabrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	100,0%	100,0%
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie		
FCR	[REDACTED]	[REDACTED]
B+R	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
CHB+R	[REDACTED]	[REDACTED]
Akalabrutynib	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównując strukturę rynkową w scenariuszu istniejącym (zob. Tabela 12, str. 31) oraz nowym, prognozuje się, że akalabrutynib przejmie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

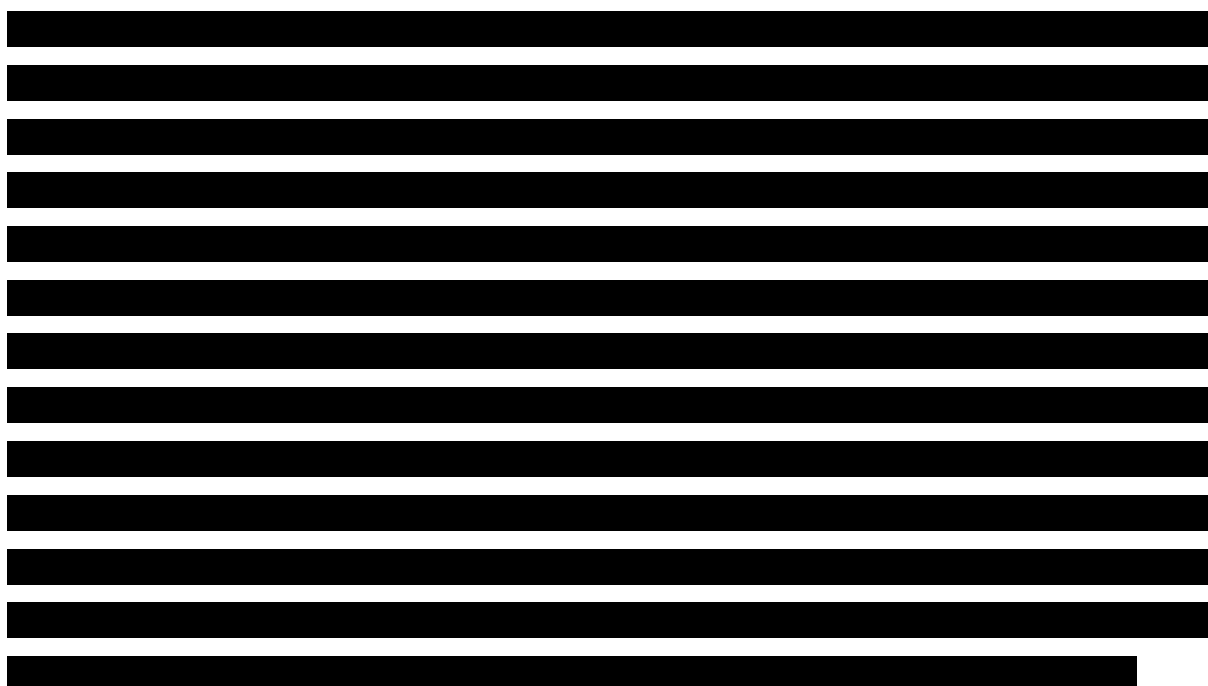
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Przyjętą w wariantcie podstawowym strukturę rynku leczenia r/r CLL w scenariuszu nowym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Struktura rynku leczenia r/r CLL w ramach populacji docelowej w latach [redacted] (scenariusz nowy).

Wskazanie	Interwencja	[redacted]	[redacted]
Udział rynkowy			
[redacted]	IBR	[redacted]	[redacted]
	WEN+R	[redacted]	[redacted]
	Akalabrutynib	[redacted]	[redacted]
	łącznie	[redacted]	[redacted]
[redacted]	IBR	[redacted]	[redacted]
	Akalabrutynib	[redacted]	[redacted]
	łącznie	[redacted]	[redacted]

Wskazanie	Interwencja	■	■
Liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie			
■	IBR	■	■
	WEN+R	■	■
	Akalabrutynib	■	■
	łącznie	■	■
■	IBR	■	■
	Akalabrutynib	■	■
	łącznie	■	■

Ponownie zestawiając ze sobą oszacowania rynkowe dla r/r CLL w scenariuszu istniejącym (zob. Tabela 13, str. 32) i nowym należy uznać, że oczekiwania ekspertów wskazują na ■

łącznie prognozuje się, że ■ rozpocznie leczenie akalabrutynibem w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku refundacji, z czego odpowiednio ■ pacjentów w ramach leczenia 1L CLL, natomiast ■ w ramach leczenia r/r CLL.

5 Założenia wariantów skrajnych

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

Udziały akalabrutynibu w scenariuszu nowym w ramach wariantu podstawowego omówiono w Rozdziale 4.2 (str. 32). Poniższa tabela podsumowuje natomiast zmiany w założeniach, na podstawie których przygotowano wariant minimalny oraz maksymalny analizy wpływu na budżet.

Tabela 16. Założenia wariantów skrajnych analizy wpływu na budżet.

Założenie	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 2019* 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 28-dniowym cyklu leczenie rozpoczyna pewna grupa pacjentów, proporcjonalnie do całkowitej prognozowanej w danym roku liczby pacjentów. Przepływ populacji w czasie w horyzoncie 2 lat analizy modelowano na podstawie krzywych czasu do progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), przyjmując przy tym zgodne z praktyką kliczną oraz zapisami programów lekowych założenie, że leczenie jest przerywane w momencie progresji choroby pacjenta.

Liczba pacjentów leczonych w danym cyklu modelu jest zatem wypadkową liczby pacjentów włączanych do leczenia w poprzednich cyklach oraz odsetków pacjentów kontynuujących leczenie, wyznaczonych na podstawie krzywych PFS. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio związane z aktualną linią leczenia, czego naturalną konsekwencją jest przerywanie śledzenia pacjenta w modelu w momencie progresji i tym samym dyskontynuacji leczenia.

W ramach analizy wpływu na budżet nie zdecydowano się śledzić przeżycia pacjenta po progresji, gdyż wiązałoby się to z istotnymi problemami interpretacyjnymi w zakresie oszacowania całkowitych wydatków płatnika ponoszonych na oba wskazania, w których wnioskuje się o refundację leku Calquence®. Pacjenci ██████████ progresujący do stadium oporno-nawrotowego z pierwszej linii leczenia,

w momencie rozpoczęcia drugiej linii byłoby częściowo uwzględniani podwójnie w modelu wpływu na budżet, poprzez niezależne modelowanie kosztów ich leczenia jako z jednej strony koszt leczenia po progresji w ramach populacji 1L CLL, a z drugiej strony koszt leczenia wynikający z leczenia pacjentów z r/r CLL w ramach odrębnego oszacowania. Nie uwzględnienie kosztów leczenia po progresji zapewnia zatem, że żaden rodzaj kosztów w analizie wpływu na budżet nie jest duplikowany i przedstawione oszacowania dotyczą prognozy faktycznych wydatków płatnika w momencie refundacji leku Calquence® w uwzględnionych kategoriach kosztowych.

6.1 Modelowanie czasu do progresji

Do modelowania czasu do progresji choroby (PFS) wykorzystano krzywe parametryczne wykorzystane również w analizie przeżycia w przeprowadzonej równoległe analizie ekonomicznej (zob. *AE Calquence 2021*) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych na bazie wyników badania *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*), natomiast w populacji pacjentów z postacią oporną lub nawrotową - krzywą parametryczną dopasowaną do danych pierwotnych z ramienia akalabrutynibu badania *ASCEND* (*Ghia 2020*) w postaci estymatora Kaplana-Meiera. Ze względu na przyjętą w analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet równoważną efektywność kliniczną akalabrutynibu, ibrutynibu oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w ramach populacji r/r CLL, krzywą PFS wyznaczoną w oparciu o dane dla akalabrutynibu wykorzystano również do oszacowań dla pozostałych dwóch interwencji.

Pełen opis analizy przeżycia w 1L CLL, w tym wyznaczenia krzywych PFS przedstawiono w dokumencie *AE Calquence 2021*. [REDACTED]

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w populacji r/r CLL nie dokonywano oceny przeżycia pacjentów, analizując wyłącznie cykliczne koszty ponoszone przez płatnika (*AE Calquence 2021*). Z tego powodu na potrzeby analizy wpływu na budżet przeprowadzono dodatkową analizę przeżycia w populacji r/r CLL. Do danych z poziomu pacjenta badania *ASCEND* z ramienia akalabrutynibu w postaci estymatora Kaplana-Meiera dopasowano standardowo wykorzystywane w analizach HTA modele parametryczne: Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza, wykładniczy oraz uogólniony gamma. Najlepszym dopasowaniem na podstawie wartości statystycznych kryteriów dopasowania (bayesowskiego oraz Akaike) wykazały się modele Weibulla, log-logistyczny oraz log-normalny (zob. Tabela

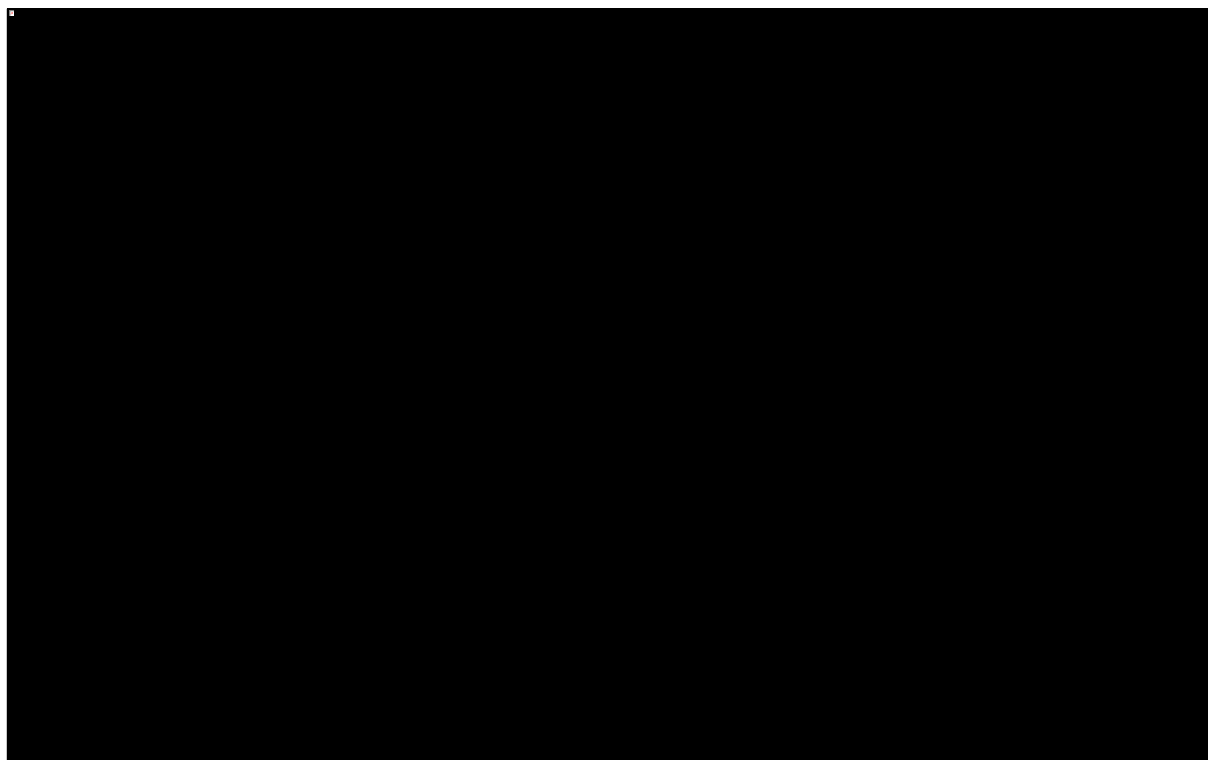
17). Do dalszej analizy na podstawie rekomendacji autorów modelu globalnego oraz wizualnej analizy przebiegu krzywej zdecydowano się wybrać **model log-normalny**, na podstawie którego modelowano czas przeżycia do progresji w ramach leczenia odpornej bądź nawrotowej CLL.

Tabela 17. Wartości kryteriów dopasowania modelu do danych pierwotnych dotyczących PFS z ramienia akalabrutynibu badania ASCEND.

Model parametryczny	Wartość kryterium AIC	Wartość kryterium BIC
Weibulla	287,40	293,49
Log-logistyczny	287,50	293,59
Log-normalny	287,96	294,05
Gompertza	288,41	294,50
Uogólniony gamma	289,37	298,50
Wykładniczy	293,14	296,18

Na poniższym wykresie przedstawiono dopasowany model oraz dane pierwotne w postaci estymatora Kaplana-Meiera. Jak można zaobserwować model wykazuje doskonałe dopasowanie do danych z okresu obserwacji w badaniu, a także zdaje się zachowywać dynamikę tempa progresji w okresie ekstrapolacji wyników poza okres obserwacji w badaniu.

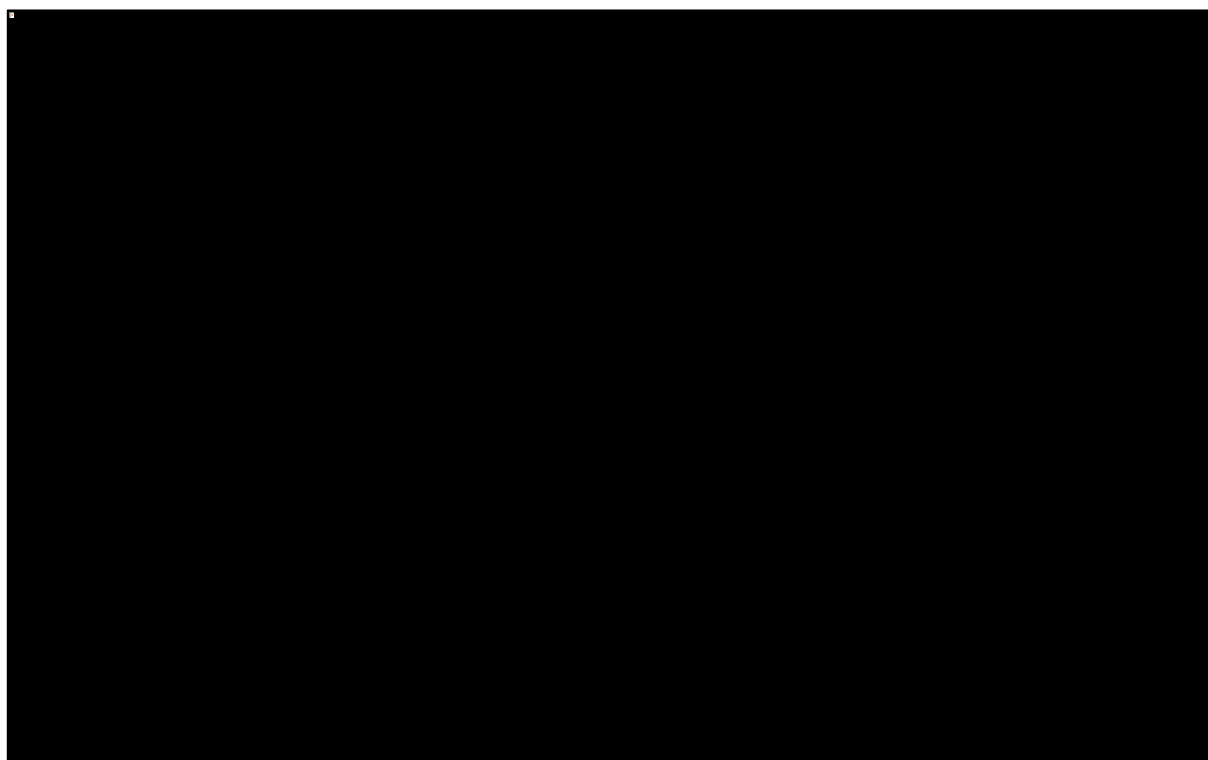
Wykres 3. Dopasowanie modelu log-normalnego do danych z badania ASCEND.



Jak wcześniej wspomniano, w ramach modelowania PFS w r/r CLL krzywą wyznaczoną dla akalabrutynibu wykorzystywano również w przypadku ibrutynibu oraz wenetoklaksu i rytuksymabu, unikając tym samym różnicowania efektywności klinicznej, co byłoby niezgodne z przyjętymi wcześniej założeniami dotyczącymi równoważności tych interwencji.

Na kolejnym wykresie przedstawiono zbiorczo wszystkie krzywe PFS wykorzystane w analizie wpływu na budżet, opis krzywych wykorzystanych w 1L CLL przedstawiono w ramach dokumentu *AE Calquence 2021*.

Wykres 4. Krzywe czasu do progresji choroby wykorzystane w analizie wpływu na budżet.



7 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej (*AE Calquence 2021*). Wyznaczone na podstawie przyjętych w niej założeń koszty w przeliczeniu na kolejne 28-dniowe cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (**model w for-**

mie przepływu populacji). W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, kosztów nie poddano dyskontowaniu, gdyż zgodnie z zaleceniami AOTMiT analiza wpływu na budżet ma przedstawiać wyłącznie prognozę przepływów pieniężnych w założonym horyzoncie czasowym (AOTMiT 2016).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych (zachowując spójność z kosztami uwzględnionymi zarówno w ramach analizy kosztów użyteczności w 1L CLL oraz analizy minimalizacji-kosztów przeprowadzonej w ramach wskazania r/r CLL):

- Koszty lekowe,
- Koszty administracji leczenia,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty diagnostyki migotania przedsionków¹⁾.

¹⁾ Wyłącznie dla akalabrutynibu i ibrutynibu w r/r CLL, na podstawie wyników badania ELEVATE-RR.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego. Ze względu na modelowanie wyłącznie etapu leczenia pacjenta do momentu progresji, w ramach analizy nie uwzględniono kategorii kosztowych typu opieka końca życia czy też kosztów kolejnej linii leczenia, które to generowane są w okresie po progresji pacjenta.

Ze względu na równoważność przeprowadzonej analizy kosztów, pełny opis oszacowania zużycia oraz kosztów jednostkowych w analizowanych kategoriach kosztowych przedstawiono w dokumencie *AE Calquence 2021*.

W modelu analizy wpływu na budżet przygotowanym w skoroszycie programu Microsoft Excel 2019 stanowiącym załącznik do wniosku refundacyjnego dla leku Calquence®, w arkuszu „Analiza kosztów” przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów w kolejnych cyklach od momentu rozpoczęcia terapii.

8 Podsumowanie danych wejściowych modelu

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

Tabela 18. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry epidemiologiczne oraz dotyczące struktury rynkowej		
Liczebność populacji docelowej [REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	Oszacowanie własne na bazie danych KRN, NFZ oraz opinii ekspertów (zob. Rozdział 3.1, str. 16)
Liczebność populacji docelowej [REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	Oszacowanie własne na bazie danych KRN, NFZ oraz opinii ekspertów (zob. Rozdział 3.1, str. 16)
Struktura rynku leczenia 1L CLL (scenariusz istniejący)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 12, str. 31)	Oszacowanie eksperckie (zob. Rozdział 4.1, str. 31)
Struktura rynku leczenia r/r CLL (scenariusz istniejący)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 13, str. 32)	Oszacowanie eksperckie (zob. Rozdział 4.1, str. 31)
Struktura rynku leczenia 1L CLL (scenariusz nowy)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 14, str. 33)	Oszacowanie eksperckie (zob. Rozdział 4.2, str. 32)
Struktura rynku leczenia r/r CLL (scenariusz nowy)	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 15, str. 34)	Oszacowanie eksperckie (zob. Rozdział 4.2, str. 32)
Parametry dotyczące analizy przeżycia pacjentów		
Czas przeżycia do progresji choroby w ramach 1L CLL	Modele parametryczne dopasowane do danych pierwotnych z badania <i>ELEVATE-TN</i> oraz skorygowane o wyniki porównania pośredniego	Pełny opis analizy przeżycia w ramach 1L CLL przedstawiono w dokumencie <i>AE Calquence 2021</i>
Czas przeżycia do progresji choroby w ramach r/r CLL	Model parametryczny (log-normalny) dopasowanych do danych pierwotnych z badania <i>ASCEND</i>	Model log-normalny wykazał się najlepszym dopasowaniem. Na podstawie wyników <i>AKL Calquence 2021</i> dotyczących równoważnej efektywności klinicznej porównywanych interwencji, zdecydowano się wykorzystać krzywą dla akalabrutynibu również dla komparatorów (ibrutinibu, wenetoklaks + rytuksymab)
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodne z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono modelu ekonomicznym)	<i>AE Calquence 2021</i>
Inne parametry		
Data rozpoczęcia refundacji leku Calquence® w pierwszej linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego	[REDAKTOWANO]	Założenie własne
Długość horyzontu czasowego	[REDAKTOWANO]	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej)
Długość cyklu modelu	28 dni	Założenie własne

9 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 oraz metodyki modelu (w tym analizy przeżycia oraz kosztów) analogicznej do przedstawionej w ramach scenariusza aktualnego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej oszacowanej na 2020 rok, równej [REDACTED] pacjentów (zob. Tabela 19).

Tabela 19. Liczebność populacji docelowej w 2020 roku.

Podgrupa pacjentów	Pacjenci poddani diagnostyce genetycznej / Potencjał liczebności populacji ¹⁾
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
r/r CLL – pacjenci ze zdiagnozowaną del17p i/lub mTP53	[REDACTED]
łącznie	[REDACTED]

1) Przy założeniu, że 100% pacjentów poddanych zostałyby diagnostyce genetycznej w momencie rozpoznania.

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

W oszacowaniu nie uwzględniono pacjentów wchodzących w skład populacji zastanej, a jedynie pacjentów nowo zdiagnozowanych w 2020 roku.

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

Kategoria	Koszt- ogółem	Koszt- 1L CLL	Koszt- r/r CLL
Koszty lekowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty administracji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki i monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Całkowite wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej w 2020 roku oszacowano na kwotę około [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z brakiem refundacji leku Calquence® w sytuacji obecnej w rozważanym wskazaniu, wydatki na akalabrutynib wynoszą **0 zł**.

10 Wyniki analizy wpływu na budżet

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki w wariancie podstawowym analizy, wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), a także wyniki przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości. Dla czytelności prezentacji, wydzielono podrozdziały, w których odrębnie przedstawiono wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia w analizie.

10.1 Wariant podstawowy

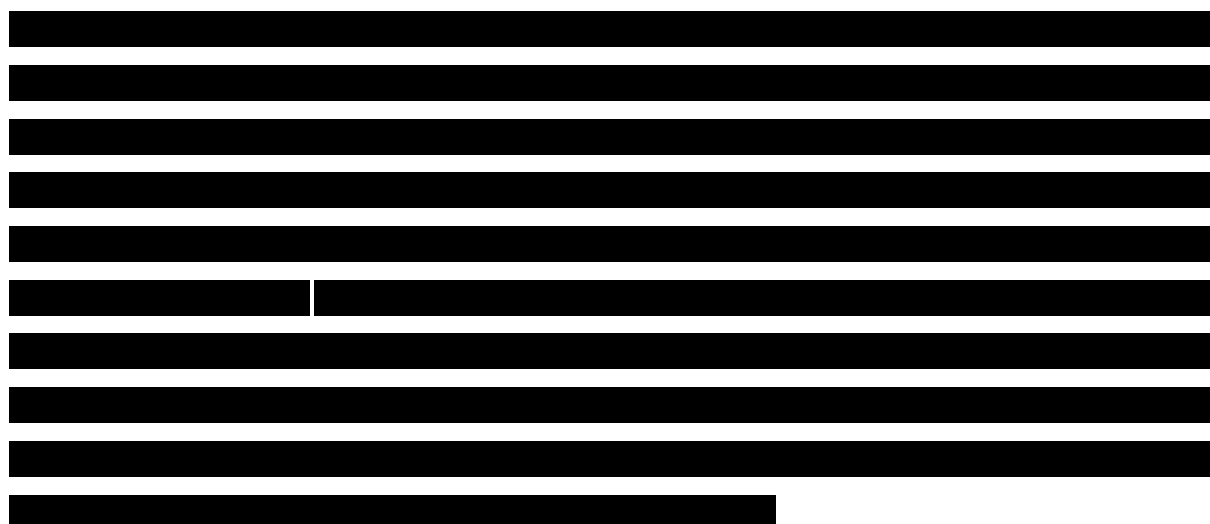
10.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 21 przedstawia wyniki analizy podstawowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (wariant z RSS).

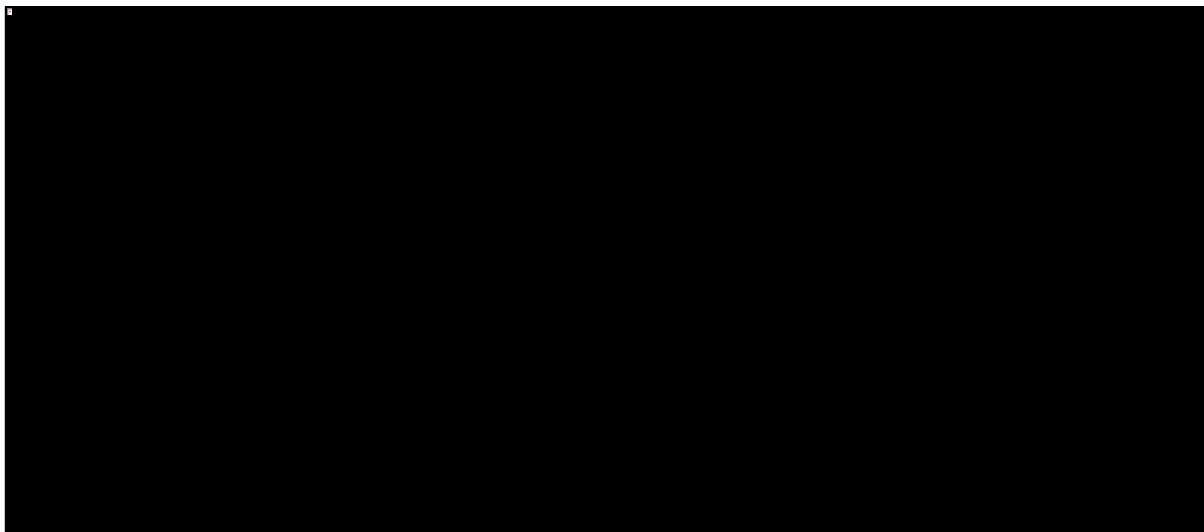
Scenariusz	Populacja docelowa		1L CLL		r/r CLL	
Nowy						
Istniejący						
Inkrementalne koszty						
Refundacja akalabrutynibu						

Wydatki inkrementalne płatnika **wzrosną** w kolejnych latach analizy o [redacted] oraz [redacted]



Wykres 5 graficznie przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w kolejnych dwóch latach.

Wykres 5. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant z RSS).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

Tabela 22. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe (wariant z RSS).

Kategoria kosztów	[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Inkrementalne	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Inkrementalne
Koszty lekowe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym akalabrutynib	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty administracji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty diag. i monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Całkowite koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Zdecydowaną większość kosztów w obu scenariuszach stanowią koszty lekowe, które są również głównym źródłem kosztów inkrementalnych pomiędzy scenariuszem nowym a istniejącym. Całkowity koszt refundacji leku Calquence® w pierwszych dwóch latach oszacowano na [REDAKTOWANE].

10.1.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 23 przedstawia teoretyczne wyniki analizy podstawowej w wariantcie bez uwzględnienia zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

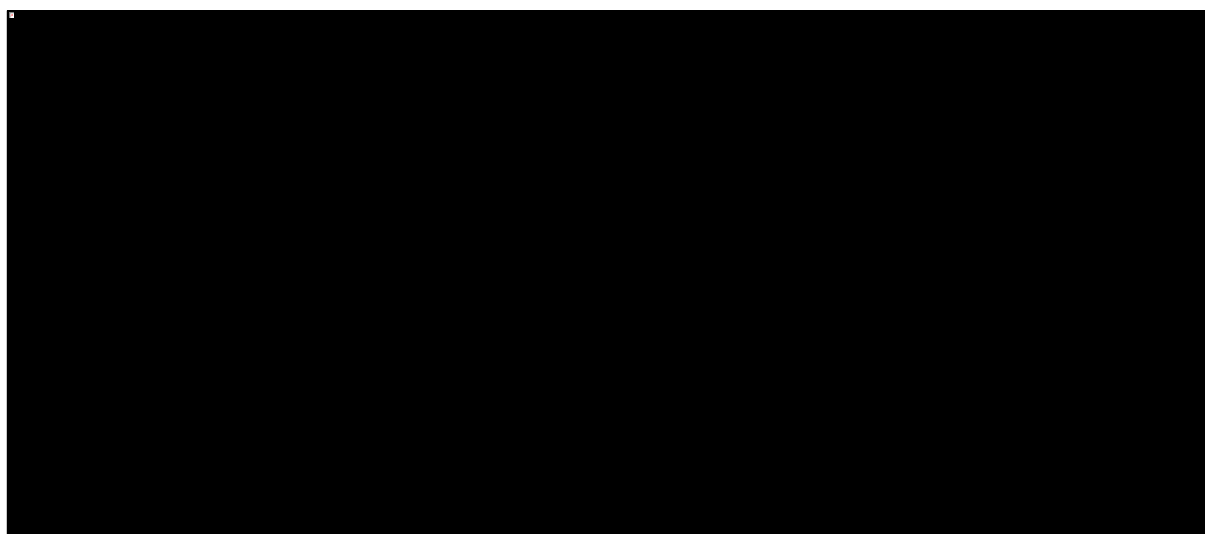
Tabela 23. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (wariant bez RSS).

Scenariusz	Populacja docelowa		1L CLL		r/r CLL	
Nowy						
Istniejący						
Inkrementalne koszty						
Refundacja akalabrutynibu						

Teoretyczne wydatki inkrementalne płatnika w scenariuszu bez uwzględnienia RSS wzrastają do poziomu [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku refundacji (w wariantcie z RSS wynosiły one odpowiednio [REDACTED]). Porównując wariant z RSS oraz bez RSS należy uznać, że zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka pozwala znacząco ograniczyć wpływ refundacji leku Calquence® na budżet NFZ.

Wykres 6 graficznie przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie bez RSS w kolejnych dwóch latach.

Wykres 6. Zestawienie kosztów w populacji docelowej (wariant bez RSS).



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki w podziale na poszczególne kategorie kosztowe uwzględnione w analizie.

Tabela 24. Wyniki analizy w podziale na poszczególne kategorie kosztowe (wariant bez RSS).

Kategoria kosztów	[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]		
	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Inkrementalne	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Inkrementalne
Koszty lekowe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym akalabrutynib	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty administracji	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty diag. i monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Całkowite koszty	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

10.1.2 Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące zapotrzebowania na opakowania leku Calquence® w kolejnych dwóch latach analizy, a także liczbę osób rozpoczynających leczenie akalabrutynibem w danym roku oraz średnią liczbę pełnych rocznych pacjento-terapii (13 cykli leczenia) zrealizowanych w danym roku.

Tabela 25. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®.

Rok	Łącznie	1L CLL	r/r CLL
Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie akalabrutynibem			
████████	██	██	██
████████	██	██	██
Liczba pełnych rocznych pacjento-terapii zrealizowanych z wykorzystaniem leku Calquence®			
████████	██	██	██
████████	██	██	██
Liczba zrefundowanych opakowań leku Calquence®			
████████	███	███	███
████████	███	███	███

10.2 Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

W ramach wariantów skrajnych analizy manipulowano założeniami dotyczącymi udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach jej refundacji. Szczegółowo założenia wariantów skrajnych omówiono w Rozdziale 5 (str. 35).

10.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.

Scenariusz	Populacja docelowa		1L CLL		r/r CLL	
	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Nowy	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Istniejący	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Inkrementalne koszty	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Refundacja akalabrutynibu	████████	████████	████████	████████	████████	████████

W ramach wariantu minimalnego koszty całkowite w scenariuszu nowym ulegają niewielkiemu spadkowi względem wariantu podstawowego o ██████████
██████████
██████████
██████████
██████████ oszacowania względem wariantu podstawowego.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja akalabrutynibu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wydatki inkrementalne w wariantcie maksymalnym są wyższe od wyznaczonych w analizie podstawowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.

Scenariusz	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja akalabrutynibu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS, zaobserwowano około [REDACTED] [REDACTED] w drugim roku scenariusza minimalnego względem analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.

Scenariusz	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne koszty	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja akalabrutynibu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Podobnie jak ma to miejsce w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia RSS [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w obu latach horyzontu czasowego względem oszacowań analizy podstawowej.

10.3 Analiza wrażliwości

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze przedstawia Tabela 30. W ramach testowanych parametrów oraz założeń uwzględniono kluczowe parametry dotyczące oszacowania populacji, analizy kosztów oraz założenia dotyczące udziałów docelowych wnioskowanej interwencji. Elementem analizy wrażliwości była również analiza wariantów skrajnych (zob. Rozdział 5, str. 35).

Tabela 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Lp.	Nazwa scenariusza	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Wartość testowana w ramach analizy wrażliwości	Źródło / komentarz
1	Liniowy wzrost zachorowań na CLL	Wykładniczy (3,0% rocznie)	Liniowy (37 przypadków rocznie)	Alternatywny model parametryczny
2	Zmiana źródła TFS	[REDACTED]	[REDACTED]	Alternatywne źródło odnalezione w ramach przeglądu literatury
3	Niższa cena leku Calquence®	[REDACTED]	[REDACTED]	Zmiana ceny leku o 10%
4	Wyższa cena leku Calquence®	[REDACTED]	[REDACTED]	Zmiana ceny leku o 10%
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	Spadek udziałów docelowych leku Calquence®	[REDACTED]	[REDACTED]	Minimalne wartości podane przez ekspertów w ramach badania ankietowego
7	Wzrost udziałów docelowych leku Calquence®	[REDACTED]	[REDACTED]	Maksymalne wartości podane przez ekspertów w ramach badania ankietowego
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Średnie udziały rynkowe podane przez ekspertów w badaniu ankietowym

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia.

10.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Calquence®.

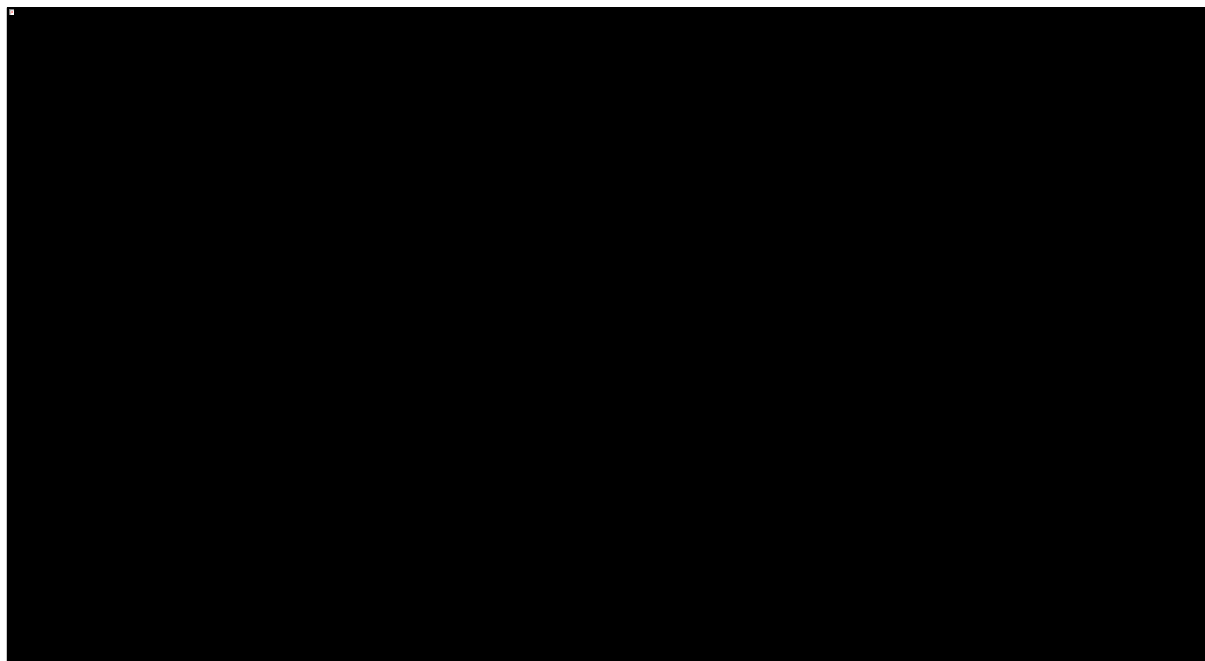
Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Liniowy wzrost zachorowań na CLL	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Zmiana źródła TFS	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Niższa cena leku Calquence®	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Wyższa cena leku Calquence®	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
████████████████████	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Spadek udziałów docelowych leku Calquence®	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Wzrost udziałów docelowych leku Calquence®	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████
██████████	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████

W ramach analizy wrażliwości odnotowano inkrementalne koszty w wysokości ██████████ ██████████ w drugim roku refundacji leku Calquence®. Największy wpływ spośród analizowanych parametrów na wyniki analizy miała zmiana ceny wnioskowanej interwencji o +/- 10% w stosunku do zaproponowanej przez Wnioskodawcę ceny efektywnej w ramach RSS, a także – w pierwszym roku analizy, ██████████.

Na poniższym wykresie w sposób wizualny przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 7. Wykres tornado wyników analizy w wariantach wrażliwości.



10.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 32 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w przypadku nieuwzględniania proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku Calquence®.

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Liniowy wzrost zachorowań na CLL	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Zmiana źródła TFS	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Niższa cena leku Calquence®	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Wyższa cena leku Calquence®	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
██████████	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████
Spadek udziałów docelowych leku Calquence®	Scenariusz aktualny	████████	████████
	Scenariusz nowy	████████	████████
	w tym lek Calquence®	████████	████████
	Inkrementalne	████████	████████

Wariant	Kategoria kosztów	I rok	II rok
Wzrost udziałów docelowych leku Calquence®	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████
██████████	Scenariusz aktualny	██████████	██████████
	Scenariusz nowy	██████████	██████████
	w tym lek Calquence®	██████████	██████████
	Inkrementalne	██████████	██████████

W ramach analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS odnotowano inkrementalne koszty w wysokości od ██████████ w drugim roku refundacji leku Calquence®. Ponownie, jak w wariantcie z RSS największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana ceny wnioskowanej interwencji o +/- 10% w stosunku do wartości przyjętej w analizie podstawowej, a także – w pierwszym roku analizy ██████████.

11 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania akalabrutynibu (Calquence®) w ramach proponowanego programu lekowego leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi potrzebą przeszkolenia personelu medycznego – obecnie w ramach programów lekowych refundowany jest lek Imbruvica (ibrutinib), o podobnym mechanizmie działania oraz zbliżonym zakresie wskazań refundacyjnych (MZ 21/06/2021). Lekarze, pielęgniarki oraz inne osoby prowadzące opiekę nad pacjentami z nowotworami krwi mają zatem doświadczenie ze stosowaniem technologii medycznej, którą można uznać za porównywalną z wnioskowaną interwencją.

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

W pozostałych aspektach (np. monitorowania leczenia) wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie programu (zob. Załącznik 15.4, str. 76), w ramach którego uwzględniono badania rutynowo wykonywane u pacjentów z CLL.

Refundacja leku Calquence® nie powinna istotnie zwiększyć liczby innych świadczeń zdrowotnych wykorzystywanych przez pojedynczego pacjenta w ramach rozważanej terapii, szczególnie w zakresie leczenia opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, gdyż zakres badań diagnostycznych i zalecanych w ramach monitorowania leczenia w proponowanym programie lekowym (Załącznik 15.4, str. 76) jest zbliżony do zakresów przedstawionych w opisach obecnie istniejących programów dedykowanych leczeniu CLL (B.79, B.92 oraz B.103, MZ 21/06/2021). Z drugiej strony przedłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego wykazane względem obecnie refundowanych w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (AKL Calquence 2021) opcji terapeutycznych doprowadzi do zmniejszenia obciążenia systemu ochrony zdrowia w zakresie leczenia choroby zaawansowanej, a także opieki końca życia. Dzięki udowodnionemu w badaniu klinicznym *ELEVATE-RR* pozytywnym wpływie akalabrutynibu na redukcję częstości występowania migotania przedsionków względem obecnie stosowanego ibrutynibu (*Hillmen 2021*) można również spodziewać się, że refundacja leku Calquence® wpłynie na redukcję obciążenia systemu ochrony zdrowia w obszarze długotrwałej opieki kardiologicznej nad pacjentami z przewlekłą białaczką limfocytową.

Analizując wpływ refundacji leku Calquence® na system ochrony zdrowia w Polsce można zatem z pewną ostrożnością stwierdzić, że będzie on pozytywny, gdyż refundacja akalabrutynibu nie będzie wiązać się ze znaczącym wzrostem zasobów przypadających na pojedynczą pacjentoterapię [REDACTED] a dzięki przedłużeniu czasu do progresji i śmierci pacjenta obniży ona ilość świadczeń stosowanych w ramach opieki paliatywnej. Będzie ona miała również pozytywny wpływ na liczbę świadczeń rozliczanych w ramach długoterminowej opieki kardiologicznej, ze względu na udowodnioną w badaniu klinicznym redukcję częstości występowania migotania przedsionków, [REDACTED]

12 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 33).

Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Calquence®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	
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

Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględnienia indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

13 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego efektu jaki miałyby refundacja leku Calquence® (akalabrutynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący czas trwania pierwszej decyzji refundacyjnej. Prognozę wydatków płatnika na terapię przewlekłej białaczki limfocytowej przeprowadzono w dwóch odrębnych scenariuszach, jednym stanowiącym przedłużenie obecnego stanu refundacyjnego oraz drugim zakładającym refundację akalabrutynibu ze środków płatnika publicznego w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów na białaczkę limfocytową (ICD: C91) w 2018 roku w Polsce zachorowało 1 953 pacjentów (*KRN 2021*). Na podstawie publikacji *Didkowska 2016* oszacowano, że około 80,5%, czyli **1 572 przypadków** dotyczy przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1). Na podstawie danych KRN oszacowano również tempo wzrostu zachorowań, które wynosi w przybliżeniu **3,03% rocznie**. Liczebność populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy, tj. [REDACTED] oszacowano na podstawie dwuetapowego oszacowania, w którym w pierwszej części oszacowano liczebność populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z grupy wysokiego ryzyka genetycznego, którzy spełnią kryteria kwalifikacji do rozpoczęcia leczenia w danym roku, natomiast w drugim etapie oszacowano liczebność populacji w ramach wskazań dotyczących leczenia postaci odpornej lub nawrotowej. Oszacowanie w tym wskazaniu oparto o dane refundacyjne NFZ dotyczące programów lekowych B.92 i B.103, w ramach których refundowane są stosowane obecnie technologie opcjonalne dla akalabrutynibu, tj. monoterapia iburutynibem oraz terapia skojarzona wenetoklaksem i rytuksymabem oraz prognozy własne, przygotowanie na podstawie opinii ekspertów udzielonej w ramach przeprowadzonego badania ankietowego (zob. Załącznik 15.4, str. 76). Na podstawie obu oszacowań prognozuje się, że w pierwszym roku analizy ([REDACTED] r.) całkowita populacja pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego będzie liczyć około [REDACTED] (maksymalny potencjał populacyjny), z czego liczebność podgrupy pacjentów wcześniej nieleczonych oszacowano na [REDACTED], natomiast pozostałych [REDACTED] przypadków będzie na dwa wskazania wyróżnione w proponowanym programie lekowym w zakresie leczenia odpornej bądź nawrotowej postaci CLL.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że nawet po uwzględnieniu zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka nastąpi wzrost wydatków płatnika, [REDACTED]

[REDACTED] względem sytuacji przedstawionej w scenariuszu istniejącym.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilości zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na oszacowaniach przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej (*AE Calquence 2021*), co zapewnia spójność pomiędzy przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz ekonomicznej obliczeniami. W ramach analizy kosztów uwzględniono wyłącznie kategorie kosztowe bezpośrednio związane z leczeniem w okresie do progresji choroby, co jest spójne z kryteriami zakończenia leczenia w ramach proponowanego programu lekowego, a także zakresem kosztów uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji-kosztów we wskazaniu r/r CLL.

Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące prognozowanej struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym. Oparte są one na opinii ekspertów klinicznych, udzielonej w ramach przeprowadzonego na potrzeby raportu HTA badania ankietowego przeprowadzonego metodą kwestionariuszową (zob. Załącznik 15.4, str. 76). Niemniej przyjęte założenia należy uznać za stosunkowo niepewne – rzeczywista struktura rynkowa w latach horyzontu czasowego może diametralnie różnić się od prognozowanej, choćby ze względu na ewentualne zmiany w zakresie refundacji komparatorów (np. poszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu) czy też zaburzenia wywołane epidemią COVID-19 w zakresie trendów diagnostyki i leczenia onkologicznego w Polsce. W ramach oszacowań w wariantach skrajnych analizy, które oparto właśnie o zakładane tempo penetracji rynkowej oraz udziały docelowe leku Calquence® w ramach leczenia pacjentów z CLL, wykazano, że zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka pozwala na względne ustabilizowanie dodatkowych wydatków płatnika na poziomach zbliżonych do oszacowania w wariantcie podstawowym, niezależnie od rzeczywistego udziału rynkowego, jaki przejmie akalabrutynib w momencie jego refundacji.

14 Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence® (akalabrutynib) spowoduje wzrost wydatków płatnika o około [REDACTED] przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższymi kosztami lekowymi terapii akalabrutynibem względem komparatorów w ramach pierwszej linii leczenia CLL. Należy przy tym zwrócić uwagę, że wyższy koszt terapii lekiem Calquence® w ramach tego wskazania jest uzasadniony z jego wyższą efektywnością kliniczną w stosunku do obecnie stosowanych strategii leczenia CLL (AKL Calquence 2021). W ramach wskazania leczenia odpornej bądź nawrotowej postaci choroby odnotowano około [REDACTED] w drugim roku refundacji Calquence®.

W kontekście liczebności populacji docelowej pacjentów, którzy mogliby być objęci leczeniem wnioskowaną technologią oraz aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na jej leczenie oszacowany wzrost wydatków należy uznać za umiarkowany – wynosi on kolejno [REDACTED] w pierwszym i [REDACTED] w drugim roku, w stosunku do scenariusza istniejącego.

Dodatkowo jak wykazano w ramach oszacowań w wariantach skrajnych zaproponowany przez Wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka [REDACTED] zapewnia względną stabilność oszacowanych wydatków płatnika, niezależnie od spełnienia się przygotowanych prognoz dotyczących tempa penetracji rynkowej oraz udziałów docelowych akalabrutynibu.

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, [REDACTED]

Dzięki wysokiej efektywności klinicznej akalabrutynibu wykazanej w ramach badań *ELEVATE-TN* (Sharma 2020), *ASCEND* (Ghia 2020) oraz *ELEVATE-RR* (Hillmen 2021), w pewnym stopniu pozwoli ona również zaspokoić istniejące potrzeby zdrowotne w rozważanej populacji chorych, gdyż jak wykazano w ramach modelowania przebiegu życia chorego (*AE Calquence* 2021) przedłużając średni czas przeżycia [REDACTED]

[REDACTED] przy czym szacuje się, że średnio aż 9 lat pacjenci spędzą w stanie przed progresją, o mniejszym nasileniu objawów choroby i tym samym wyższej jakości życia. Refundacja akalabrutynibu jest zatem również zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	modelowanie, w tym przygotowanie <i>de novo</i> modelu ekonomicznego oszacowanie liczebności populacji docelowej opis metodyki analizy walidacja modelu przeprowadzenie obliczeń i opis wyników przygotowanie oraz przeprowadzenie analizy wrażliwości opis ograniczeń analizy, dyskusja przygotowanie i opis wyników badania ankietowego
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu

15.2 Opis badania ankietowego

15.2.1 Metodyka badania

Badanie ankietowe zostało przeprowadzone metodą kwestionariuszową – do wybranych ekspertów klinicznych przesłano przygotowany do wypełnienia kwestionariusz w formie dokumentu elektronicznego z prośbą o jego wypełnienie.

W badaniu udział wzięło **dwóch ekspertów klinicznych** – lekarzy specjalizujących się w chorobach hematologicznych. Obaj ankietowani eksperci odesłali wypełnione kwestionariusze z uzupełnionymi odpowiedziami na wszystkie pytania, które zostały wykorzystane do oszacowania części parametrów epidemiologicznych oraz struktury rynkowej na potrzeby analiz ekonomicznej (*AE Calquence 2021*) oraz wpływu na budżet. Badanie przeprowadzono w okresie **maj-czerwiec 2021**.

Szablon kwestionariusza wypełnianego przez ekspertów przedstawiono w Załączniku 15.2.3 (str. 67).

15.2.2 Wyniki badania

Ekspertom zadano **dziewięć pytań** dotyczących epidemiologii oraz obecnego oraz prognozowanego standardu postępowania z pacjentami chorującymi na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce. W poniższej tabeli podsumowano odpowiedzi udzielone przez ekspertów.

Tabela 34. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów na pytania zadane w ramach badania ankietowego.

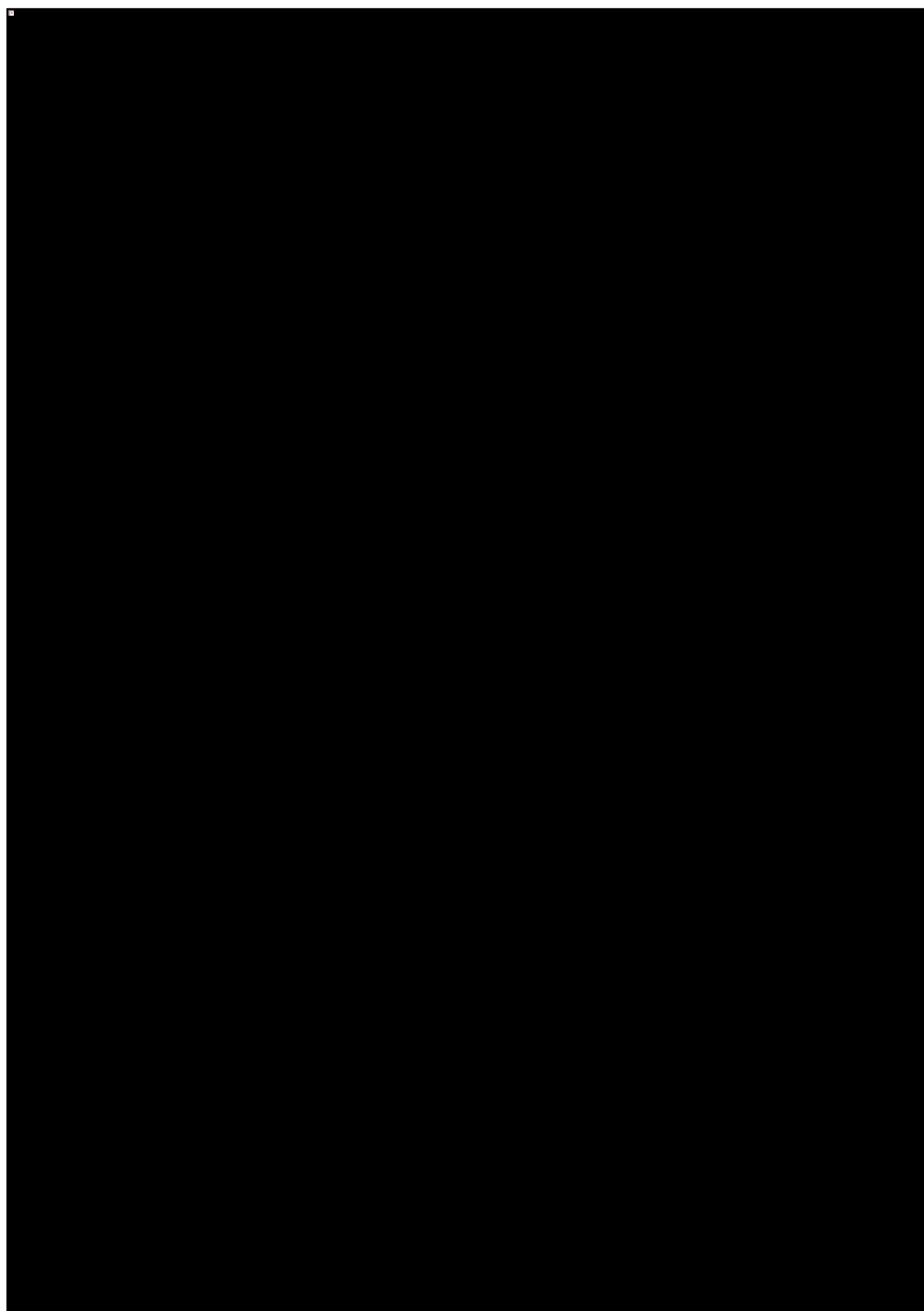
Pytanie	Odpowiedź pierwszego eksperta	Odpowiedź drugiego eksperta	Uwaga/komentarz																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																

Pytanie	Odpowiedź pierwszego eksperta	Odpowiedź drugiego eksperta	Uwaga/komentarz																																				
[Redacted]	<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																				
[Redacted]	<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> <tr><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td><td>[Redacted]</td></tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																																					

Pytanie	Odpowiedź pierwszego eksperta	Odpowiedź drugiego eksperta	Uwaga/komentarz																								
[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																								

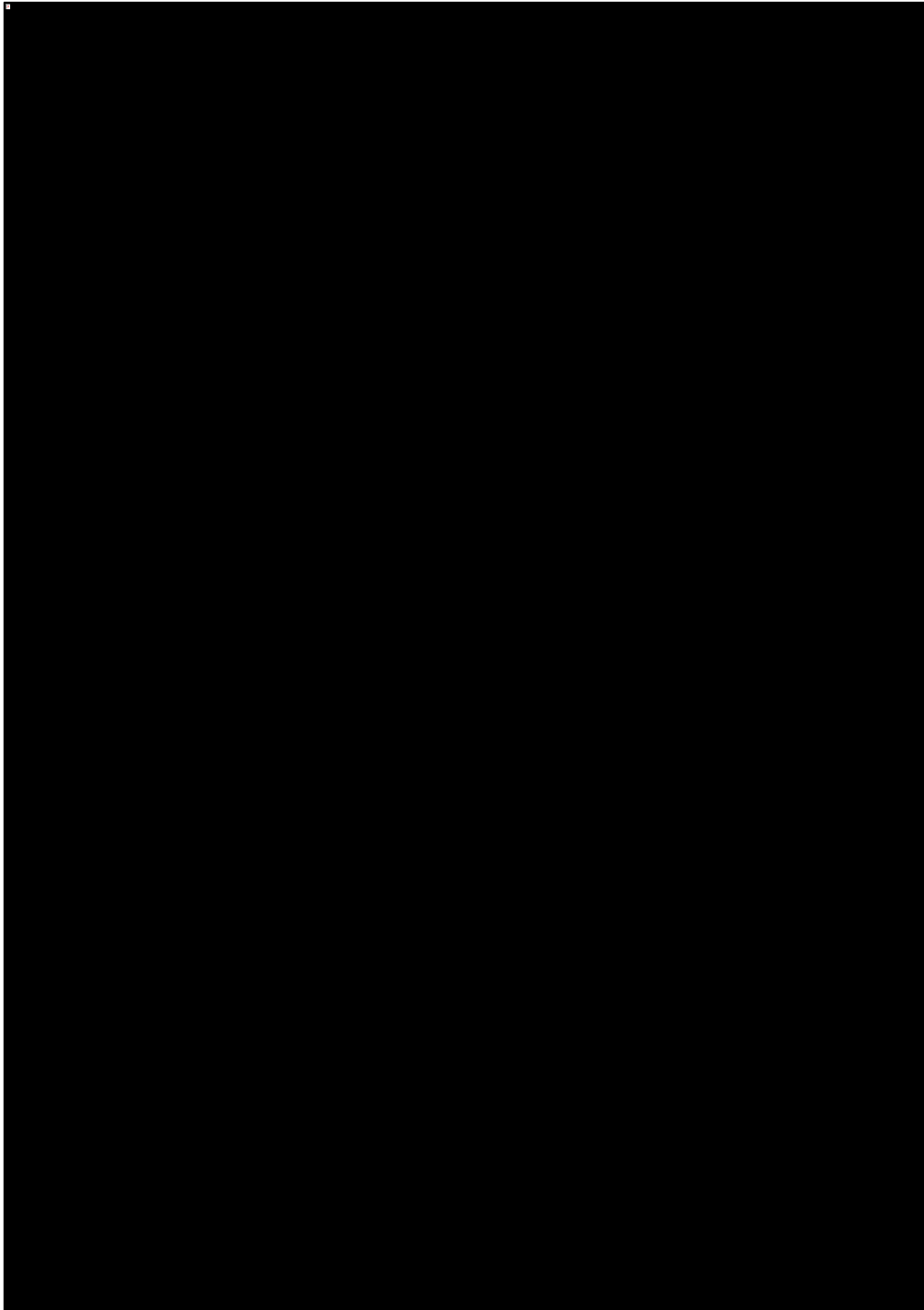
15.2.3 Szablon kwestionariusza

Na kolejnych stronach załączono szablon kwestionariusza wypełnianego przez ekspertów.



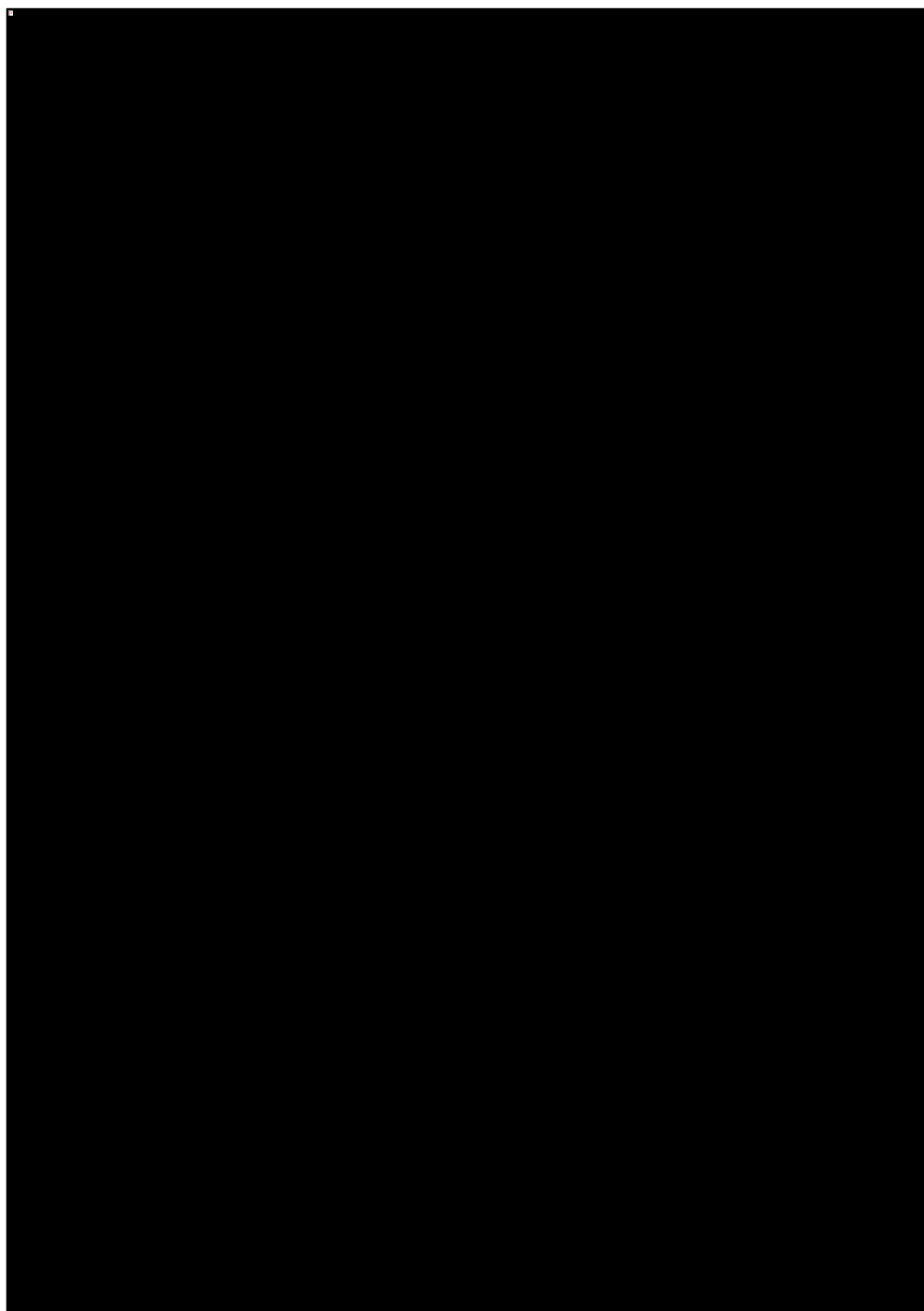
Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową



Calquence®
(akalabrutynib)

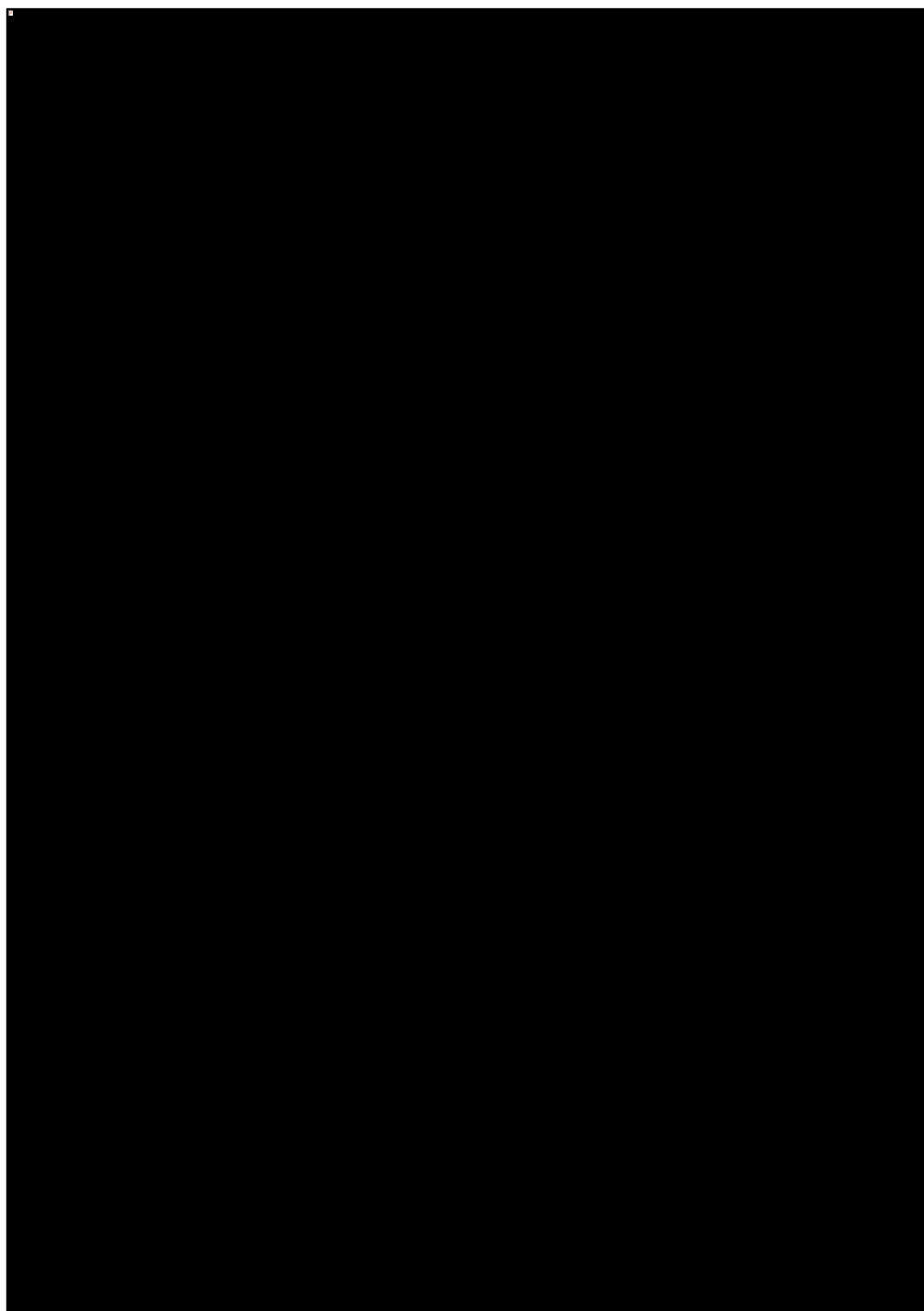
w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową



Calquence®
(akalabrutynib)

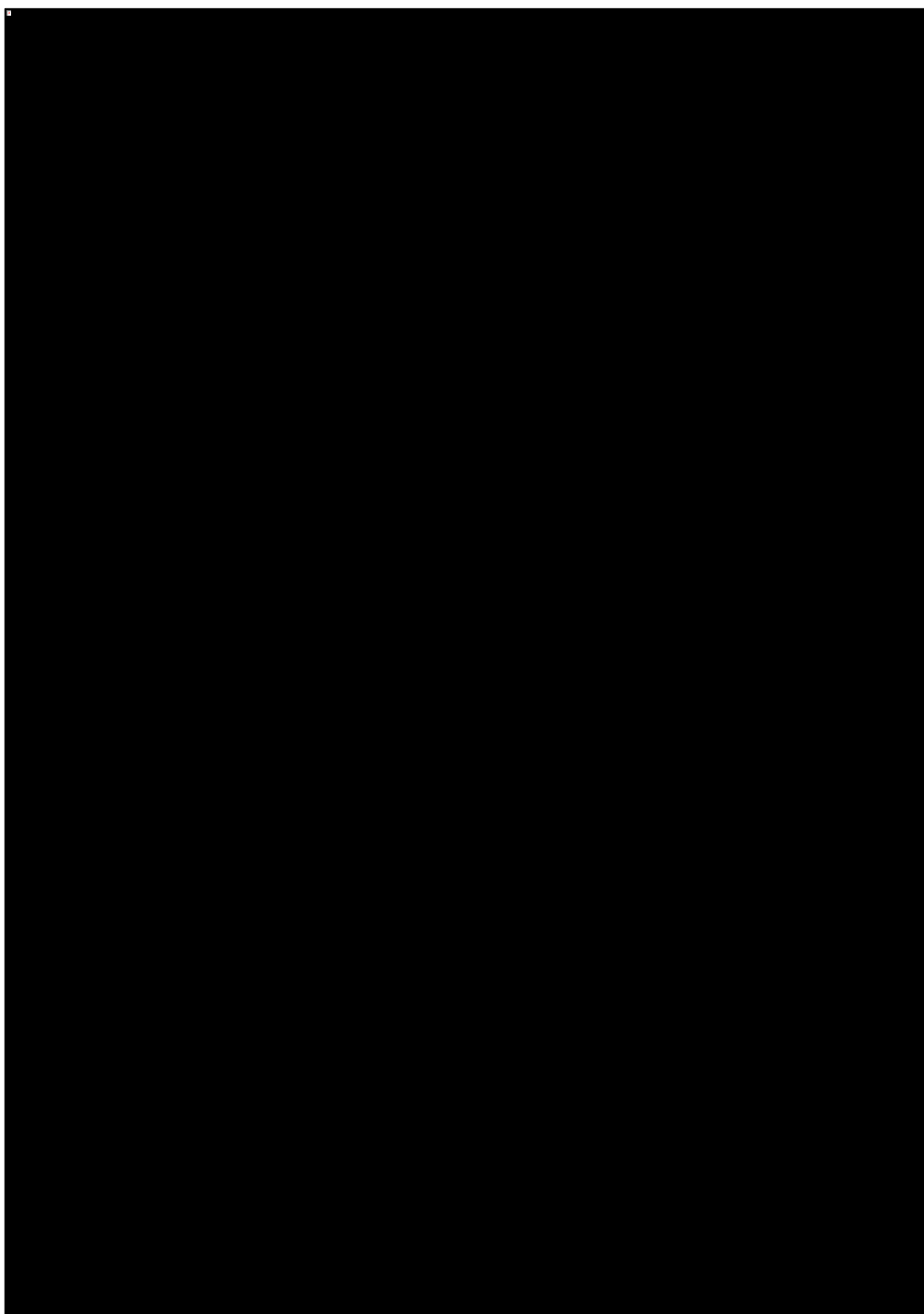
w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową





Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową



Calquence®
(akalabrutynib)

w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

15.3 Dane dotyczące refundacji leków w programach lekowych

Dane przedstawione w poniższej tabeli pochodzą z portalu internetowego statystyki.nfz.pl. Wykorzystano je w analizie do oszacowania liczebności populacji docelowej, a także prognozy struktury rynkowej.

Tabela 35. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych dedykowanych CLL.

Okres	B.79 Obinutuzumab			B.92 Ibrutynib			B.103 Wenetoklaks		
	Dany miesiąc	Narastająco	Nowi	Dany miesiąc	Narastająco	Nowi	Dany miesiąc	Narastająco	Nowi
01.2017	7	7	7						
02.2017	19	19	12						
03.2017	30	32	13						
04.2017	39	40	8						
05.2017	47	52	12						
06.2017	58	68	16						
07.2017	60	79	11						
08.2017	59	90	11						
09.2017	57	99	9						
10.2017	70	121	22						
11.2017	68	132	11						
12.2017	59	144	12						
01.2018	66	160	16	0	0	0			
02.2018	65	174	14	1	1	1			
03.2018	74	192	18	24	25	24			
04.2018	81	211	19	64	68	43			
05.2018	78	224	13	90	99	31			
06.2018	92	247	23	110	125	26			
07.2018	95	273	26	124	148	23			
08.2018	100	294	21	131	166	18			
09.2018	88	306	12	142	185	19			
10.2018	98	327	21	152	201	16			
11.2018	93	341	14	166	226	25			
12.2018	91	361	20	190	254	28			
01.2019	92	379	18	211	286	32	0	0	0
02.2019	96	403	24	235	322	36	0	0	0

Okres	B.79 Obinutuzumab			B.92 Ibrutynib			B.103 Wenetoklaks		
	Dany miesiąc	Narastająco	Nowi	Dany miesiąc	Narastająco	Nowi	Dany miesiąc	Narastająco	Nowi
03.2019	105	427	24	248	350	28	2	2	2
04.2019	113	452	25	265	374	24	12	12	10
05.2019	128	485	33	271	392	18	16	17	5
06.2019	118	501	16	270	413	21	16	18	1
07.2019	121	523	22	302	441	28	19	23	5
08.2019	95	533	10	286	454	13	18	24	1
09.2019	93	546	13	301	472	18	21	30	6
10.2019	115	579	33	327	504	32	29	39	9
11.2019	105	608	29	324	526	22	34	52	13
12.2019	114	641	33	337	550	24	50	71	19

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
<p>3. Kryteria uniemożliwiające udział w programie:</p> <p>[REDACTED]</p>		<p>3. Ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <p>[REDACTED]</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>		<p>4. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>[Redacted]</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTED]	[REDAKTED]	3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
[REDAKTED]		
1. Kryteria kwalifikacji [REDAKTED]	Dawkowanie: [REDAKTED]	1. Badania przy kwalifikacji [REDAKTED]
		Monitorowanie leczenia: [REDAKTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]
[REDAKTED]		[REDAKTED]

2. Określenie czasu leczenia w programie

[REDAKTED]

3. Kryteria wykluczające udział w programie

[REDAKTED]

2. Ocena odpowiedzi na leczenie:

[REDAKTED]

[REDAKTED]

2. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowo przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: Informacje przekazuje się w formie papierowej i/lub w

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

4. Kryteria zakończenia udziału w programie

[REDACTED]

Tabela 25. Prognoza zapotrzebowania na lek Calquence®.	49
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant minimalny.....	49
Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS – wariant maksymalny.	50
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant minimalny.....	50
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet bez uwzględnienia RSS – wariant maksymalny.....	51
Tabela 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.....	52
Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS dla leku Calquence®.....	53
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS dla leku Calquence®.....	55
Tabela 33. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Calquence®.	58
Tabela 34. Odpowiedzi udzielone przez ekspertów na pytania zadane w ramach badania ankietowego.	64
Tabela 35. Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych dedykowanych CLL.....	74
Tabela 36. Proponowany program lekowy.	76

Piśmiennictwo

- AE Calquence 2021** [redacted] Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza Ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2021.
- AKL Calquence 2021** [redacted] Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza kliniczna. Aestimo s.c., Kraków 2021.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- APD Calquence 2021** [redacted] Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c., Kraków 2021.
- Baliakas 2014** Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Rossi D, Minga E, Villamor N, Larrayoz M, Kminkova J, Agathangelidis A, Davis Z, Tausch E, Stalika E, Kantorova B, Mansouri L, Scarfò L, Cortese D, Navrkalova V, Rose-Zerilli MJ, Smedby KE, Juliusson G, Anagnostopoulos A, Makris AM, Navarro A, Delgado J, Oscier D, Belessi C, Stilgenbauer S, Ghia P, Pospisilova S, Gaidano G, Campo E, Strefford JC, Stamatopoulos K, Rosenquist R; European Research Initiative on CLL (ERIC). Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015 Feb;29(2):329-36.
- ChPL Calquence®** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Calquence/>, data ostatniego dostępu: 14.06.2021 r.
- Cohen 2020** Cohen JA, Rossi FM, Zucchetto A, et al. A laboratory-based scoring system predicts early treatment in Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(6):1613-1620.
- Didkowska 2016** Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Marańda E. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. *Hematologia* 2016;7(2):108-116.
- Długosz-Danecka 2018** Długosz-Danecka M, Jurczak W, Łątka-Cabała E, Morawska M, Gawroński K, Wiśniewska A, Dudziński M, Wąsik-Szczepanek E, Chmielowska E, Łabędź A, Wdowiak K, Hus I. Efficacy and safety of the obinutuzumab-chlorambucil combination in the frontline treatment of elderly CLL patients with comorbidities - Polish Adult Leukemia Group (PALG) real-life analysis. *Pol Arch InternMed*. 2018 Aug 31;128(7-8):421-426.
- Ghia 2020** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-2861.
- GLOBOCAN 2021** WHO, International Agency for Research on Cancer. Baza danych GLOBAL CANCER OBSERVATORY - CANCER TODAY. Dostęp online: <https://gco.iarc.fr/>, data dostępu: 14.06.2021.
- GUS 2021** Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2020). Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2020,6,29.html>, data dostępu: 14.06.2021.
- Hillmen 2021** Hillmen P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, Lepretre S, Stilgenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First Results of a Head-to-Head Trial of Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematological Oncology*. 2021;39(S2).

- Hindricks 2021** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
- KRN 2021** Wociechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>, data dostępu: 14.06.2021.
- Le Bris 2016** Le Bris Y, Struski S, Guièze R, Rouvellat C, Prade N, Troussard X, Tournilhac O, Béné MC, Delabesse E, Ysebaert L. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol. 2017 Dec;35(4):664-670.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/06/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.
- MZ 27/02/2018** Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.
- NICE TA429** National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>, data ostatniego dostępu: 14.06.2021.
- 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, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
- UR 5/2021/IV** Uchwała Rady NFZ z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.