

Analiza Ekonomiczna

Calquence[®] (akalabrutynib)

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

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 9 maja 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA EKONOMICZNA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Problem decyzyjny	11
2.1 Populacja	12
2.2 Oceniana interwencja.....	13
2.3 Komparatory.....	13
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
4 Metodyka analizy ekonomicznej	17
4.1 Strategia analityczna.....	17
4.2 Perspektywa analizy.....	19
4.3 Horyzont czasowy	19
4.4 Długość cyklu modelu	20
4.5 Dyskontowanie	20
5 Schemat obliczeń w modelu.....	20
6 Ocena kosztów	20
6.1 Koszty lekowe	21
6.1.1 Koszty lekowe akalabrutynibu.....	21
6.1.2 Koszty lekowe pozostałych interwencji.....	22
6.2 Koszty podania leków	25
6.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania	27
6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	27
7 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	31
7.1 Analiza podstawowa	31
7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	32
8 Walidacja modelu.....	33
8.1 Walidacja wewnętrzna modelu	33

8.2	Walidacja konwergencji.....	33
8.3	Walidacja zewnętrzna.....	33
9	Wyniki analizy podstawowej.....	34
9.1	34
9.2	36
9.3	Wyniki analizy progowej.....	38
10	Wyniki analizy wrażliwości.....	39
11	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.....	41
12	Ograniczenia analizy.....	42
13	Dyskusja.....	44
14	Wnioski końcowe.....	46
15	Załączniki.....	47
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	47
15.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	48
15.2.1	Metodyka.....	48
15.2.1.1	Cel.....	48
15.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	48
15.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	49
15.2.2.1	Źródła danych wtórnych.....	49
15.2.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	50
15.2.3	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	53
15.3	Ceny jednostkowe komparatorów – dane z przetargów.....	57
	Spis Tabel.....	59
	Spis Wykresów.....	60
	Piśmiennictwo.....	61

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKA	Akalabrutynib
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BCR	Receptor limfocytu B
bd.	Brak danych
BEN	Bendamustyna
BSA	Średnia powierzchnia ciała
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa
CMA	Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>).
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
<i>i.v.</i>	podanie dożylne (z ang. <i>intravenous</i>)
IBR	Ibrutynib
iCTH	Immunochemioterapia
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IDELA	Idelalizyb
kaps.	Kapsułki
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OBI	Obinutuzumab
OS	Czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i>)
<i>p.o.</i>	podanie doustne (<i>per os</i>);
PDD	Najczęściej stosowana dobową dawką leku (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)

PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatorów, punktów końcowych (z ang. <i>Population, Intervention, Comparators, Outcomes</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPS	Czas przeżycia po progresji (z ang. <i>Post-Progression Survival</i>)
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i>)
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
R	Rytuksymab
rrCLL	Przewlekła białaczka limfocytowa z nawrotem lub opornością na leczenie (z ang. <i>Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■
VEN+R	Terapia skojarzona wenetoklaksem i rytuksymabem

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej stosowania akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (rrCLL, z ang. *Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia*), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”

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

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili pacjenci z rozpoznaniem opornej na leczenie lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej,

bez delecji w regionie krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) i/lub mutacji genu *TP53* (m*TP53*).

Kryteria dotyczące rozważanej populacji docelowej zawierają się w zakresie wskazań dla akalabrutynibu, w których jest on zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Calquence*). Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*, tj. rozszerzenie wskazań o leczenie pacjentów z rrCLL bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) niezależnie od wcześniejszego stosowania lub przeciwwskazań do podania schematu terapii zawierającego wenetoklaks i przeciwciało anti-CD20.

Ocenianą interwencję (I) stanowi zastosowanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence) w monoterapii.

Jako komparatory (C), czyli technologie opcjonalne dla wnioskowanej interwencji uwzględniono refundowane w rozważanym wskazaniu w ramach programu B.79 schematy: ibrutynib w monoterapii oraz leczenie skojarzone wenetoklaks + rytuksymab.

Ze względu na brak wykazania różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej leku Calquence® uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Calquence® wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel. Najważniejsze założenia analizy są zgodne z wcześniejszą analizą ekonomiczną dla ibrutynibu (produkt leczniczy Imbruvica) w analitycznym wskazaniu, zaakceptowaną przez AOTMiT (AWA Imbruvica 2023).

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na minimalne koszty pacjenta w stosunku do kosztów ponoszonych przez płatnika, w szczególności brak odpłatności pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz leki stosowane w ramach terapii opcjonalnych, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Ze względu na charakter analizy minimalizacji kosztów nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne: nabycia i podania leków, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywanych interwencji.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych, a także odnalezione informacje z przetargów na dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu platformazakupowa.pl.

Cenę akalabrutynibu (lek Calquence) przyjęto zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją ([redacted]).

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania akalabrutynibu we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających akalabrutynib w monoterapii.

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).

Wyniki analizy ekonomicznej (CMA)

W wariantach [redacted]. Koszty całkowite terapii komparatorami oszacowano odpowiednio na 234,5 tys. zł (IBR) oraz 390,9 tys. zł (VEN+R). Koszt leczenia produktem Calquence® jest więc [redacted] w porównaniu do monoterapii ibrutynibem oraz [redacted] w zestawieniu ze schematem VEN+R.

W wariancie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu do monoterapii ibrutynibem oraz [REDACTED] w zestawieniu ze schematem wenetoklaksu i rytuksymabu w leczeniu pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*.

Analiza wrażliwości

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

We wszystkich scenariuszach AW [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza minimalizacji-kosztów wykazała, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (rrCLL, z ang. *Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia*), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”.

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

Zapis proponowanego programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (zob. *APD Calquence 2023*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach ekonomicznej i klinicznej (*AKL Calquence 2023*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Calquence® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowili pacjenci z rozpoznaniem opornej na leczenie lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, bez delecji w regionie krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) i/lub mutacji genu *TP53* (m*TP53*).

W chwili obecnej, zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do MZ 20/04/2023), akalabrutynib w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia (tj. z oporną na leczenie lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową – rrCLL) jest udostępniany:

1. chorym z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*),
2. chorym bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) pod warunkiem spełniania jednego z poniższych kryteriów:
 - a. nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub
 - b. przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub
 - c. toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2023*), proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z rrCLL bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*, niezależnie od wcześniejszego stosowania lub przeciwwskazań do podania schematu terapii zawierającego wenetoklaks. Byłoby to jednoznaczne z rozszerzeniem wskazań o leczenie pacjentów z rrCLL bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) nie spełniających kryteriów przedstawionych w podpunktach 2a-2c.

Wnioskowane kryteria rozszerzenia populacji programu zawierają się w zakresie wskazań dla akalabrutynibu, w których jest on zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Calquence*).

Szczegółową charakterystykę wnioskowanej populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w monoterapii. Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, z ang. *Bruton Tyrosine Kinase*). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyту B i szlaków receptorowych. Sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla procesu adhezji komórkowej (przyłączania się sąsiednich komórek), transportu komórkowego i chemotaksji (przemieszczania się komórek). Akalabrutynib tworzy wiązanie w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do jej nieodwracalnej dezaktywacji, przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania (*ChPL Calquence*).

Lek Calquence® występuje w postaci kapsułek twardych i tabletek powlekanych, zawierających 100 mg akalabrutynibu. W projekcie programu lekowego przyjęto zalecaną dawkę akalabrutynibu opisaną w charakterystyce produktu leczniczego Calquence® (*ChPL Calquence*), która wynosi 100 mg dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin pomiędzy dawkami, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg. Leczenie jest kontynuowane do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną finansowaną ze środków publicznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zaleceniami towarzystw medycznych chorzy z oporną lub nawrotową CLL bez delecji 17p/mutacji *TP53* powinni być leczeni tak jak w ramach II i kolejnych linii z zastosowaniem terapii celowanych,

a zwłaszcza inhibitorów BCR i BCL2 (*PTHIT_PALG-CLL 2021*), tj. akalabrutynibem, zanubrutynibem, ibrutynibem, terapią skojarzoną wenetoklaks + rytuksymab lub idelalizyb + rytuksymab, lub też monoterapią wenetoklaksem (zalecane rzadziej).

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **ibrutynib w monoterapii** oraz leczenie skojarzone **wenetoklaks + rytuksymab** zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz zapisami aktualnego programu lekowego:

- Ibrutynib w monoterapii jest refundowany w leczeniu chorych z rrCLL bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* od 1 stycznia 2021 r. (w ramach programu lekowego „B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, a od 1 stycznia 2023 r. w ramach ujednoczonego programu „B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”). Początkowo ibrutynib stosowano w zawężonej populacji z brakiem odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazaniami medycznymi do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. we wskazaniach, w których obecnie refundowany jest produkt Calquence®), natomiast od 1 stycznia 2023 r. otrzymał on refundację we wskazaniu rozszerzonym (tożsamym do wskazania wnioskowanego obecnie dla leku Calquence®), tj. w leczeniu chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*, niezależnie od stosowania wenetoklaksu (w ramach programu lekowego „B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”).
- Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem jest objęty refundacją w leczeniu chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* od 1 listopada 2019 r. (początkowo w ramach programu lekowego „B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)”, a od stycznia 2023 r. w ramach ujednoczonego programu „B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Calquence® i przyjętych komparatorów (ibrutynibu w monoterapii oraz schematu wenetoklaks + rytuksymab). Uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej, wraz z zestawieniem wyników porównania pośredniego skuteczności akalabrutynibu, ibrutynibu i wenetoklaksu, przedstawiono w Rozdziale 4.1.

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

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

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

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

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

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Calquence®, tabl. powł., 100 mg, 60 szt.	23 000,00 zł	24 840,00 zł	26 082,00 zł	26 082,00 zł	bezpłatny	0 zł

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

Zgodnie z propozycją wnioskodawcy, [REDAKTOWANE]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® [REDAKTOWANE]

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

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

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Substancja czynna	Akalabrutynib
Dawka	100 mg
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	60 tabletek powlekanych a 100 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa ³⁾	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Podstawa limitu	[REDAKTOWANE]
DDD ⁴⁾	200 mg
Liczba PDD w opakowaniu	30
Cena hurtowa / DDD	[REDAKTOWANE]
Wysokość limitu finansowania	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	[REDAKTOWANE]

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	

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

2) wnioskowana urzędowa cena zbytu;

3) urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

4) zgodnie z indeksem WHO ATC/DDD (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01EL02&showdescription=yes);

5) według ceny zbytu netto i DDD.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Calquence 2023*),
- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w porównaniu z przyjętymi komparatorami (*AKL Calquence 2023*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Calquence® wykonano w oparciu o kalkulator obliczeniowy skonstruowany w programie Microsoft Excel. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

We włączonych do analizy klinicznej dwóch analizach MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison*) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia pacjentów z rrCLL dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu terapii akalabrutynibem oraz przyjętymi komparatorami (*MAIC AstraZeneca 2020, MAIC PBAC 2020; zob. AKL Calquence 2023*). Najważniejsze wyniki dla PFS oraz OS podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3. Analizy MAIC – OS i PFS (po dopasowaniu); MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020.

Komparator	PFS		OS	
MAIC AstraZeneca 2020; HR (95% CI), p				
AKA vs IBR				
AKA vs VEN+R				
MAIC PBAC 2020; HR (95% CI), p				
AKA vs IBR	0,72 (0,33; 1,60)	0,42	0,92 (0,38; 2,27)	0,86
AKA vs VEN+R	1,62 (0,79; 3,30)	NS	1,17 (0,49; 2,82)	NS

Ze względu na brak wykazania różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami, za najbardziej odpowiednią techniką analityczną w ocenie ekonomicznej leku Calquence® uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *Cost-Minimization Analysis*). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Calquence®, dla której koszty porównywanych interwencji są równe.

Ze względu na brak badań klinicznych, dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad technologiami opcjonalnymi w rozważanym wskazaniu należy uznać, że zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym, w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach analizy.

4.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika publicznego w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. Z racji minimalnych kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu z kosztami płatnika publicznego, a w szczególności braku współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane interwencje (leczenie w ramach programu lekowego), w ramach analizy ekonomicznej perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego i odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń.

4.3 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (AOTMiT 2016).

W niniejszej ocenie w ramach analizy podstawowej przyjęto **dwuletni horyzont czasowy** (porównano koszty pełnych pierwszych dwóch lat leczenia), zgodnie z zaakceptowaną przez AOTMiT długością horyzontu czasowego dla porównania ibrutynibu z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem, przyjętą w analizie ekonomicznej dla leku Imbruvica w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (AE Imbruvica 2022). Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT i pozwala na oszacowanie cyklicznych, powtarzalnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów (AOTMiT 2016).

W analizie wrażliwości testowano scenariusz uwzględniający przyjęcie rocznego horyzontu czasowego (tj. pierwszego roku leczenia).

4.4 Długość cyklu modelu

Analizę kosztów przeprowadzono w cyklach o długości **4 tygodni** (28 dni). Długość cyklu modelu pokrywa się z długością pojedynczego cyklu leczenia porównywanymi interwencjami.

4.5 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty 2-letni horyzont analizy, w drugim roku analizy uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie, zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*). Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant analizy bez dyskontowania kosztów.

5 Schemat obliczeń w modelu

Na potrzeby analizy przygotowano arkusz kalkulacyjny w programie Microsoft Excel, w którym przeprowadzono obliczenia kosztów leczenia akalabrutynibem oraz przyjętymi komparatorami (ibrutynib w monoterapii oraz leczenie skojarzone wenetoklaks + rytuksymab), w 4-tygodniowych cyklach w przyjętym horyzoncie czasowym.

Podstawą obliczeń było zidentyfikowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego na leczenie odpornej lub nawrotowej CLL z wykorzystaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów. Szczegółowy opis przeprowadzonych kalkulacji znajduje się w dalszej części raportu (zob. Rozdział 6).

6 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach programu lekowego.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zarządzeniach Prezesa NFZ oraz aktualnym rozporządzeniu Ministra Zdrowia (*MZ 20/04/2023*).

W ramach analizy kosztów interwencji oraz komparatorów wykorzystano również dane z przetargów na dostawę produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu *platformazakupowa.pl*,

na podstawie których oszacowano koszty jednostkowe części substancji czynnych. Koszty monitorowania stanu pacjenta w trakcie leczenia, a także średni koszt innych świadczeń związanych z CLL oparto o dane NFZ udostępniane w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl* oraz wyceny świadczeń publikowane w rozporządzeniach Prezesa NFZ.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty lekowe

6.1.1 Koszty lekowe akalabrutynibu

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

Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg doustnie w odstępach co 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg. Przedstawione dawkowanie stosuje się u chorych z CLL bez względu na masę ciała. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Calquence® w monoterapii stosowanie akalabrutynibu zalecane jest do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych (*ChPL Calquence*). Szczegóły dotyczące schematu dawkowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Schemat dawkowania produktu leczniczego Calquence®.

Nazwa produktu	Postać farmaceutyczna	Dawka jednorazowa	Liczba dawek/cykl 28-dn.	Dawka łączna/cykl 28-dn.
Calquence®	tabletki powlekane	100 mg	56	5 600 mg

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

Tabela 5. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®

Kategoria	Cena
Calquence®, 60 tabletek a 100 mg	
Cena zbytu netto	

Kategoria	Cena
Cena hurtowa brutto	[REDACTED]
Limit finansowania	[REDACTED]

W analizie przyjęto [REDACTED]

Kalkulację kosztów jednostkowych akalabrutynibu przeprowadzono oddzielnie dla [REDACTED]

Podsumowując, koszt miligrama substancji akalabrutynibu z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED]

W analizie uwzględniono całkowity koszt pacjenta-terapii akalabrutynibem wedle rekomendowanego planowego dawkowania.

6.1.2 Koszty lekowe pozostałych interwencji

W ramach leczenia populacji pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową, zgodnie z rozważaniami przedstawionymi w rozdziale 2.3., jako komparator uwzględniono:

- Ibrutinib w monoterapii,
- terapię skojarzoną wenetoklaksem i rytuksymabem (VEN+R).

Zalecana dawka ibrutinibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wynosi 420 mg raz na dobę (podanie doustne). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Imbruvica, w monoterapii stosowanie ibrutinibu zalecane jest do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta (*ChPL Imbruvica*).

Według charakterystyki produktu leczniczego Venclxyto, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, z ang. *tumor lysis syndrome*), podawanie wenetoklaksu należy rozpocząć zgodnie z po-

danym schematem miareczkowania dawki. Dawka początkowa w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wynosi 20 mg doustnie raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg (*ChPL Venclxyto*).

Po zakończeniu miareczkowania dawki wenetoklaksu i osiągnięciu dawki dobowej 400 mg należy rozpocząć podawanie rytuksymabu. Rytuksymab podawany jest dożylnie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w pierwszym cyklu oraz 500 mg/m² w cyklach od drugiego do szóstego. Zgodnie z *ChPL Venclxyto*, po osiągnięciu dawki dobowej wenetoklaks należy podawać przez 24 miesiące od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu.

Średnią powierzchnię ciała chorego na CLL, konieczną do obliczenia zużycia rytuksymabu, przyjęto zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów w badaniu *ASCEND* (██████; *CSR ASCEND 2020*).

W poniższej tabeli podsumowano schematy dawkowania przyjętych w analizie komparatorów.

Tabela 6. Schematy dawkowania interwencji uwzględnionych w modelu (IBR, VEN+R).

Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Liczba dawek/cykl 28-dn.	dawka łączna/cykl 28-dn.	
Ibrutinib w monoterapii				
ibrutinib	420 mg	28	11 760 mg	
Leczenie skojarzone wenetoklaks + rytuksymab				
Cykl 1	wenetoklaks (tydzień 1.)	20 mg	7	140 mg
	wenetoklaks (tydzień 2.)	50 mg	7	350 mg
	wenetoklaks (tydzień 3.)	100 mg	7	700 mg
	wenetoklaks (tydzień 4.)	200 mg	7	1 400 mg
	wenetoklaks (cykl 1- łącznie)		28	2 590 mg
Cykl 2	wenetoklaks	400 mg	28	11 200 mg
	rytuksymab	375 mg/m ² (średnia dawka ██████ mg [^])	1	█████ mg
Cykl 3-7	wenetoklaks	400 mg	28	11 200 mg
	rytuksymab	500 mg/m ² (średnia dawka 950 mg [^])	1	950 mg
Cykl 8-27	wenetoklaks	400 mg	28	11 200 mg

[^] przyjmując średnią BSA ██████ z badania *ASCEND*.

Podobnie jak w przypadku akalabrutynibu, w analizie kosztów założono planowe zużycie leków (tj. względną intensywność dawki = 100%).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania kosztów jednostkowych (za mg) poszczególnych leków wchodzących w skład terapii opcjonalnych. Do oszacowania ceny jednostkowej rytuksymabu skorzystano z publikowanych przez NFZ średnich kosztów rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych bądź chemioterapii w 2023 r. (DGL 25/04/2023), natomiast do obliczenia kosztów jednostkowych ibrutynibu i wenetoklaksu wykorzystano dane z przetargów na dostawy produktów leczniczych i wyrobów medycznych, dostępnych na portalu *platformazakupowa.pl* (szczegółowe ceny jednostkowe zob. Załącznik 15.3). W tabeli poniżej podsumowano oszacowane koszty jednostkowe wymienionych komparatorów.

Tabela 7. Ceny jednostkowe przyjętych w analizie komparatorów w leczeniu CLL.

Lek	Sposób podania	Cena za miligram substancji czynnej	Źródło oszacowania
Ibrutynib	p.o.	0,7395 zł	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 r. (<i>platformazakupowa.pl</i>)
Wenetoklaks	p.o.	1,2860 zł	Dane z odnalezionych przetargów z 2023 r. (<i>platformazakupowa.pl</i>)
Rytuksymab	i.v.	3,5599 zł	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii w 2023 r. (DGL 25/04/2023) *

* średni koszt rozliczenia substancji czynnej „5.08.10.0000055. RITUXIMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG”, tj. rytuksymabu rozliczanego w ramach umowy na świadczenia z zakresu chemioterapii, za okres styczeń-luty 2023 r.

Ceny przetargowe ibrutynibu i wenetoklaksu zweryfikowano dodatkowo o dane NFZ dotyczące kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych mg leków w 2022 roku (DGL 01/03/2023, UR NFZ 8/2023); zob. Tabela 8.

Tabela 8. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg ibrutynibu i wenetoklaksu w 2022 r. na podstawie danych NFZ.

Parametr	Ibrutynib	Wenetoklaks	Źródło
wartość refundacji w 2022 r.	68 776 955 zł	110 408 835 zł	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2022 r. (DGL 01/03/2023)
liczba zrefundowanych miligramów w 2022 r.	85 910 560 mg	76 773 440 mg	Leczenie szpitalne- programy lekowe – jednostki rozliczeniowe. Załącznik do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. (UR NFZ 8/2023)
średnia cena efektywna / mg	0,90 zł	1,29 zł	Iloraz powyższych wartości

Średnia cena miligrama wenetoklaksu jest spójna z przyjętą ceną przetargową (1,29 zł/mg), natomiast cena ibrutynibu wg NFZ jest wyższa od obecnych cen przetargowych (0,90 vs 0,74 zł/mg). Analiza historycznych przetargów z 2022 r. wskazuje jednak, że w 2023 r. nastąpiło obniżenie ceny leku Imbruvica przez producenta w ramach przetargów (z 0,90 zł/mg do 0,74 zł/mg), co wyjaśnia zaobserwowane rozbieżności. W związku z powyższym, przyjęte w analizie podstawowej ceny przetargowe należy uznać za bardziej aktualne; cenę jednostkową ibrutynibu oszacowaną na podstawie danych NFZ za 2022 roku testowano w analizie wrażliwości.

6.2 Koszty podania leków

W analizie uwzględniono różne sposoby rozliczenia wizyt związanych z podaniem leczenia, w zależności od drogi podania leku oraz sposobu jego refundacji – przykładowo, w ramach programu lekowego koszt administracji ustalony jest zgodnie z odpowiednimi zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi rozliczania świadczeń udzielanych w ramach programów lekowych (NFZ 69/2023/DGL, załącznik 1).

Dla substancji czynnych akalabrutynib oraz ibrutynib, które dostępne są w formie doustnej, tj. w postaci tabletek oraz mają niezmienny schemat dawkowania począwszy od pierwszego cyklu, założono, że wydanie leku będzie się odbywać w ramach wizyt ambulatoryjnych odbywających się raz na cykl i rozliczanych poprzez świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 108,16 pkt (NFZ 69/2023/DGL).

W przypadku wenetoklaksu przyjęto – zgodnie z analizami AE Imbruvica 2022 i AE Venclxyto 2020 – że podanie w pierwszym cyklu (miareczkowanie dawki) odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu („Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”) o wycenie 486,72 pkt (NFZ 69/2023/DGL).

Rytuksymab stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem jest finansowany w ramach umowy na świadczenia z zakresu chemioterapii, jednak zgodnie z § 14. 2. Zarządzenia nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w przypadku, gdy u pacjenta w terapii danego schorzenia stosowane są jednocześnie: leki z katalogu leków lub substancje z katalogu substancji oraz leki z katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, rozliczeniu podlegają wyłącznie świadczenia z katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy lekowe (NFZ 17/2022/DGL). Na tej podstawie przyjęto,

że każdorazowe podanie substancji czynnej rytuksymab (oraz ew. wydawany tego dnia do przyjęcia dostępnego wenetoklaks) będzie rozliczane w ramach świadczenia „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” o wycenie 486,72 pkt (NFZ 69/2023/DGL). Następnie po zakończeniu terapii rytuksymabem, pacjent raz na cykl zgłasza się do ambulatorium w celu wydania wenetoklaksu oraz dalszego monitorowania leczenia (cykl „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” - 108,16 pkt (NFZ 69/2023/DGL).

Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „SZP - programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny)” zaczerpnięto z opublikowanego przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022). W wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT, w którym wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych i chemioterapii wynosi 1,35 zł.

Koszty podania leków, stanowiące iloczyn wartości punktowej poszczególnych świadczeń oraz ceny punktu rozliczeniowego, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leczenia.

Schemat leczenia	Wycena świadczenia	Komentarz
AKA w monoterapii	146,02 zł (AMB)	Koszt wizyty ambulatoryjnej w celu wydania leku, naliczany w każdym cyklu (co 28 dni)
IBR w monoterapii	146,02 zł (AMB)	Koszt wizyty ambulatoryjnej w celu wydania leku, naliczany w każdym cyklu (co 28 dni)
VEN+R	Cykl 1: 657,07 zł (HOSP)	Przyjęto, że pierwszorazowe przepisanie i podawanie w ramach miareczkowania dawki substancji czynnej wenetoklaks odbędzie się w ramach świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”, w kolejnych cyklach lek będzie przepisywany w czasie wizyt związanych z podaniem rytuksymabu (2-7 cykl) a po zakończeniu podawania rytuksymabu, wenetoklaksu będzie przepisywany w czasie wizyt ambulatoryjnych tj. od 8 cyklu (Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu) z częstością raz na cykl
	Cykle 2-7: 657,07 zł (HOSP)	
	Cykle 8+: 146,02 zł (AMB)	

6.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania

Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym. Leczenie CLL odbywa się obecnie w ramach programu lekowego: „B.79 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (MZ 20/04/2023; NFZ 69/2023/DGL, załącznik 2).

Średnie ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej z zakresu „SZP - programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagnostyczny)” zaczerpnięto z opublikowanego przez AOTMiT obwieszczenia w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 65/2022) oraz raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT 07/2022). W wariantcie podstawowym przyjęto Wariant II zaproponowany przez AOTMiT, w którym wycena punktu rozliczeniowego dla świadczeń z zakresu programów lekowych wynosi 1,35 zł.

Tabela 10. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 69/2023/DGL, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022).

Nazwa świadczenia	Roczny ryczałt (punkty)	Wycena punktu wg AOTMiT	Wycena świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4 016,40	1,35 zł/pkt	5 422,14 zł
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 2 i kolejny rok terapii	3 407,40	1,35 zł/pkt	4 599,99 zł

W analizie przyjęto, że wizyty związane z monitorowaniem leczenia (np. zlecaniem badań laboratoryjnych) rozliczane są wspólnie ze świadczeniami w celu wydania lub podania leków, naliczanymi oddzielnie w modelu (zob. Rozdział 6.2.). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.79, badania diagnostyczne w trakcie leczenia akalabrutynibem, ibrutynibem lub VEN+R wykonywane są co 1-3 miesiące, natomiast świadczenia związane z wydaniem/podaniem leków naliczane są w częstszych odstępach (28 dni), wobec czego nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt monitorujących.

6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z wcześniejszą analizą ekonomiczną produktu Calquence® (AE Calquence 2021), uwzględniono koszty hospitalizacji diagnostycznej związanej z rozpoznaniem u pacjenta migotania przedsionków (AF, z ang. *Atrial Fibrillation*), najbardziej istotnego zdarzenia związanego ze stosowaniem inhibitorów

kinazy tyrozynowej Brutona. Ocenę kosztów związanych z leczeniem tego zdarzenia niepożądanego dokonano poprzez dopasowanie odpowiedniej z Jednorodnych Grup Pacjenta, w ramach której możliwe jest rozliczenie hospitalizacji związanej z tym typem zdarzenia oraz oszacowanie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w tej grupie, na podstawie danych za 2020 rok udostępnionych przez NFZ w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl*.

Tabela 11. Koszty hospitalizacji diagnostycznej w ramach leczenia migotania przedsionków (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia zdarzenia	Źródło oszacowania
Migotanie przedsionków	1 699,28 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie E61 ZABURZENIA RYTMU SERCA > 69 R.Ż. LUB Z PW w 2020 roku

Ze względu na przyjętą długość horyzontu czasowego w ramach analizy CMA (wynoszącym 2 lata w wariancie podstawowym) koszt pojedynczej hospitalizacji w ramach wskazanej grupy JGP jest jedynym uwzględnionym w analizie kosztem związanym z epizodem AF. Jak wynika z analizy świadczeń rozliczanych w ramach tej grupy, standardowym postępowaniem z pacjentem jest przeprowadzenie badań diagnostyki sercowo-naczyniowej (np. elektrokardiografii), szczegółowego wywiadu diagnostycznego oraz różnych badań laboratoryjnych (do najczęściej przeprowadzanych należą kreatynina, sód, potas, glukoza, TSH i czas protrombinowy). U około połowy pacjentów przeprowadza się również badanie ultrasonograficzne serca, a u co trzeciego pacjenta również RTG klatki piersiowej. Zakres przeprowadzanych badań diagnostycznych jest zgodny z najnowszymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*Hindricks 2021*). Wspomniane zalecenia wskazują również, że u wybranych chorych z grupy wysokiego ryzyka (do której wchodzi między innymi pacjenci z nowotworami) należy rozważyć długoterminowe monitorowanie elektrokardiograficzne, a także ocenić adekwatność leczenia farmakologicznego. W farmakoterapii AF szczególne znaczenie ma doustne leczenie przeciwzakrzepowe przy użyciu antagonistów witaminy K lub leków przeciwzakrzepowych niebędących antagonistami witaminy K, które prowadzi do istotnego zmniejszenia częstości występowania udarów mózgu oraz śmiertelności u pacjentów z AF (*Hindricks 2021*).

Leczenie migotania przedsionków może mieć więc charakter przewlekły, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, do której niewątpliwie kwalifikują się pacjenci wchodzący w skład rozważanej populacji docelowej (średni wiek > 60 lat, choroba nowotworowa) – należy uznać zatem, że uwzględ-

nienie w analizie kosztów wyłącznie kosztów początkowej diagnostyki jest postępowaniem konserwatywnym, gdyż całkowity rzeczywisty koszt tego zdarzenia może być znacząco wyższy i być generowany przez cały okres przeżycia pacjenta.

Do obliczeń w analizie podstawowej częstotliwość występowania migotania przedsionków u chorych z rrCLL zaczerpnięto z próby klinicznej III fazy *ELEVATE-RR* (publikacja główna: *Byrd 2021*), porównującej efektywność leczenia akalabrutynibu i ibrutynibu u chorych z rrCLL. Do badania *ELEVATE-RR* włączano chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową z delecją 17p lub mutacją w genie *TP53* – tym samym populacja badania nie jest tożsama z populacją wnioskowaną w niniejszej analizie, jednakże ponieważ nie odnaleziono innych publikacji zawierających bezpośrednie porównanie (*head to head*) skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu oraz ibrutynibu w leczeniu rrCLL, postanowiono wykorzystać wyniki przedstawione w *ELEVATE-RR* do analizy podstawowej. Konserwatywnie przyjęto, że obecność lub brak delecji w regionie krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) i/lub mutacji genu *TP53* nie ma wpływu na częstość AF u leczonych pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztów związanych z leczeniem migotani przedsionków.

Tabela 12. Koszt leczenia migotania przedsionków – dane wykorzystane w analizie podstawowej.

Schemat leczenia	Częstości występowania migotania przedsionków (<i>ELEVATE-RR</i>)	Koszt hospitalizacji	Roczny koszt
AKA	9,4%		159,71 zł
IBR	16,0%	1 699,28 zł	271,37 zł
VEN+R	0%		0 zł

Roczny koszt leczenia migotania przedsionków w ramieniu AKA wynosi 159,71 zł, a w ramieniu IBR jest równy 271,37 zł.

W ramach analizy wrażliwości testowano częstości występowania AF odnalezione w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej (*AKL Calquence 2023*): *ASCEND* (*Ghia 2022*), *RESONATE* (*Munir 2019*) oraz *MURANO* (*Seymour 2018*) – szczegóły oraz wyniki podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 13. Koszt leczenia migotania przedsionków – dane wykorzystane w analizie wrażliwości.

Schemat leczenia	Badanie	Częstości występowania migotania przedsionków (<i>ELEVATE-RR</i>)	Koszt hospitalizacji	Roczny koszt
AKA	<i>ASCEND</i>	8%		135,94 zł
IBR	<i>RESONATE</i>	12%	1 699,28 zł	203,91 zł

Schemat leczenia	Badanie	Częstości występowania migotania przedsionków (<i>ELEVATE-RR</i>)	Koszt hospitalizacji	Roczny koszt
VEN+R	<i>MURANO</i>	0%		0 zł

Szczegółowy opis metodyki oraz wyników prób klinicznych *ASCEND*, *RESONATE* oraz *MURANO* znajduje się w analizie klinicznej (*AKL Calquence 2023*).

7 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie

7.1 Analiza podstawowa

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	2 lata	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016 oraz BIA Imbruvica 2022
Długość cyklu obliczeniowego	4 tygodnie (28 dni)	zgodnie z cyklem leczenia (ChPL Calquence, ChPL Imbruvica, ChPL Venclxyto)
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	koszty: 5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	██████████	CSR ASCEND 2020
Koszty i zużyte zasoby		
██	██████████	██████████
██	██████████	██
Koszt 1 mg ibrutynibu	0,7395 zł	przetargi publiczne z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl/)
Koszt 1 mg rytuksymabu	3,5599 zł	zgodnie z DGL 25/04/2023
Koszt 1 mg wenetoklaksu	1,2860 zł	przetargi publiczne z 2023 r. (https://platformazakupowa.pl/)
Koszty podania leków	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 9)	Zgodnie z ChPL i NFZ 69/2023/DGL (zał. 1), z uwzględnieniem średnich cen punktów rozliczeniowych zgodnie z AOTMiT 65/2022 i AOTMiT 07/2022
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	5 422,14 zł	NFZ 69/2023/DGL (zał. 2) z uwzględnieniem średnich cen punktów rozliczeniowych zgodnie z AOTMiT 65/2022 i AOTMiT 07/2022
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	4 599,99 zł	NFZ 69/2023/DGL (zał. 1) z uwzględnieniem średnich cen punktów rozliczeniowych zgodnie z AOTMiT 65/2022 i AOTMiT 07/2022
Koszt leczenia AF	1 699,28 zł	Średni koszt jednostki hospitalizacji w grupie E61 ZABURZENIA RYTMU SERCA > 69 R.Ż. LUB Z PW w 2020 roku

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Częstość występowania AF	AKA: 9,4% IBR: 16,0% VEN+R: 0%	ELEVATE-RR (akalabrutynib i ibrutynib); MURANO (VEN+R)

7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. W tabeli poniżej zamieszczono testowane scenariusze.

Tabela 15. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Przyjęty wariant	Źródło oszacowania zmienności
1	Brak dyskontowania kosztów	koszty: 5%	koszty: 0%	Zgodnie z AOTMiT 2016
2	Roczny horyzont czasowy	2 lata	1 rok	Założenie własne
3	Minimalna powierzchnia ciała (BSA)	██████	██████	95% CI, wyznaczony w oparciu o średnią ████████
4	Maksymalna powierzchnia ciała (BSA)	██████	██████	██████ (CSR ASCEND 2020)
5	Pierwsze podanie wenetoklaksu w ramach wizyty ambulatoryjnej	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 9)	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 9)	Założenie własne
6	Cena ibrutynibu na podst. danych DGL za 2022 r.	0,7395 zł	0,8958 zł	W oparciu o UR NFZ 8/2023, DGL 01/03/2023
7	Uwzględnienie wyłącznie kosztów leków	Uwzględnienie kosztów leków i ich podania, kosztów diagnostyki i monitorowania oraz kosztów AEs	Uwzględnienie wyłącznie kosztów leków	Założenie własne
8	Alternatywne źródło oszacowania częstości AF (AKA, IBR)	Na podst. badania <i>head-to-head</i> (ELEVATE-RR)	Na podst. badań ASCEND i RESONATE	Dane pochodzące z oddzielnych źródeł, lecz w populacji częściowo zgodnej z wnioskowaną (obecność chorych bez bez delekcji 17p / mutacji w genie TP53)

Ze względu na relatywnie niski poziom złożoności modelu CMA uznano, że przedstawione powyżej scenariusze analizy wrażliwości są wystarczające do oceny stabilności wyników analizy.

8 Walidacja modelu

8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.

8.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania akalabrutynibu we wskazaniu leczenia odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (Załącznik 15.2).

8.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów leczenia odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

9 Wyniki analizy podstawowej

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia CLL, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń z perspektywy wspólnej, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. W analizie podstawowej przedstawiono wyniki w horyzoncie dwuletnim z uwzględnieniem rekomendowanej przez AOTMiT rocznej stopy dyskontowania w wysokości 5,0% dla kosztów ponoszonych w 2. roku terapii.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

9.1

W tabeli poniżej podsumowano zestawienie kosztów akalabrutynibu w monoterapii, ibrutynibu w monoterapii oraz schematu wenetoklaks + rytuksymab, w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*.

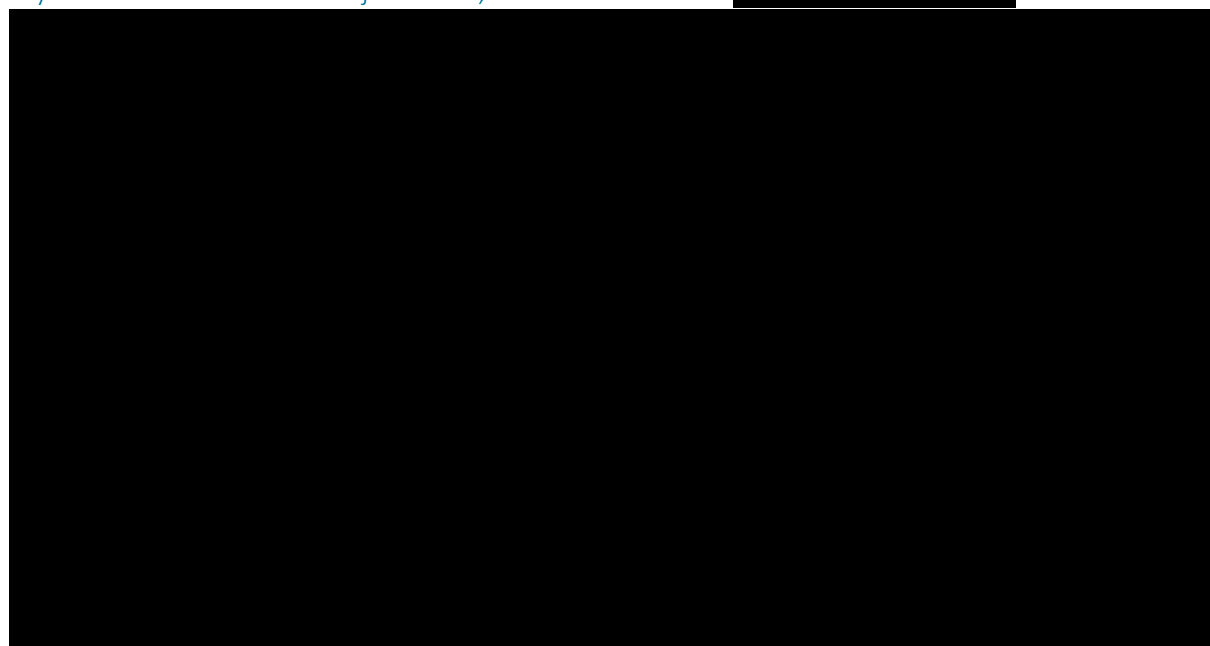
Tabela 16. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu

Kategoria kosztowa	Akalabrutynib (Calquence®)	Ibrutynib	Wenetoklaks + rytuksymab	Różnica kosztów, Calquence® vs:	
				Ibrutynib	VEN+R
Koszty lekowe		220 733 zł	373 835 zł		
Podanie leków w programie	3 706 zł	3 706 zł	7 283 zł	0 zł	-3 577 zł
Diagnostyka w programie	9 803 zł	9 803 zł	9 803 zł	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	160 zł	271 zł	0 zł	-112 zł	160 zł
Koszty całkowite		234 514 zł	390 922 zł		

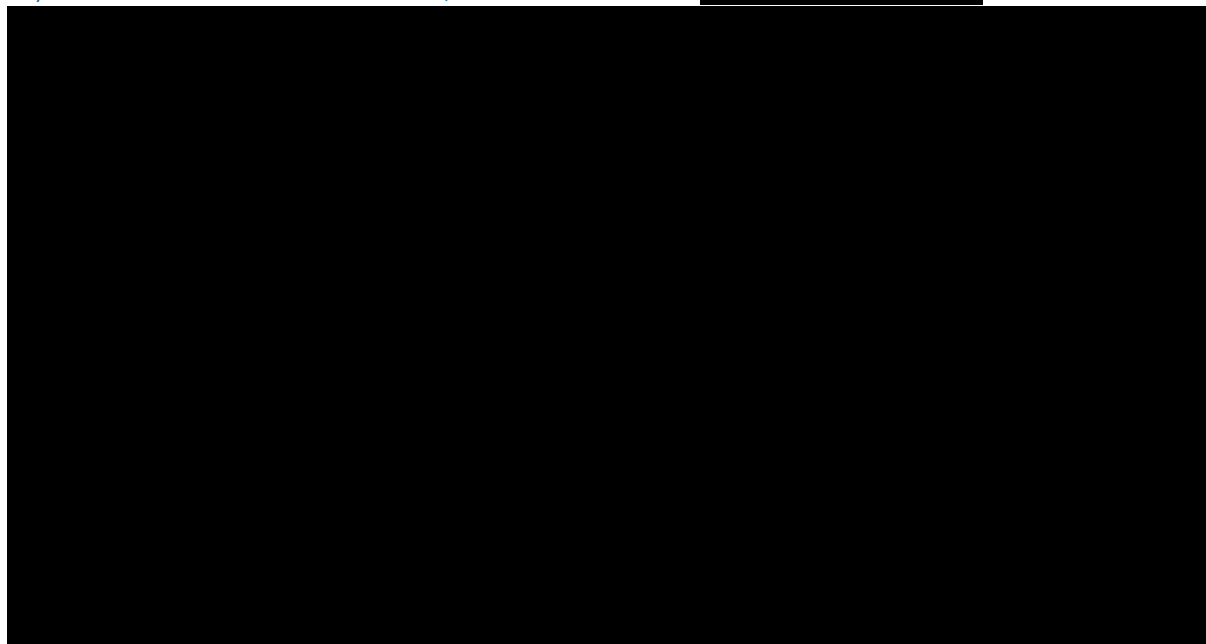
Średni całkowity koszt leczenia akalabrutynibem chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* obliczono na [REDACTED]. Koszty całkowite terapii komparatorami oszacowano odpowiednio na 234,5 tys. zł (IBR) oraz 390,9 tys. zł (VEN+R). Koszt leczenia produktem Calquence® jest więc [REDACTED] w porównaniu do monoterapii ibrutynibem oraz [REDACTED] w zestawieniu ze schematem VEN+R, w przeliczeniu na 2-letnią terapię jednego pacjenta.

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 1. Analiza minimalizacji kosztów, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]



Wykres 2. Struktura kosztów leczenia, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]



Zdecydowaną większość łącznego kosztu porównywanych interwencji stanowią koszty lekowe – zarówno w ramieniu akalabrutynibu ([REDACTED]), jak i przyjętych komparatorów (odpowiednio 220,7 tys. zł dla IBR i 373,9 tys. zł dla VEN+R). Koszty administracji oszacowano na 3,7 tys. zł w ramionach akalabrutynibu i ibrutynibu (wydanie leku w ramach wizyt ambulatoryjnych) oraz 7,3 tys. zł w ramieniu schematu wenetoklaks + rytuksymab (koszty hospitalizacji jednodniowej oraz wizyt ambulatoryjnych). Koszty diagnostyki naliczono jednakowo dla wszystkich terapii, według kosztów diagnostyki w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (9,8 tys. zł). Obliczone koszty migotania przedsionków w ramionach akalabrutynibu i ibrutynibu są nieznaczące w stosunku do łącznych wydatków – wynoszą odpowiednio 160 zł i 271 zł, co jest jednak następstwem konserwatywnego podejścia do wyceny kosztów powiązanych z epizodem tego zdarzenia niepożądanego. Koszt leczenia tego AE w ramieniu VEN+R wynosi 0 zł (brak raportowanych zdarzeń migotania przedsionków u chorych otrzymujących VEN+R).

9.2 [REDACTED]

W tabeli poniżej podsumowano zestawienie kosztów akalabrutynibu w monoterapii, ibrutynibu w monoterapii oraz schematu wenetoklaks + rytuksymab, w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* [REDACTED]

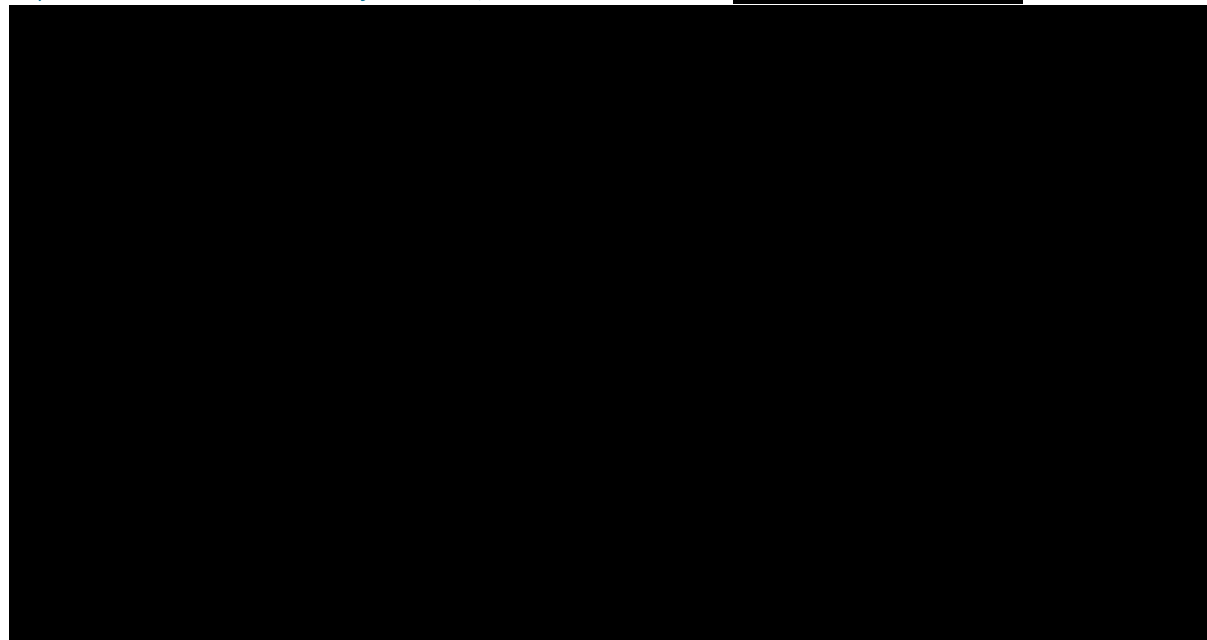
Tabela 17. Zestawienie kosztów CMA [REDACTED]

Kategoria kosztowa	Akalabrutynib (Calquence®)	Ibrutynib	Wenetoklaks + rytuksymab	Różnica kosztów, Calquence® vs:	
				Ibrutynib	VEN+R
Koszty lekowe	[REDACTED]	220 733 zł	373 835 zł	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leków w programie	3 706 zł	3 706 zł	7 283 zł	0 zł	-3 577 zł
Diagnostyka w programie	9 803 zł	9 803 zł	9 803 zł	0 zł	0 zł
Zdarzenia niepożądane	160 zł	271 zł	0 zł	-112 zł	160 zł
Koszty całkowite	[REDACTED]	234 514 zł	390 922 zł	[REDACTED]	[REDACTED]

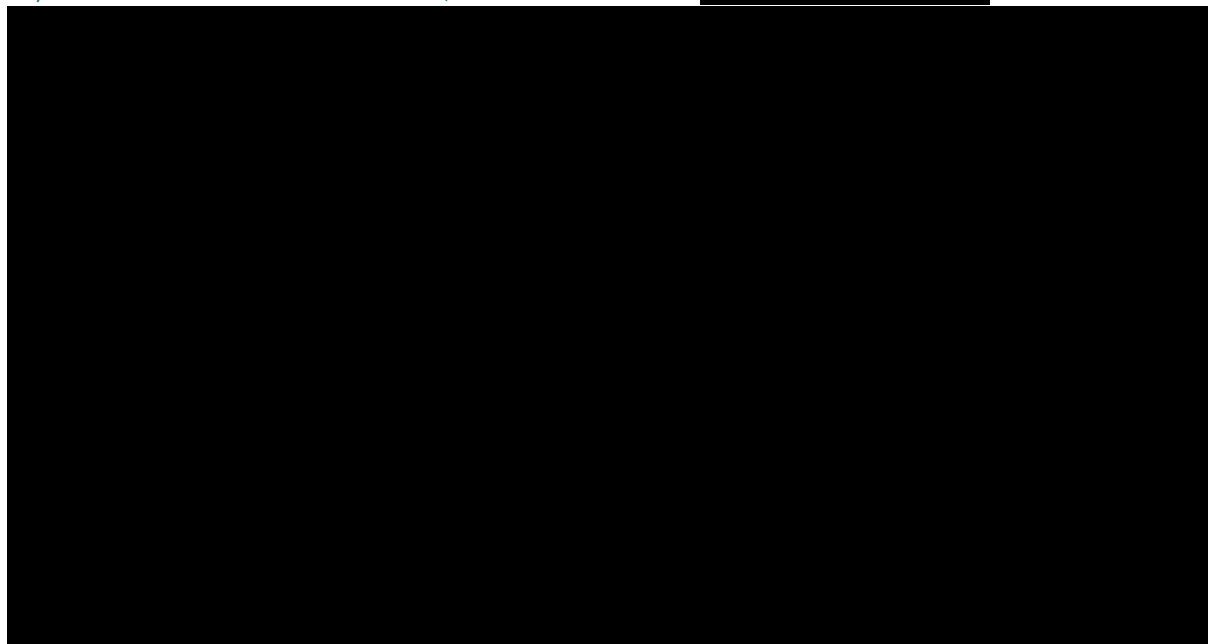
Średni całkowity koszt leczenia akalabrutynibem chorych na rrCLL bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53* obliczono [REDACTED]. Koszty całkowite terapii komparatorami oszacowano odpowiednio na 234,5 tys. zł (IBR) oraz 390,9 tys. zł (VEN+R). Koszt leczenia produktem Calquence® jest więc [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu do monoterapii ibrutynibem oraz [REDACTED] w zestawieniu ze schematem VEN+R.

Wyniki analizy przedstawiono dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]



Wykres 4. Struktura kosztów leczenia, AKA vs IBR vs VEN+R



Analogicznie jak w [zamazane] zdecydowaną większość kosztów porównywanych interwencji stanowią koszty lekowe – zarówno w ramieniu akalabrutynibu ([zamazane]), jak i przyjętych komparatorów (odpowiednio 220,7 tys. zł dla IBR i 373,9 tys. zł dla VEN+R).

Należy podkreślić, że [zamazane]

[zamazane]

[zamazane]

[zamazane]

[zamazane]

9.3 Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Calquence®, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania technologii opcjonalnych.

Ze względu na [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Wyniki analizy progowej dla opakowania Calquence®, 60 tabl. a 100 mg.

	Calquence® vs ibrutynib	Calquence® vs wenetoklaks + rytuksymab
Progowa cena zbytu netto	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa urzędowa cena zbytu ¹⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Progowa cena hurtowa brutto ²⁾	[REDACTED]	[REDACTED]

1) uwzględniająca podatek VAT (8%);

2) uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (5%).

Wyznaczone progowe ceny hurtowe brutto leku Calquence® w leczeniu rrCLL są [REDACTED]
[REDACTED] ceny opakowania jednostkowego w przypadku zestawienia z ibrutynibem oraz [REDACTED]
[REDACTED] ceny opakowania jednostkowego w porównaniu do schematu wenetoklaks + rytuksymab.

10 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego dla rrCLL przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Testowane parametry oraz założenia przedstawiono szczegółowo w Rozdziale 7.2. Numeracja wariantów w obecnym rozdziale pokrywa się z przedstawioną w tabeli z opisem scenariuszy analizy wrażliwości. W zestawieniu uwzględniono wyłącznie warianty mające wpływ na wyniki względem poszczególnych komparatorów (np. scenariusz rozliczania podania wenetoklaksu uwzględniono jedynie dla porównania vs VEN+R itp.).

Wyniki analizy wrażliwości (porównanie AKA vs. IBR oraz AKA vs. VEN+R) [REDACTED]
[REDACTED] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki AW CMA – warianty analizy scenariuszowej [REDACTED]

Scenariusz	Koszty całkowite AKA	w tym koszt ref. Calquence®	Koszty całkowite (komparator)	Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa UCZ	Progowa CHB
AKA vs IBR							
AP	[REDACTED]	[REDACTED]	234 514 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	240 207 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	120 650 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	281 172 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	220 733 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	234 446 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA vs VEN+R							
AP	[REDACTED]	[REDACTED]	390 922 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	400 147 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	206 413 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	390 639 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	391 205 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	390 411 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	373 835 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	390 922 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości (porównanie AKA vs. IBR oraz AKA vs. VEN+R) [REDACTED]

[REDACTED] przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 20. Wyniki AW CMA – warianty analizy scenariuszowej [REDACTED]

Scenariusz	Koszty całkowite AKA	w tym koszt ref. Calquence®	Koszty całkowite (komparator)	Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa UCZ	Progowa CHB
AKA vs IBR							
AP	[REDACTED]	[REDACTED]	234 514 zł	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Koszty całkowite AKA	w tym koszt ref. Calquence®	Koszty całkowite (komparator)	Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa UCZ	Progowa CHB
1			240 207 zł				
2			120 650 zł				
6			281 172 zł				
7			220 733 zł				
8			234 446 zł				
[Redacted]							
AP			390 922 zł				
1			400 147 zł				
2			206 413 zł				
3			390 639 zł				
4			391 205 zł				
5			390 411 zł				
7			373 835 zł				
8			390 922 zł				

[Redacted] analiza wrażliwości w pełni potwierdza stabilność wnioskowania. We wszystkich scenariuszach [Redacted]

11 Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy

W odniesieniu do wnioskowanej interwencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w związku z czym w analizie przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021); zob. tabela poniżej.

Założenie to znajduje swoje potwierdzenie w wynikach przeprowadzonej równolegle analizie klinicznej (opracowane analizy MAIC; *AKL Calquence 2023*), w której udowodniono równoważność tych interwencji.

Niemniej jednak, wykonane porównanie pośrednie metodą MAIC wiąże się z pewnymi ograniczeniami, związanymi z niepełną zgodnością populacji badań RCT z populacją wnioskowaną (porównanie było możliwe jedynie w populacji bez względu na status delekcji 17p i mutacji w genie *TP53*) oraz relatywnie krótkim okresem obserwacji przeżycia (*AKL Calquence 2023*). Ponadto, w ramach przeglądu badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji odnaleziono opracowanie, w którym leczenie akalabrutynibem i ibrutynibem w populacji pacjentów rrCLL porównywano przy wykorzystaniu metodyki analizy kosztów-użyteczności (zob. Załącznik 15.2), przy czym wykazano przewagę akalabrutynibu nad innymi interwencjami w zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w wysokości nawet 3,44 QALY (*Vreman 2019*).

Podsumowując, przyjęcie techniki analitycznej w postaci analizy minimalizacji-kosztów, należy uznać za w pełni uzasadnione w kontekście dostępnych dowodów z porównania pośredniego przeprowadzonego w analizie klinicznej, należy jednak zwrócić uwagę na różne podejścia stosowane w analizach ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów rrCLL – biorąc jednak pod uwagę wyniki analizy *Vreman 2019*, przyjęte w niniejszym raporcie podejście analizy CMA można uznać za bardziej konserwatywne od przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności.

13 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem leku Calquence® (akalabrutynib). Populacja objęta wnioskowanym wskazaniem uwzględnia pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią CLL bez delecji w regionie krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) lub mutacji genu *TP53* (m*TP53*), bez względu na kryteria związane z uprzednim stosowaniem wenetoklaksu.

Jako komparator dla wnioskowanej interwencji, na etapie analizy problemu decyzyjnego wybrano ibrutynib w monoterapii oraz leczenie skojarzone wenetoklaks + rytuksymab (*APD Calquence 2023*).

Za technikę analityczną przyjęto analizę minimalizacji-kosztów, co podyktowane jest wykazaniem braku różnic pomiędzy wnioskowaną interwencją a przyjętymi komparatorami na etapie analizy klinicznej (*AKL Calquence 2023*).

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, z uwzględnieniem rocznych stóp dyskontowych w wysokości 5,0% dla kosztów ponoszonych w 2. roku terapii. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy (perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oparto o wytyczne AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Najważniejsze założenia analizy są zgodne z wcześniejszą analizą ekonomiczną dla ibrutynibu (produkt leczniczy Imbruvica) w analogicznym wskazaniu, zaakceptowaną przez AOTMiT (*AWA Imbruvica 2023*).

W ramach analizy kosztów uwzględniono główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii przewlekłej białaczki limfocytowej, w których zidentyfikowano potencjalne źródło różnic inkrementalnych dla płatnika pomiędzy porównywanymi interwencjami, tj. koszty lekowe, koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych specyficznych dla porównywanych interwencji (migotanie przedsionków).

W przeprowadzonym systematycznym przeglądzie literatury mającym na celu znalezienie analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanego wskazania, odnaleziono dwa opracowania, które spełniały predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu: *Marinato 2022* oraz *Vreman 2019*. Dodatkowo w ramach wyszukiwania uzupełniającego, które obejmowało portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dwie oceny leku Calquence®: w warunkach kanadyjskiego (*CADTH*

2020) oraz brytyjskiego (*NICE 2020*) systemu ochrony zdrowia. Ze względu na znaczące różnice w warunkach refundacji świadczeń opieki zdrowotnej pomiędzy polskim a zagranicznymi systemami ochrony zdrowia, bezpośrednie zestawienie ze sobą wyznaczonych w analizach kosztów nie dostarcza możliwych do wiarygodnego porównania informacji.

W abstrakcie *Marinato 2022* przedstawiono analizę minimalizacji kosztów, natomiast w publikacji *Vreman 2019* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. W żadnej z analiz nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem statusu mutacji 17p / delecji w genie *TP53*. Autorzy analizy *Marinato 2022* przeprowadzili ocenę kosztów 5-letnich dla kosztów terapii skojarzonych wenetoklaksem i obinutuzumabem oraz wenetoklaksem i rytuksymabem w porównaniu z monoterapią akalabrutynibem. Według oszacowań autorów, leczenie schematem wenetoklaks + obinutuzumab w porównaniu z akalabrutynibem wiąże się ze zmniejszeniem kosztów w wysokości 2 209 470 BRL w przeliczeniu na 1 pacjenta, natomiast zastosowanie schematu wenetoklaks + rytuksymab zamiast akalabrutynibu wiąże się ze zmniejszeniem kosztów o 1 713 068,11 BRL w przeliczeniu na 1 pacjenta. W ramach analizy *Vreman 2019* dokonano porównania akalabrutynibu oraz ibrutynibu w populacji pacjentów z nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, w ramach którego wykazano istotną różnicę w osiągniętych efektach zdrowotnych na korzyść akalabrutynibu (inkrementalne 3,44 QALY), co stanowi istotną różnicę w stosunku do przyjętej w niniejszej analizie techniki analizy minimalizacji-kosztów.

Odnalezione w ramach przeglądu agencji HTA oceny akalabrutynibu w warunkach kanadyjskiego oraz brytyjskiego systemu ochrony zdrowia dotyczyły pacjentów z potwierdzoną oporną bądź nawrotową CLL. W analizie *NICE 2020* przyjęto 30-letni horyzont, natomiast w *CADTH 2020* 15-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. W analizie *CADTH 2020* w ramach porównania z ibrutynibem ustalono, że terapia akalabrutynibem jest interwencją dominującą, tzn. generującą oszczędności dla płatnika, przy jednoczesnych dodatkowych efektach klinicznych, natomiast akalabrutynib w zestawieniu ze schematem wenetoklaks + rytuksymab okazał się terapią zdominowaną, tj. generującą dodatkowe koszty przy jednoczesnym niższym efekcie klinicznym. Odnośnie raportu *NICE 2020*, szczegółowe wyniki, w tym dotyczące efektów zdrowotnych zostały utajnione, co uniemożliwia zestawienie ich z wynikami analizy podstawowej.

14 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza minimalizacji-kosztów wykazała, że [REDACTED]
[REDACTED] w porównaniu do monoterapii ibrutynibem oraz [REDACTED] w zestawieniu ze schematem wenetoklaksu i rytuksymabu w leczeniu pacjentów z oporną bądź nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej bez delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*.

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 22. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

15.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Do wyników przeglądu odniesiono się w Dyskusji (Rozdział 13, str. 44).

15.2.1 Metodyka

15.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

15.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań

- Populacja: chorzy na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową,
- Interwencja: substancja czynna akalabrutynib (produkt leczniczy Calquence®), w monoterapii bądź w skojarzeniu z obinutuzumabem w II i kolejnych liniach leczenia
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

15.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

15.2.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 12 kwietnia 2023 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	396
2	"chronic lymphatic leukemia" OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	34 234
3	relapsed OR refractory OR pretreated OR "previously treated"	1 146 173
4	#1 AND #2 AND #3	82
5	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 524 855
6	#4 AND #5	1

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Embase*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	('calquence'/exp OR calquence OR 'acalabrutinib'/exp OR acalabrutinib OR 'acp 196'/exp OR 'acp 196') AND [embase]/lim	1 730
2	('chronic lymphatic leukemia'/exp OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)) AND [embase]/lim	55 850
3	(relapsed OR refractory OR pretreated OR 'previously treated') AND [embase]/lim	424 562
4	#1 AND #2 AND #3	318
5	(cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic) AND [embase]/lim	1 100 320
6	#4 AND #5	11

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	179
2	"chronic lymphatic leukemia" OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	2 110
3	relapsed OR refractory OR pretreated OR "previously treated"	38 247
4	#1 AND #2 AND #3	51
5	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	83 616
6	#4 AND #5	0

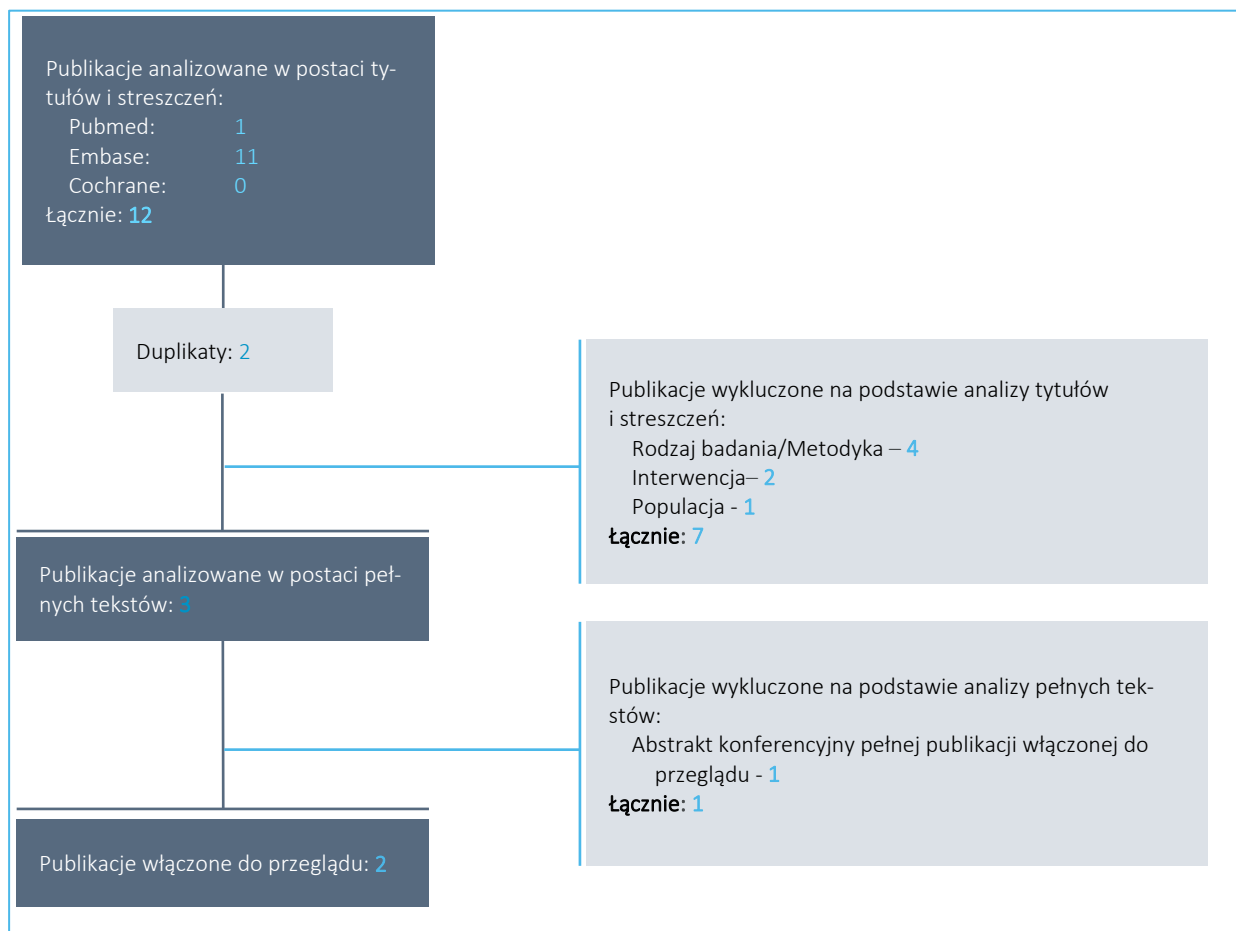
W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **12 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie.

15.2.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie 12 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 pełną publikację (*Vreman 2019*) oraz 1 abstrakt konferencyjny (*Marinato 2022*), spełniające zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych, oceniających opłacalność stosowania leczenia akalabrutynibem chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Tabela 26. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Marinato 2022</i>	Brazylia	Populacja: chorzy z rrCLL ¹ Sposób modelowania:- Typ analizy: CMA; Perspektywa: Brazylia, koszty w BRL; Horyzont: 5-letni; Dyskontowanie: b.d.; Użyteczności:- Źródło danych klinicznych: metaanaliza <i>Molica et al.</i> oraz badanie <i>head-to-head Byrd JC et al.</i> ² Próg opłacalności:-	VEN+OBI vs AKA; VEN+R vs AKA	<u>VEN+OBI vs AKA:</u> Oszczędność kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta: 2 209 470 BRL <u>VEN+R vs AKA</u> Oszczędność kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta: 1 713 068,11 BRL
<i>Vreman 2019</i>	Wielka Brytania	Populacja: chorzy z nawrotową CLL ¹ Sposób modelowania: PSM; Typ analizy: CUA; Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £; Horyzont: dożywotni (30 lat); Dyskontowanie: 3,5% rocznie; Użyteczności: ocena na podstawie badania <i>RESONATE</i> ³ ; Źródło danych klinicznych: badanie <i>RESONATE</i> Próg opłacalności: 50 000 £/QALY	AKA vs IBR	Analiza podstawowa ICUR: 61 941 £/QALY ΔQALY: 3,44; ΔKoszty: 213 339 £

1 bez względu na status mutacji 17p / delecji w genie *TP53*;

2 nie odnaleziono szczegółów referencji do źródeł podanych przez autorów abstraktu;

W abstrakcie konferencyjnym *Marinato 2022* podsumowano wyniki analizy minimalizacji kosztów terapii skojarzonych wenetoklaksem i obinutuzumabem oraz wenetoklaksem i rytuksymabem w porównaniu z monoterapią akalabrutynibem, w leczeniu odpornej lub nawrotowej białaczki limfocytowej oraz w leczeniu 1. linii CLL. W analizie nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem statusu mutacji 17p / delecji w genie *TP53*. Autorzy przeprowadzili analizę kosztów 5-letnich dla wymienionych powyżej terapii. Według oszacowań autorów, leczenie schematem wenetoklaks + obinutuzumab w porównaniu z akalabrutynibem wiąże się ze zmniejszeniem kosztów w wysokości 2 209 470 BRL w przeliczeniu na 1 pacjenta, natomiast zastosowanie schematu wenetoklaks + rytuksymab zamiast akalabrutynibu wiąże się ze zmniejszeniem kosztów o 1 713 068,11 BRL w przeliczeniu na 1 pacjenta.

W pracy *Vreman 2019* przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy społecznej w Wielkiej Brytanii. Populację docelową stanowią chorzy z nawrotową CLL, w analizie nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem statusu mutacji 17p / delecji w genie *TP53*.

Ocenianą interwencję stanowi akalabrutynib w monoterapii, natomiast jako komparator przyjęto ibrutynib. W badaniu *Vreman 2019* zastosowany model miał strukturę modelu przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*), z trzema stanami: przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia po progresji (PPS) i zgon. Uzyskany ICUR wynosił 61 941 £/QALY.

15.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych 12 kwietnia 2023 r. wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Calquence® w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię uwzględnioną w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2023*):

- Scottish Medicines Consortium (SMC);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);
- Haute Autorité de Santé (HAS);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono dwa dokumenty zawierające opis oceny farmakoekonomicznej leku Calquence® w rozważanym wskazaniu: ocena National Institute for Health and Care Excellence (*NICE 2020*) oraz raport Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (*CADTH 2020*).

Tabela 27. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2020	Kanada	Populacja: chorzy z CLL, którzy otrzymali co najmniej 1 wcześniejszą terapię Sposób modelowania: PSM Typ analizy: CUA Perspektywa: Kanada, koszty w \$ Horyzont czasowy: dożywotni (15 lat) Dyskontowanie: b.d. Użyteczności: b.d. Źródło danych klinicznych ¹ : badania ASCEND, RESONATE, MURANO; Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY		W ocenie wnioskodawcy: AKA vs IBR <u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: terapia dominująca (ΔQALY: 0,13; powiązane koszty inkrementalne: -1 187 \$)
				AKA vs IDELA-RIT/BEN-RIT <u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: 135 812 \$/QALY (ΔQALY: 1,49; powiązane koszty inkrementalne: 202 075 \$)
			AKA vs IBR	AKA vs IDELA-RIT <u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: 134 702 \$/QALY (ΔQALY: 1,61; powiązane koszty inkrementalne: 216 350 \$)
			AKA vs IDELA-RIT/BEN-RIT	AKA vs VEN+R <u>Analiza podstawowa:</u> ICUR: terapia zdominowana (ΔQALY: -1,26; powiązane koszty inkrementalne: 268 542 \$)
			AKA vs IDELA-R	W ocenie CADTH: AKA vs IBR ΔQALY: 0,12; powiązane koszty inkrementalne: -2 644 \$
			AKA vs VEN-R	AKA vs IDELA-RIT/BEN-RIT ICUR: 142 169 \$/QALY
				AKA vs IDELA-RIT ICUR: 129 522 \$/QALY
				AKA vs VEN+R ICUR: terapia zdominowana
				<u>Analiza 3-letniego BI:</u> -1 960 051 — -2 972 943 \$ (oszczędności)

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
NICE 2020	Wielka Brytania	<p>Populacja: pacjenci z CLL wcześniej nieleczeni oraz pacjenci z CLL ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia.</p> <p>Sposób modelowania: PSM z 3 stanami zdrowia (PF, PD, zgon)</p> <p>Typ analizy: CMA</p> <p>Perspektywa: Wielka Brytania, koszty w £</p> <p>Horyzont czasowy: 30 lat</p> <p>Dyskontowanie: brak</p> <p>Użyteczności: nd.</p> <p>Źródło danych klinicznych: ASCEND, RESONATE, MURANO</p> <p>Próg opłacalności: nd.</p>	AKA vs IBR	<p>W ocenie wnioskodawcy:</p> <p>▪ AKA vs IBR</p> <p>▪ AKA jest tańszy i równie skuteczny terapią- szczegółowe wyniki utajniono</p> <p>W ocenie niezależnej komisji NICE:</p> <p>Ocena zgodna z oceną wnioskodawcy</p>

PSM – model przeżycia podzielonego (z ang. *partitioned survival model* AKA – akalabrutynib;
 OBI – obinutuzumab;
 IBR – ibrutynib;
 IDELA – idelalizyb;
 RIT – rytuksymab;
 BEN – bendamustyna;
 VEN – wenetoklaks;
 BI – wpływ na budżet (z ang. *budget impact*).

W analizie *CADTH 2020* wyszukano informacje dotyczące oceny podstawowego ICUR oszacowanego przez wnioskodawcę w populacji chorych z CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. W ramach porównania z ibrutynibem ustalono, że terapia akalabrutynibem jest interwencją dominującą, tzn. generującą oszczędności dla płatnika, przy jednoczesnych dodatkowych efektach klinicznych. W pozostałych porównaniach wartość wskaźnika ICUR wyniosła odpowiednio: **135 812 \$/QALY** w przypadku zestawienia akalabrutynibu ze schematem leczenia idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab (w badaniu *ASCEND* ramieniem kontrolnym była terapia z wyboru lekarza, dopuszczająca te dwa schematy – stąd prawdopodobny dobór tych dwóch terapii jako komparatora) oraz **134 702 \$/QALY** odnośnie zestawienia AKA ze schematem idelalizyb + rytuksymab. W nawiązaniu do oceny wartości ICUR dla akalabrutynibu w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem odnaleziono informację, że terapia akalabrutynibem została zdominowana przez VEN+R. Według autorów raportu *CADTH 2020*, podstawowy ICUR wyniósłby odpowiednio: **142 169 \$/QALY** w przypadku zestawienia akalabrutynibu ze schematem leczenia IDELA-RIT/BEN-RIT oraz **129 522 \$/QALY** odnośnie zestawienia AKA ze schematem idelalizyb + rytuksymab. W nawiązaniu do oceny ICUR dla akalabrutynibu w porównaniu z ibrutynibem oraz wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem potwierdzono wyniki

przedstawiony przez wnioskodawcę (dominacja AKA vs. IBR oraz dominacja VEN+R vs. AKA). Szacunkowe oszczędności w budżecie płatnika wynikające z wprowadzenia akalabrutynibu po trzech latach w ocenie autorów raportu wyniosłyby **od 1 960 051\$ do 2 972 943 \$**.

Ocena *NICE 2020* zawiera wyniki analizy klinicznej i ekonomicznej akalabrutynibu w leczeniu pacjentów z CLL nieleczonych lub ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Według danych od wnioskodawcy nie stwierdzono różnic w skuteczności klinicznej akalabrutynibu i ibrutynibu w powyższej populacji chorych, wobec czego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Szczegółowe wyniki dotyczące oceny kosztów inkrementalnych w raporcie agencji *NICE* są niejawne. Ogólne wnioskowanie z przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazuje, że terapia akalabrutynibem jest opcja tańszą i co najmniej równie skuteczna co leczenie ibrutynibem.

15.3 Ceny jednostkowe komparatorów – dane z przetargów.

Tabela 28. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.

Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofert.	Liczba mg	Wartość brutto	Cena brutto/mg
Wenetoklaks						
COZL/DZP/MBK/3411/PN-6/23 Dostawa leków onkologicznych na potrzeby pacjentów COZL. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli	https://platformazakupowa.pl/transakcja/724344	09.03.2023	ABBVIE Sp. z o.o.	2 653 700,00	3 412 566,10 zł	1,286 zł
ZP/p/4/2023 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII ORAZ PROGRAMÓW LEKOWYCH WRAZ ZE SPRZĘTEM JEDNORAZOWYM STOSOWANYM DO PRZYGOTOWANIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego Oddział: Dział zamówień publicznych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/732504	23.03.2023	ABBVIE Sp. z o.o.	1 241 800,00	1 597 033,37 zł	1,286 zł
LA.280.12-13.2023 Sukcesywne dostawy leków refundowanych-LA.280.12-13.2023. Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze	https://platformazakupowa.pl/transakcja/721572	07.02.2023	ABBVIE Sp. z o.o.	44 800,00	57 611,22 zł	1,286 zł
LA.280.29.2022 Sukcesywne dostawy leków refundowanych-LA.280.29.2022. Szpital Uniwersytecki im. Karola Marcinkowskiego w Zielonej Górze	https://platformazakupowa.pl/transakcja/707159	19.01.2023	ABBVIE Sp. z o.o.	282 590,00	363 400,77 zł	1,286 zł
Ibrutynib						
ZP/p/4/2023 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH CHEMIOTERAPII ORAZ PROGRAMÓW LEKOWYCH WRAZ ZE SPRZĘTEM JEDNORAZOWYM STOSOWANYM DO PRZYGOTOWANIA LEKU CYTOTOKSYCZNEGO. Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego Oddział: Dział zamówień publicznych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/732504	23.03.2023	Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.	2 268 000,00	1 677 240,43 zł	0,740 zł

Calquence® (akalabrutynib)

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

Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofert.	Liczba mg	Wartość brutto	Cena brutto/mg
D25M/251/N/3-6rj/23 Sukcesywne dostawy produktów leczniczych- substancji stosowanych w terapii onkologicznej. Szpitale Pomorskie Sp. z o.o.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/722002	03.03.2023	Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.	1 260 000,00	931 800,24 zł	0,740 zł
WSZ-EP-2/2023 Dostawa leków stosowanych w ramach programów lekowych, chemioterapii i leków wspomagających. Wojewódzki Szpital Zespolony w Koninie	https://platformazakupowa.pl/transakcja/735617	03.04.2023	Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.	302 400,00	223 637,76 zł	0,740 zł
ZP-23-016UN DOSTAWA LEKÓW 5. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	https://platformazakupowa.pl/transakcja/724301	27.02.2023	Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.	966 000,00	714 380,14 zł	0,740 zł

Calquence® (akalabrutynib)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 20/04/2023).....	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®.	16
Tabela 3. Analizy MAIC – OS i PFS (po dopasowaniu); MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020.	18
Tabela 4. Schemat dawkowania produktu leczniczego Calquence®.	21
Tabela 5. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence® [REDACTED]	21
Tabela 6. Schematy dawkowania interwencji uwzględnionych w modelu (IBR, VEN+R).	23
Tabela 7. Ceny jednostkowe przyjętych w analizie komparatorów w leczeniu CLL.....	24
Tabela 8. Oszacowanie średniej ceny efektywnej za 1 mg ibrutynibu i wenetoklaksu w 2022 r. na podstawie danych NFZ.	24
Tabela 9. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leczenia.	26
Tabela 10. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 69/2023/DGL, AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022).	27
Tabela 11. Koszty hospitalizacji diagnostycznej w ramach leczenia migotania przedsionków (statystyki.nfz.gov.pl).	28
Tabela 12. Koszt leczenia migotania przedsionków – dane wykorzystane w analizie podstawowej.....	29
Tabela 13. Koszt leczenia migotania przedsionków – dane wykorzystane w analizie wrażliwości.	29
Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	31
Tabela 15. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.	32
Tabela 16. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu [REDACTED]	34
Tabela 17. Zestawienie kosztów CMA [REDACTED]	37
Tabela 18. Wyniki analizy progowej dla opakowania Calquence®, 60 tabl. a 100 mg.....	39
Tabela 19. Wyniki AW CMA – warianty analizy scenariuszowej [REDACTED]	40
Tabela 20. Wyniki AW CMA – warianty analizy scenariuszowej [REDACTED]	40
Tabela 21. Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy	42
Tabela 22. Autorzy analizy ekonomicznej.	47
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – Pubmed.....	49
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – Embase.	49
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – Cochrane Library.	50
Tabela 26. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych analiz ekonomicznych.	52
Tabela 27. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	54
Tabela 28. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.	57

Spis Wykresów

Wykres 1. Analiza minimalizacji kosztów, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]	35
Wykres 2. Struktura kosztów leczenia, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]	36
Wykres 3. Analiza minimalizacji kosztów, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]	37
Wykres 4. Struktura kosztów leczenia, AKA vs IBR vs VEN+R [REDACTED]	38
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence®	51

Piśmiennictwo

- 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 2023** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2023.
- AWA Imbruvica 2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.34.2022 Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7794-73-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- ChPL Calquence** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>, data ostatniego dostępu: 19.04.2023 r.
- ChPL Imbruvica** Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>, data ostatniego dostępu: 19.04.2023 r.
- ChPL Venclyxto** Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>, data ostatniego dostępu: 19.04.2023 r.
- AKL Calquence 2023** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza kliniczna. Kraków 2023.
- PTHIT_PALG-CLL 2021** Hus I, Giannopoulos K, Jamrozik K et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
- MAIC AstraZeneca 2020** AstraZeneca. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy and tolerability outcomes with acalabrutinib versus selected comparators for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. Study report 4 October 2019 (Updated 10 June 2020). Raport niepublikowany.
- MAIC PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2020 PBAC Meeting. Calquence® (Acalabrutinib) Capsule 100 mg, AstraZeneca Pty Ltd. Dostęp online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/acalabrutinib-psd-march-2020.docx>. Data ostatniego dostępu: 28.04.2023 r.
- AE Imbruvica 2022** HealthQuest. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7794-73-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 26.04.2023 r.
- CSR ASCEND 2020** A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Protocol No: Study ACE-CL-309. PRO Study Report. 30 July 2019. Raport niepublikowany.
- NFZ 69/2023/DGL** Zarządzenie Nr 69/2023/DGL z dnia 21-04-2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

- AE Venclyxto 2020** HTA Consulting sp z o.o. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Analiza ekonomiczna. Kraków, sierpień 2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7133-294-2020-zlc>. Data ostatniego dostępu: 19.04.2023 r.
- NFZ 17/2022/DGL** Zarządzenie Nr 17/2022/DGL z dnia 11-02-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- AOTMiT 65/2022** Rekomendacja nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AE Calquence 2021** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza ekonomiczna. Kraków 2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7537-143-2021-zlc>. Data ostatniego dostępu: 19.04.2023 r.
- 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.
- Byrd 2021** Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *JCO*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210
- Ghia 2022** Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*. 2022;6(12):e801.
- Munir 2019** Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-1363. doi:10.1002/ajh.25638
- Seymour 2018** Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120. doi:10.1056/NEJMoa1713976
- BIA Imbruvica 2022** HealthQuest. Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2022. Dostęp on-line pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7794-73-2022-zlc>. Data ostatniego dostępu: 19.04.2023 r.
- Chanan-Khan 2017** Chanan-Khan AA, Zaritsky A, Egyed M, et al. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(11):e534–e543. doi:10.1016/S2352-3026(17)30168-0
- Montillo 2019** Montillo M, Illés Á, Robak T, Pristupa AS, Wach M, Egyed M, Delgado J, Jurczak W, Morschhauser F, Schuh A, Eradat H, Shreay S, Barrientos JC, Zelenetz AD. Idelalisib addition has neutral to beneficial effects on quality of life in bendamustine/rituximab-treated patients: results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Nov 15;17(1):173.

- Vreman 2019** Vreman RA, Geenen JW, Hövels AM, Goettsch WG, Leufkens HGM, Al MJ. Phase I/II Clinical Trial-Based Early Economic Evaluation of Acalabrutinib for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(6):883-893. doi:10.1007/s40258-019-00496-1
- Marinato 2022** Marinato A, Takao A, Campos L, Silva R, Tanaka S. EE365 Cost-Minimization and Budget Impact Analysis of Venetoclax Plus Obinutuzumab Compared With Acalabrutinib in the First Line and R/R Chronic Lymphocytic Leukemia From the Brazilian Private Healthcare Perspective. *Value Health* 2022; 25(12):S126-S127.
- CADTH 2020** Cadth Drug Reimbursement Review; Pharmacoeconomic Report. Acalabrutinib (Calquence). AstraZeneca Canada Inc. Indication: As monotherapy for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Version: Final. Publication Date: November 17, 2020. Dostępny online pod adresem: <https://www.cadth.ca/acalabrutinib-calquence-chronic-lymphocytic-leukemia-details>
Data ostatniego dostępu: 21.04.2023
- NICE 2020** Single Technology Appraisal: Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukemia [ID1613]. Committee Papers. Dostępny online: <https://www.nice.org.uk/guidance/in-development/gid-ta10532/documents>, data ostatniego dostępu: 14.04.2021.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- AOTMiT 07/2022** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352)
- DGL 01/03/2023** Raport refundacyjny - Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- MZ 20/04/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
- DGL 25/04/2023** Komunikat DGL z dnia 25.04.2023 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8382.html>
- UR NFZ 8/2023** Uchwała Nr 8/2023/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.