

# Analiza Ekonomiczna

## Calquence<sup>®</sup> (akalabrutynib)

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

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto: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 13 maja 2024 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.....	12
2.3 Komparatory.....	13
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	17
4.1 Metodyka.....	17
4.1.1 Cel .....	17
4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	17
4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	18
4.2.1 Źródła danych wtórnych.....	18
4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....	19
4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	27
5 Metodyka analizy ekonomicznej .....	32
5.1 Strategia analityczna.....	32
5.2 Perspektywa analizy.....	34
5.3 Horyzont czasowy .....	34
5.4 Długość cyklu modelu .....	35
5.5 Dyskontowanie .....	35
5.6 Modelowanie czasu leczenia .....	35
5.7 Charakterystyka populacji docelowej .....	37
6 Ocena kosztów .....	37
6.1 Koszty lekowe .....	39
6.2 Koszty podania leków .....	40

6.3	Koszty diagnostyki oraz monitorowania .....	41
6.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych .....	42
7	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie .....	44
7.1	Analiza podstawowa .....	44
7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	45
8	Walidacja modelu.....	47
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu .....	47
8.2	Walidacja konwergencji.....	47
8.3	Walidacja zewnętrzna.....	47
9	Wyniki analizy podstawowej .....	48
9.1	.....	48
9.2	.....	50
9.3	Wyniki analizy progowej.....	53
10	Wyniki analizy wrażliwości .....	53
10.1	.....	54
10.1	.....	58
11	Obliczenia wynikające z w art. 13 ust. 3 ustawy.....	63
12	Ograniczenia analizy .....	64
13	Dyskusja .....	65
14	Wnioski końcowe .....	66
15	Załączniki.....	68
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	68
15.2	Ceny jednostkowe komparatorów – dane z przetargów. ....	69
	Spis Tabel .....	73
	Spis Wykresów .....	75
	Piśmiennictwo .....	76

## Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AKA	akalabrutynib
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
BTKi	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (z ang. <i>Bruton Tyrosine Kinase</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> )
CMA	Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i> )
CrCl	klirens kreatynowy
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i> ).
CZN	cena zbytu netto
del17p	delecja 17p
FCR	terapia skojarzona fludarabiną z cyklofosfamidem i rytuksymabem
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBsAb	<i>Hepatitis B core antibody</i>
HBsAg	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (z ang. <i>International Classification of Diseases</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IgHV	mutacja w genie łańcucha ciężkiego immunoglobulin (z ang. <i>immunoglobulin heavy chain variable region gene</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	jednorodne grupy pacjentów

kaps.	kapsułki
mutTP5	mutacja w genie TP53
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OBI	obinutuzumab
OBI+CLB	terapia skojarzona obinutuzumabem z chlorambucylem
OS	czas przeżycia całkowitego (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</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
PSA	model przeżycia podzielonego (z ang. <i>Partitioned Survival Analysis</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDI	rzeczywista intensywność dawkowania (z ang. <i>relative dose intensity</i> )
■	■
tab.	tabletki
VEN	wenetoklaks
WEN+IBR	terapia skojarzona wenetoklaksem i ibrutynibem
WEN+OBI	terapia skojarzona wenetoklaksem i obinutuzumabem
ZAN	zanubrutynib

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut $TP53$ ), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland sp. z o. o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Calquence® w postaci:

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

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

### Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu Calquence® przeprowadzono z wykorzystaniem modelu obliczeniowego, skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Analiza ekonomiczna zawiera

analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2024*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na status 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*).

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) będącego selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii (AKA).

Jako komparatory (C), czyli technologie opcjonalne dla wnioskowanej interwencji uwzględniono refundowane w rozważanym wskazaniu w ramach programu B.79 schematy: wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI), monoterapię zanubrytynibem (ZAN) i leczenie skojarzone ibrytunibem z wenetoklaksem.

Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są wyłącznie koszty porównywanych technologii medycznych.

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W ramach analizy uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu. W modelu przyjęto horyzont roczny (12 miesięcy).

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Calquence® otrzymano od Wnioskodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją produktu Calquence® [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Ceny jednostkowe dla pozostałych substancji czynnych ujętych w analizie oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz odnalezionych najnowszych danych przetargowych.

Wyceny jednostkowe świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego w związku z podaniem leków, diagnostyką i monitorowaniem leczenia zaczerpnięto z aktualnego zarządzenia NFZ.

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono jako porównanie całkowitego kosztu terapii ocenianą interwencją oraz komparatorami, w pierwszej linii leczenia CLL, w przeliczeniu na jednego leczonego pacjenta.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny

zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

## Wyniki analizy ekonomicznej (CMA)

W wariancie podstawowym analizy [REDACTED],  
[REDACTED],  
średni całkowity koszt leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oszacowano na:

- [REDACTED] zł w ramieniu AKA,
- [REDACTED] zł w ramieniu WEN+OBI,
- [REDACTED] zł w ramieniu ZAN,
- [REDACTED] zł w ramieniu WEN+IBR.

Koszt leczenia produktem leczniczym Calquence® jest [REDACTED] w porównaniu z terapią wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem, o [REDACTED] w porównaniu z ZAN i [REDACTED] w porównaniu z WEN+IBR.

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej. W każdym wariancie analizy monoterapia akalabrutynibem jest interwencją [REDACTED] od monoterapii zanubrytynibem i terapii skojarzonej ibrutynibem z wenetoklaksem. W porównaniu ze schematem WEN+OBI schemat AKA [REDACTED] [REDACTED] w każdym wariancie od porównywanej interwencji [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. Największą zmianę



wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej we wszystkich ramionach porównania uzyskano w przypadku zmiany [REDACTED]

W wariancie podstawowym analizy [REDACTED], średni całkowity koszt leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w ramieniu akalabrutynibu [REDACTED], jednocześnie koszty stosowania pozostałych interwencji nie uległy zmianie. Przy [REDACTED] terapia schematem AKA jest [REDACTED] od wszystkich uwzględnionych ze schematem WEN+OBI, o [REDACTED] w porównaniu z monoterapią zanubrytynibem oraz o [REDACTED] w porównaniu ze schematem WEN+IBR.

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości leczenie akalabrutynibem było interwencją o [REDACTED] koszcie całkowitym w stosunku do porównywanych komparatorów. Największą zmianę wyników względem analizy podstawowej, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Analiza progowa

Ze względu na [REDACTED] Progowa cena hurtowa brutto za opakowanie Calquence® 60 tab. a 100 mg w analizie podstawowej wynosi:

- [REDACTED] zł w porównaniu z WEN+OBI,
- [REDACTED] zł w porównaniu z ZAN,
- [REDACTED] zł w porównaniu z WEN+IBR.

### Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza minimalizacji-kosztów wykazała, że [REDACTED], akalabrutynib jest [REDACTED] od uwzględnionych komparatorów, co wiąże się z uzyskaniem [REDACTED].

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w monoterapii w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut $TP53$ ), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)”.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego:

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

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

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2024*), 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 2024*) 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 wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej, bez względu na status delecji w regionie krótkiego ramienia chromosomu 17 (del17p) i/lub mutacji genu *TP53* (m*TP53*).

Aktualnie zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (załącznik B.79 do *MZ 18/03/2024*), akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia stosowany jest u pacjentów spełniających poniższe kryteria:

1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
2. udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanego statusu *IgHV*.

Na podstawie wnioskowanego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2024*), proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu w całej populacji pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłej białaczki limfocytowej, tj. rozszerzenie wskazania dla akalabrutynibu o pacjentów niespełniających kryterium 2. w aktualnie obowiązującym programie lekowym.

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 2024*).

## 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 antygeny limfocyty 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 2024*).

### 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) 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.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2024*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI)** i **zanubrutynib w monoterapii (ZAN)** zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz zapisami aktualnego programu lekowego (*MZ 18/03/2024*): Dodatkowo w analizie uwzględniono schemat leczenia **ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem (WEN+IBR)** w związku z planowanym rozpoczęciem refundacji wraz z wejściem w życie obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r.

Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB) nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej ze względu na znikomy udział schematu OBI+CLB w leczeniu CLL zgodnie z odpowiedziami prof. dr hab. D. Wołowca do analizy weryfikacyjnej dla ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem w pierwszej linii leczenia CLL (*AWA Imbruvica 2023*), gdzie podano aktualne udziały schematu OBI+CLB równe 4%, natomiast po wprowadzeniu do refundacji schematu WEN+IBR udział OBI+CLB zmaleje do 1%. Powyższe prognozy nie uwzględniały monoterapii zanubrutynibem, którego refundacja w ramach programu lekowego B.79 rozpoczęła się 1 stycznia 2024 r., w związku z czym zasadne jest założenie, że

terapia akalabrutynibem będzie konkurowała przede wszystkim z innymi schematami leczenia opartymi na inhibitorach kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi).

Szczegółowe kryteria kwalifikacji:

#### ***wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem***

1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;
2. ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.

#### ***zanubrutynib w monoterapii***

1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;
2. przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (*fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab*) zdefiniowane jako:
  - a) wiek 65 lat i powyżej albo
  - b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:
    - CrCl (klirens kreatyniny)  $\geq 30$  ml/min oraz  $< 70$  ml/min lub
    - liczba punktów wg skali CIRS  $> 6$  lub
    - wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat  $\geq 1$  ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub  $\geq 3$  infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.

#### ***ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem***

1. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2024*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 5.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Calquence® i przyjętych komparatorów (WEN+OBI, ZAN, WEN+IBR). Uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej, wraz z zestawieniem wyników porównania pośredniego skuteczności akalabrutynibu, ibrutynibu i wenetoklaksu, przedstawiono w Rozdziale 5.1.

## 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 18/03/2024). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją, to:

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

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

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 18/03/2024).

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

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

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 <sup>1)</sup>	[REDAKTOWANE]
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	[REDAKTOWANE]
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Podstawa limitu	Tak
PDD <sup>4)</sup>	200 mg
Liczba PDD w opakowaniu	30

Calquence® (akalabrutynib)

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



Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Cena hurtowa / PDD	██████
Wysokość limitu finansowania	██████
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Koszt dziennej terapii <sup>5)</sup>	██████
████████████████████	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████

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;

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

5) według ceny zbytu netto i DDD.

## 4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

### 4.1 Metodyka

#### 4.1.1 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.

#### 4.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

##### Kryteria włączenia badań

- Populacja: chorzy na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfocytową,
- Interwencja: substancja czynna akalabrutynib (produkt leczniczy Calquence®), w monoterapii,
- 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.

## 4.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

### 4.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 19 marca 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *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 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	471
2	"chronic lymphatic leukemia" OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	35 288
3	"untreated" OR "previously untreated" OR "first-line" OR "first-line"	313 797
4	#1 AND #2 AND #3	38
5	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 612 816
6	#4 AND #5	7

Data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2024 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	202
2	"chronic lymphatic leukemia" OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	2 222
3	"untreated" OR "previously untreated" OR "first-line" OR "first-line"	49 469
4	#1 AND #2 AND #3	38
5	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	89 439
6	#4 AND #5	3

Data ostatniego wyszukiwania: 19.03.2024 r.

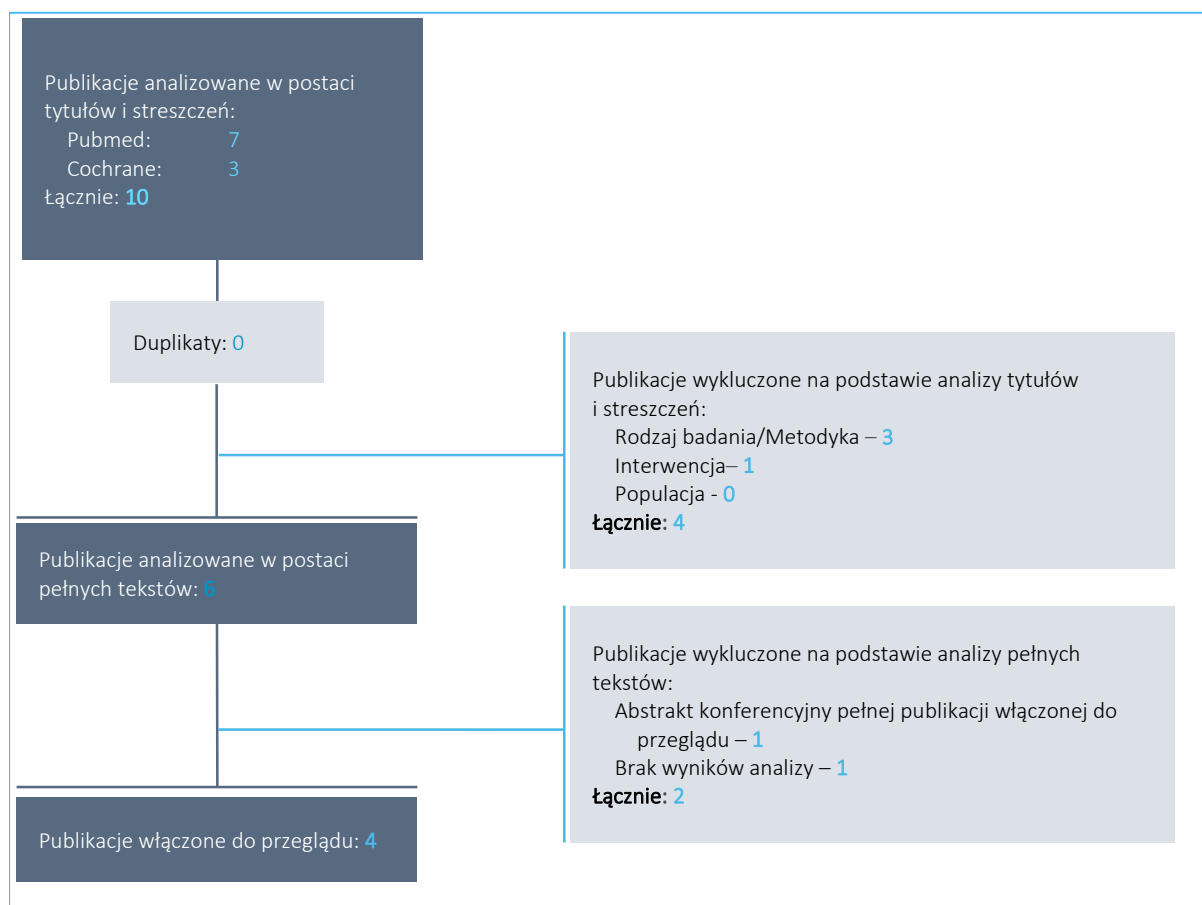
W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **10 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie.

#### 4.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie 10 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 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 pełne publikacje, 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 5. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Alrawashdh 2022</i>	Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową		<b>Koszty całkowite</b>
	Kraj: Stany Zjednoczone Ameryki		WEN+OBI: 561 821 \$
	Sposób modelowania: 7-stanowy model Markova <sup>1</sup>		RIT+CLB: 571 435 \$
	Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		OBI+CLB: 611 192 \$
	Typ analizy: CUA, CEA, NMB	WEN+OBI vs RIT+CLB	OFA+CLB: 626 977 \$
	Horyzont czasowy: 10 lat	WEN+OBI vs OBI+CLB	BEN+RIT: 729 787 \$
	Źródło danych klinicznych: metaanaliza sieciowa	WEN+OBI vs OFA+CLB	IBR: 1 144 321 \$
	Użyteczności:	WEN+OBI vs BEN+RIT	AKA: 1 176 342 \$
	PFS without therapy: 0,82	WEN+OBI vs IBR	IBR+OBI: 1 184 957 \$
	PFS without second-line therapy: 0,71	WEN+OBI vs AKA	IBR+RIT: 1 196 410 \$
	PFS on initial therapy oral treatment: 0,71	WEN+OBI vs IBR+OBI	AKA+OBI: 1 298 638 \$
	PFS on initial therapy iv treatment: 0,67	WEN+OBI vs AKA+OBI	<b>Całkowite LY</b>
	PFS on targeted therapy: 0,799		WEN+OBI: 4,49
	Progression after first-line treatment: 0,66		RIT+CLB: 2,78
	PFS on second-line treatment: 0,55		OBI+CLB: 3,33
	PFS on initial therapy with increased hospital visits: 0,55		OFA+CLB: 2,86
	Relapsed lines of treatment: 0,42		BEN+RIT: 2,74
	Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY		IBR: 5,26
	Dyskontowanie: 3,0% dla kosztów i efektów		AKA: 5,69
			IBR+OBI: 5,36
			IBR+RIT: 5,29
			AKA+OBI: 6,29
			<b>Całkowite QALY</b>
			WEN+OBI: 3,54
			RIT+CLB: 2,09
			OBI+CLB: 2,47
			OFA+CLB: 2,17
		BEN+RIT: 2,11	
		IBR: 4,26	
		AKA: 4,60	
		IBR+OBI: 4,29	
		IBR+RIT: 4,27	
		AKA+OBI: 5,01	

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
			<b><u>Wyniki inkrementalne</u></b>
			<b>WEN+OBI vs AKA</b>
			ICER: 512 101 \$/LY
			ICUR: 579 737 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs RIT+CLB</b>
			ICER: -5 622 \$/LY
			ICUR: -6 630 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs OBI+CLB</b>
			ICER: -42 561 \$/LY
			ICUR: -46 141 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs OFA+CLB</b>
			ICER: -39 973 \$/LY
			ICUR: -47 559 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs BEN+RIT</b>
			ICER: -95 981 \$/LY
			ICUR: -117 459 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs IBR</b>
			ICER: 756 484 \$/LY
			ICUR: 809 028 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs IBR+OBI</b>
			ICER: 716 248 \$/LY
			ICUR: 830 848 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs IBR+RIT</b>
			ICER: 793 236 \$/LY
			ICUR: 869 300 \$/QALY
			<b>WEN+OBI vs AKA+OBI</b>
			ICER: 409 343
			ICUR: 501 236

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
Chatterjee 2021	<p>Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, populacja „unfit”</p> <p>Kraj: Stany Zjednoczone Ameryki</p> <p>Sposób modelowania: PSA z 3 stanami</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</p> <p>Typ analizy: CUA, CEA, NMB</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni (20 lat)</p> <p>Długość cyklu obliczeniowego: 28 dni</p> <p>Źródło danych klinicznych: CLL14, NMA</p> <p>Użyteczności: przed progresją: 0,670, po progresji: 0,600</p> <p>Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY</p> <p>Dyskontowanie: 3,0% dla kosztów i efektów</p>	<p>WEN+OBI vs OBI+CLB</p> <p>WEN+OBI vs BEN+RIT</p> <p>WEN+OBI vs IBR</p> <p>WEN+OBI vs IBR+OBI</p> <p>WEN+OBI vs IBR+RIT</p> <p>WEN+OBI vs AKA</p> <p>WEN+OBI vs AKA+OBI</p>	<p><b>WEN+OBI vs AKA</b></p> <p>Ink. koszty: 1 579 737 \$</p> <p>Ink. LY: 0,54</p> <p>Ink. QALY: 0,672</p> <p>ICUR: 2 349 304 \$</p>
			<p><b>WEN+OBI vs AKA+OBI</b></p> <p>Ink. koszty: 1 656 154 \$</p> <p>Ink. LY: 0,55</p> <p>Ink. QALY: 0,961</p> <p>ICUR: 1 724 052 \$</p>
			<p><b>WEN+OBI vs OBI+CLB</b></p> <p>Ink. koszty: 200 028 \$</p> <p>Ink. LY: 0</p> <p>Ink. QALY: -0,333</p> <p>ICUR: WEN+OBI dominujący</p>
			<p><b>WEN+OBI vs BEN+RIT</b></p> <p>Ink. koszty: 304 759 \$</p> <p>Ink. LY: -0,70</p> <p>Ink. QALY: -0,706</p> <p>ICUR: WEN+OBI dominujący</p>
			<p><b>WEN+OBI vs IBR</b></p> <p>Ink. koszty: 754 460 \$</p> <p>Ink. LY: -0,70</p> <p>Ink. QALY: -0,517</p> <p>ICUR: WEN+OBI dominujący</p>
			<p><b>WEN+OBI vs IBR+OBI</b></p> <p>Ink. koszty: 1 488 400 \$</p> <p>Ink. LY: 0,01</p> <p>Ink. QALY: 0,022</p> <p>ICUR: 67 856 575 \$/QALY</p>
			<p><b>WEN+OBI vs IBR+RIT</b></p> <p>Ink. koszty: 749 848 \$</p> <p>Ink. LY: -0,79</p> <p>Ink. QALY: -0,576</p> <p>ICUR: WEN+OBI dominujący</p>

Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową  
 Kraj: Kanada  
 Sposób modelowania: PSA z 3 stanami  
 Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$  
 Typ analizy: CUA  
 Horyzont czasowy: 10 lat  
 Długość cyklu obliczeniowego: 28 dni  
 Źródło danych klinicznych: *CLL14*, NMA  
 Użyteczności:  
populacja „unfit”  
 PFS: 0,670; PS: 0,600  
populacja ITT  
 PFS: 0,800; PS: 0,680  
 Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY  
 Dyskontowanie: 1,5% dla kosztów i efektów

Chatterjee  
2022

WEN+OBI vs OBI+CLB  
 WEN+OBI vs CLB+RIT  
 WEN+OBI vs BEN+RIT  
 WEN+OBI vs IBR  
 WEN+OBI vs AKA  
 WEN+OBI vs FCR

**Populacja „unfit”**  
WEN+OBI vs AKA  
 Ink. koszty: 651 070 \$  
 Ink. QALY: 0,304  
 ICUR: 2 139 180 \$/QALY  
WEN+OBI vs OBI+CLB  
 Ink. koszty: 94 560 \$  
 Ink. QALY: -0,215  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
CLB+RIT  
 Ink. koszty: 162 986 \$  
 Ink. QALY: -0,542  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
BEN+RIT  
 Ink. koszty: 181 492 \$  
 Ink. QALY: -0,414  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
WEN+OBI vs IBR  
 Ink. koszty: 518 290 \$  
 Ink. QALY: -0,256  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
**Populacja „unfit”, z del17p/mutTP53**  
WEN+OBI vs OBI+CLB  
 Ink. koszty: 121 596 \$  
 Ink. QALY: -0,209  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
WEN+OBI vs IBR  
 Ink. koszty: 375 061 \$  
 Ink. QALY: 0,257  
 ICUR: 1 458 423 \$/QALY  
**Populacja „unfit”, bez del17p/mutTP53**  
WEN+OBI vs OBI+CLB  
 Ink. koszty: 81 373 \$  
 Ink. QALY: -0,207  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
**Populacja „unfit”, z mutacją IgVH**  
WEN+OBI vs OBI+CLB  
 Ink. koszty: 83 163 \$  
 Ink. QALY: -0,218  
 ICUR: WEN+OBI dominujący  
**Populacja „unfit”, bez mutacji IgVH**  
WEN+OBI vs OBI+CLB  
 Ink. koszty: 147 590 \$  
 Ink. QALY: -0,242  
 ICUR: WEN+OBI dominujący



Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
			<b>Populacja ITT</b> <u>WEN+OBI vs AKA</u> Ink. koszty: 648 737 \$ Ink. QALY: -0,371 ICUR: 1 748 296 \$/QALY <u>WEN+OBI vs OBI+CLB</u> Ink. koszty: 92 919 \$ Ink. QALY: -0,369 ICUR: WEN+OBI dominujący <u>WEN+OBI vs FCR</u> Ink. koszty: 83 163 \$ Ink. QALY: -0,218 ICUR: WEN+OBI dominujący <u>WEN+OBI vs CLB+RIT</u> Ink. koszty: 160 900 \$ Ink. QALY: -0,815 ICUR: WEN+OBI dominujący <u>WEN+OBI vs BEN+RIT</u> Ink. koszty: 177 611 \$ Ink. QALY: -0,690 ICUR: WEN+OBI dominujący <u>WEN+OBI vs IBR</u> Ink. koszty: 537 478 \$ Ink. QALY: -0,290 ICUR: WEN+OBI dominujący

<i>Munir 2020</i>	Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, populacja „unfit” Kraj: Wielka Brytania Sposób modelowania: model semi-Markova z 3. stanami Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ Typ analizy: CUA Horyzont czasowy: dożywotni (30 lat) Źródło danych klinicznych: <i>ELEVATE-TN</i> Użyteczności: bd. Próg opłacalności: 30 000 £/QALY Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów	AKA vs OBI+CLB	Ink. koszty: 34 974 £ Ink. QALY: 1,14 ICUR: 30 701 £/QALY
-------------------	---	----------------	---

RIT – rytuksymab; OFA – ofatumumab; BEN – bendamustyna; FCR – fludarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem  
 1 stany zdefiniowane w modelu: *progression free, progression without second-line treatment, progression free after initiating second-line treatment, progression after the second-line treatment, progression free on third-line therapy, progression after the third-line treatment, death*

Publikacja *Alrawashdh 2022* przedstawiała analizę kosztów-efektywności oraz analizę wpływu na budżet płatnika publicznego w USA leczenia wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocy-

tową. Analizę przeprowadzono w 10-letnim horyzoncie czasu z wykorzystaniem modelu Markova z różnicowaniem na 7 stanów. Dane kliniczne dla porównywanych interwencji uzyskano w wyniku przeprowadzonej meta-analizy sieciowej. Wskaźniki ICER i ICUR obliczono w odniesieniu do schematu lekowego WEN+OBI. W przyjętym horyzoncie czasu koszt terapii WEN+OBI oszacowano na 561 821 \$ przy osiągniętych efektach w postaci 4,49 LY oraz 3,54 QALY. W ramieniu AKA koszt całkowity leczenia wynosił 1 176 342 \$ przy osiągniętych efektach w postaci 5,69 LY i 4,60 QALY, w wyniku czego uzyskano wartości ICER i ICUR kolejno 512 101 \$/LY i 579 737 \$/QALY. Całkowity koszt leczenia OBI+CLB oszacowano na 611 192 \$. Stosowanie terapii skojarzonej obinutuzumabem z chlorambucylem skutkowało uzyskaniem dodatkowych lat życia w postaci 3,33 LY oraz 2,47 QALY. Wartość wskaźnika ICER wyniosła -42 561 \$/LY oraz -46 141 \$/QALY.

Badanie *Chatterjee 2021* dotyczyło analizy kosztów efektywności stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w ramach pierwszej linii leczenia CLL w populacji „*unfit*” zgodnej z badaniem *CLL14*, z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Jako główne źródła danych o efektywności porównywanych terapii wykorzystano badanie *CLL14* oraz przeprowadzoną meta-analizę sieciową. Inkrementalny koszt stosowania monoterapii akalabrutynibem w porównaniu z WEN+OBI wyniósł 1 579 737 \$ przy uzyskaniu dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci 0,672 QALY. Wartość wskaźnika ICUR wyniosła 2 349 304 \$/QALY. W porównaniu ze schematem OBI+CLB terapia WEN+OBI była tańsza o 200 028 \$ przy mniejszych efektach inkrementalnych - -0,333 QALY. Leczenie WEN+OBI w porównaniu z OBI+CLB było terapią dominującą.

Analizę kosztów-użyteczności dla zastosowania schematu WEN+OBI w pierwszej linii leczenia CLL w Kanadzie przedstawiono również w publikacji *Chatterjee 2022*. Do modelowania przeżycia wykorzystano model przeżycia podzielonego (PSA) w horyzoncie 10 lat. W populacji „*unfit*” inkrementalny koszt w porównaniu AKA vs WEN+OBI oszacowano na 651 070 \$ przy uzyskaniu dodatkowych efektów w postaci 0,304 QALY. Skutkowało to uzyskaniem wskaźnika ICUR w wysokości 2 139 180 \$/QALY. W całej populacji pacjentów leczonych w ramach 1L leczenia CLL całkowity koszt leczenia WEN+OBI wynosił 219 651 \$, natomiast w ramieniu AKA koszt całkowity leczenia w 10-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na 868 388 \$. Zastosowanie monoterapii akalabrutynibem skutkowało uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 0,371 QALY. Wartość wskaźnika ICUR obliczono na 1 748 296 \$/QALY. W porównaniu z obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem terapia z wykorzystaniem schematu WEN+OBI była dominująca we wszystkich populacjach rozważanych w ramach analizy.

W badaniu *Munir 2020* przedstawiono analizę kosztów-efektywności stosowania monoterapii akalabrutynibem w porównaniu ze schematem OBI+CLB w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, u których zastosowanie chemioterapii opartej na flutarabinie jest nie wskazane, z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii. Do modelowania wykorzystano model Markova z trzema stanami zdrowotnymi. Dane kliniczne pochodziły z badania RCT dla monoterapii akalabrutynibem *ELEVATE-TN*. Inkrementalny koszt i efekty w postaci QALY oszacowano kolejno na 34 974 \$ i 1,14 QALY, co skutkuje uzyskaniem wskaźnika ICUR w wysokości 30 701 \$. Uzyskana wartość przekracza ustalony próg opłacalności w wysokości 30 000 £.

### 4.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych 19 marca 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 z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową uwzględnione 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 Autorite de Sante (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)*;
- *Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA)*.

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono pięć dokumentów• zawierające opis oceny farmakoekonomicznej leku Calquence® w rozważanym wskazaniu: ocena *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020)*, raport *Canadian Agency for Drugs and Technologies*

in Health (CADTH 2021), raport Scottish Medicines Consortium (SMC 2021), ocena Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2021) oraz ocena niemieckiej agencji Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA 2021). W poniższej tabeli zestawiono wyniki wyszukiwania.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2021	Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym CLL, u których schematy leczenia oparte na fludarabinie nie są wskazane lub w wieku 65+ (populacja „unfit”) Kraj: Kanada Sposób modelowania: model semi-Markowa		<b>W ocenie Wnioskodawcy:</b> <u>AKA vs IBR</u> Ink. koszt: -65 624 \$ Ink. QALY: -0,06 ICUR: AKA dominujący
	Typ analizy: CUA Perspektywa: Perspektywa płatnika publicznego, koszty w \$ Horyzont czasowy: 20 lat Dyskontowanie: 5,0% dla kosztów i efektów Użyteczności: b.d. Źródło danych klinicznych: badania ELEVATE-TN, MURANO, RESONATE Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY	AKA vs IBR AKA vs OBI+CLB	<u>AKA vs OBI+CLB</u> Ink. koszt: 237 754 \$ Ink. QALY: 2,79 ICUR: 85 147 \$/QALY <b>W ocenie komisji:</b> <u>AKA vs IBR</u> ICUR: AKA dominujący <u>AKA vs OBI+CLB</u> Ink. koszt: 147 524 \$ Ink. QALY: 2,25 ICUR: 65 672 \$/QALY
NICE 2020	Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym CLL Kraj: Wielka Brytania Sposób modelowania: model semi-Markowa Horyzont czasowy: 30 lat Długość cyklu obliczeniowego: 28 dni Typ analizy: CUA Perspektywa: Perspektywa płatnika publicznego, koszty w £ Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów Źródło danych klinicznych: badanie ELEVATE-TN, MURANO, RESONATE Próg opłacalności: 20 000 – 30 000 £/QALY	AKA vs OBI+CLB	Terapia AKA jest kosztowo-efektywna (wyniki dotyczące kosztów i efektów osiągniętych w analizie utajnione)

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>PBAC 2021</i>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym CLL/SLL, niekwalifikujący się do chemioimmunoterapii opartej na fludarabynie (populacja „unfit”)</p> <p>Kraj: Australia</p> <p>Sposób modelowania: PSA</p> <p>Horyzont czasowy: 15 lat</p> <p>Długość cyklu obliczeniowego: 1 miesiąc</p> <p>Typ analizy: CEA i CUA</p> <p>Perspektywa: Perspektywa płatnika publicznego, koszty w \$</p> <p>Użyteczności: przed progresją: 0,817, po progresji: 0,657</p> <p>Źródło danych klinicznych: badania <i>ELEVATE-TN</i>, <i>RESONATE</i>, <i>ASCEND</i> i <i>Kosmas 2015</i></p> <p>Dyskontowanie: 5,0% dla kosztów i efektów</p> <p>Próg opłacalności: 45 000 – 60 000 \$/QALY</p>	AKA vs OBI+CLB	<p><u>AKA</u></p> <p>Całkowite QALY: 6,85</p> <p><u>OBI+CLB</u></p> <p>Całkowity koszt: 152 778 \$</p> <p>Całkowite QALY: 6,12</p> <p><b>Wyniki inkrementalne</b></p> <p>Ink. QALY: 0,73</p> <p>ICUR: 55 000-75 000 \$/QALY</p>
<i>SMC 2021</i>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonych CLL, bez del17p/mutTP53, niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR (populacja „unfit”)</p> <p>Kraj: Szkocja</p> <p>Sposób modelowania: model semi-Markowa</p> <p>Długość cyklu obliczeniowego: 28 dni</p> <p>Typ analizy: CUA</p> <p>Perspektywa: Perspektywa płatnika publicznego, koszty w £</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni (30 lat)</p> <p>Użyteczności: stan PFS: 0,783, stan PD: 0,60</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie <i>ELEVATE-TN</i></p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów</p> <p>Próg opłacalności: 20 000 – 30 000 £/QALY</p>	AKA vs OBI+CLB	<p><b>Analiza podstawowa</b></p> <p>ICUR: 98 774 £/QALY</p> <p><b>Analiza wrażliwości</b></p> <p>ICUR: 57 155 – 203 214 £/QALY</p>
<i>GBA 2021</i>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym CLL</p> <p>Kraj: Niemcy</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p> <p>Długość cyklu obliczeniowego: 28 dni</p> <p>Typ analizy: CMA</p> <p>Perspektywa: Perspektywa płatnika publicznego, koszty w €</p> <p>Próg opłacalności: bd</p>	<p>AKA vs FCR</p> <p>AKA vs BR</p> <p>AKA vs CLB+R</p> <p>AKA vs OBI+CLB</p> <p>AKA vs IBR</p>	<p><b>Całkowity koszt</b></p> <p>AKA: 98 190,56 €</p> <p>FCR: 24 704,37 €</p> <p>BR: 25 907,97 €</p> <p>CLB+R: 20 061,17 €</p> <p>OBI+CLB: 28 270,03 €</p> <p>IBR: 73 341,46 €</p>

FCR – fludarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem; PFS – *progression-free state*; PD – *progressed state*  
 PSA – *partitioned survival analysis*, SLL - *small lymphocytic lymphoma*; OBI+R – obinutuzumab w skojarzeniu z rytuksymabem,  
 CLB+R – chlorambucyl w skojarzeniu z rytuksymabem

Ocena *CADTH 2021* dotyczyła zastosowania monoterapii akalabrutynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL niepoddawanych wcześniejszemu leczeniu, dla których niewskazane było zastosowanie schematów chemioterapii opartych na fludarabinie lub byli w wieku powyżej 65 roku życia (populacja „*unfit*”). Jako komparatory właściwe dla wnioskowanej interwencji uznano monoterapię ibrutynibem oraz leczenie skojarzone obinutuzumabem z chlorambucylem. W ocenie Wnioskodawcy leczenie akalabrutynibem w porównaniu z ibrutynibem wiązało się z wygenerowaniem oszczędności w wysokości 65 624 \$ oraz mniejszym efektem zdrowotnym w postaci 0,06 QALY, wobec czego monoterapia akalabrutynibem jest interwencją **dominującą**. W porównaniu ze schematem OBI+CLB leczenie akalabrutynibem było droższe o 237 754 \$ oraz wiązało się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 2,79 QALY w przyjętym horyzoncie czasowym wynoszącym 20 lat. W rezultacie wartość wskaźnika ICUR wyniosła **85 147 \$/QALY**. Dodatkowo agencja CADTH przeprowadziła własną analizę, w której analogicznie do analizy przeprowadzonej przez Wnioskodawcę terapia schematem AKA była **dominująca** względem monoterapii ibrutynibem. W przypadku porównania z obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem inkrementalny koszt terapii akalabrutynibem obniżył się w porównaniu z oceną Wnioskodawcy do 147 524\$, przy uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci 2,25 QALY, co prowadziło do uzyskania wskaźnika ICUR w wysokości 65 672 \$/QALY.

Raport *NICE 2020* dotyczył porównania monoterapii akalabrutynibem w porównaniu z obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem u pacjentów z wcześniej nieleczonej przewlekłą białaczką limfocytową. Agencja utajniła wyniki przeprowadzonej analizy, jednakże wskazano, że leczenie akalabrutynibem jest **kosztowo-efektywne** w porównaniu ze schematem OBI+CLB.

W ocenie złożonej do australijskiej agencji PBAC (*PBAC 2021*) przedłożono analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym CLL i SLL, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii opartej na fludarabinie. Jako komparator właściwy dla wnioskowanej interwencji uznano leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem. Inkrementalny efekt w postaci QALY wyniósł 0,73, co skutkowało uzyskaniem wartości wskaźnika ICUR w zakresie 55 000–75 000 \$/QALY.

W raporcie *SMC 2021* przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności zastosowania monoterapii akalabrutynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym CLL, bez del17p/mutTP53, niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabe, w porównaniu ze schematem OBI+CLB. W analizie podstawowej wartość wskaźnika ICUR wyniosła

**98 774 £/QALY.** Inkrementalny wynik w analizie wrażliwości zawierał się w przedziale od 57,2 tys. £/QALY do 203,2 tys. £/QALY.

Ocena *GBA2021* przedstawiała porównanie rocznych kosztów pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. Jako komparatory dla monoterapii akalabrutynibem przyjęto schematy FCR, BR, CLB+R, OBI+CLB i IBR. W porównaniu ze wszystkimi porównywanymi schematami terapia AKA była interwencją o wyższym koszcie całkowitym przy cenie leku Calquence 60 kaps. a 100 mg równej 8 570,11 €.

## 5 Metodyka analizy ekonomicznej

### 5.1 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 2024*),
- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w porównaniu z przyjętymi komparatorami (*AKL Calquence 2024*).

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.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NMA (z ang. *network meta-analysis*) w ramach równoległe przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL Calquence 2024*) w porównaniu terapii akalabrutynibem z leczeniem skojarzonym wenetoklaksem z ibrutynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic między schematami zarówno dla czasu wolnego od progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Wyniki dla porównania w populacji ogólnej przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Analizy NMA – AKA vs WEN+IBR, OS i PFS, populacja ogólna (*AKL Calquence 2024*).

Komparator	HR (95% CI)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>	
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7miesiący, ocena niezależnej komisji	0,93 (0,48; 1,78)
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena badaczy	0,77 (0,37; 1,62)
Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesiący	0,89 (0,49; 1,59)
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący	0,57 (0,19; 1,77)
Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesiący	1,03 (0,40; 2,62)



Włączone do analizy klinicznej analizy MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison*) wskazują również na brak różnic między wnioskowaną interwencją a wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem i monoterapią zanubrytynibem (szczegółowy opis zob. *AKL Calquence 2024*).

Najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania AKA vs WEN+OBI i AKA vs ZAN, analizy MAIC (*Dauids 2021, Dauids 2021a, Kittai 2023, Alan 2023*).

Punkt końcowy	Wariant analizy	HR (95% CI)
<b>AKA vs WEN+OBI</b>		
PFS	Okres obserwacji: mediana 28 miesięcy ( <i>ELEVATE-TN</i> ) vs 29 miesięcy ( <i>CLL14</i> ) ( <i>Dauids 2021</i> ), ESS = 51 vs N = 216	1,24 (0,57; 2,70), p = 0,59
PFS	Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy ( <i>ELEVATE-TN</i> ) vs 40 miesięcy ( <i>CLL14</i> ) ( <i>Dauids 2021a</i> ), ESS = 51 vs N = 216	0,96 (0,56; 1,65), p = 0,883
OS	Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy ( <i>ELEVATE-TN</i> ) vs 40 miesięcy ( <i>CLL14</i> ) ( <i>Dauids 2021a</i> ), ESS = 51 vs N = 216	0,99 (0,51; 1,91), p = 0,974
<b>AKA vs ZAN</b>		
PFS	24 miesięczne PFS: 92% (85%; 96%) vs 88% (82%; 92%), ( <i>Kittai 2023</i> )	0,76 (0,40; 1,45)
	36 miesięczne PFS: 86% (78%; 91%) vs 84% (79%; 88%), ( <i>Alan 2023</i> )	0,91 (0,53; 1,56)

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.

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 24/10/2023*).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

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

## 5.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) 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.

## 5.3 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 **roczny horyzont czasowy** (porównano koszty pełnego pierwszego roku leczenia), zgodnie z zaakceptowaną przez AOTMiT długością horyzontu czasowego dla porównania akalabrutynibu w monoterapii z ibrutynibem w monoterapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia (*AE Calquence 2021*). 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 dwuletniego horyzontu czasowego (tj. pierwszego roku leczenia).

## 5.4 Długość cyklu modelu

Analizę kosztów przeprowadzono w cyklach o długości **1 tygodnia** (7 dni). Długość cyklu modelu umożliwia uwzględnienie zmian w dawkowaniu poszczególnych leków w ramach schematu WEN+OBI, w którym m.in. stosowanie rozpoczyna się w 22. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu, czy też OBI+CLB, gdzie dawkowanie w pierwszym cyklu różne jest od dawkowania w kolejnych cyklach.

## 5.5 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty 1-roczny horyzont analizy, w analizie podstawowej nie uwzględniono dyskontowania kosztów. Stopę dyskontowania na poziomie 5% przyjęto dla wariantu analizy wrażliwości, w którym wydłużono horyzont czasowy do dwóch lat, przy czym dyskontowanie uwzględniono od drugiego roku obliczeniowymi, zgodnie z polskimi wytycznymi *AOTMiT 2016*.

## 5.6 Modelowanie czasu leczenia

Zgodnie z *ChPL Calquence* oraz aktualnie obowiązującym programem lekowym (*MZ 18/03/2024*) leczenie akalabrutynibem w monoterapii kontynuowane jest do momentu przerwania leczenia z powodu m.in. wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia czy też wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Analogiczne kryteria wyłączenia z programu dotyczą terapii zanubrutynibem. Z kolei czas leczenia schematami WEN+OBI i WEN+IBR ograniczony jest ogólnie przez plany dawkowania określone w *ChPL Venclyxto*, *ChPL Gazyvaro*, *ChPL Imbruvica* oraz *MZ 18/03/2024*. Biorąc pod uwagę długość przyjętego horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok w analizie podstawowej przyjęto czas stosowania poszczególnych terapii jako równy czasowi leczenia określonego w kartach charakterystyki produktów leczniczych oraz obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

W przygotowanym na potrzeby analizy modelu ekonomicznym udostępniono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

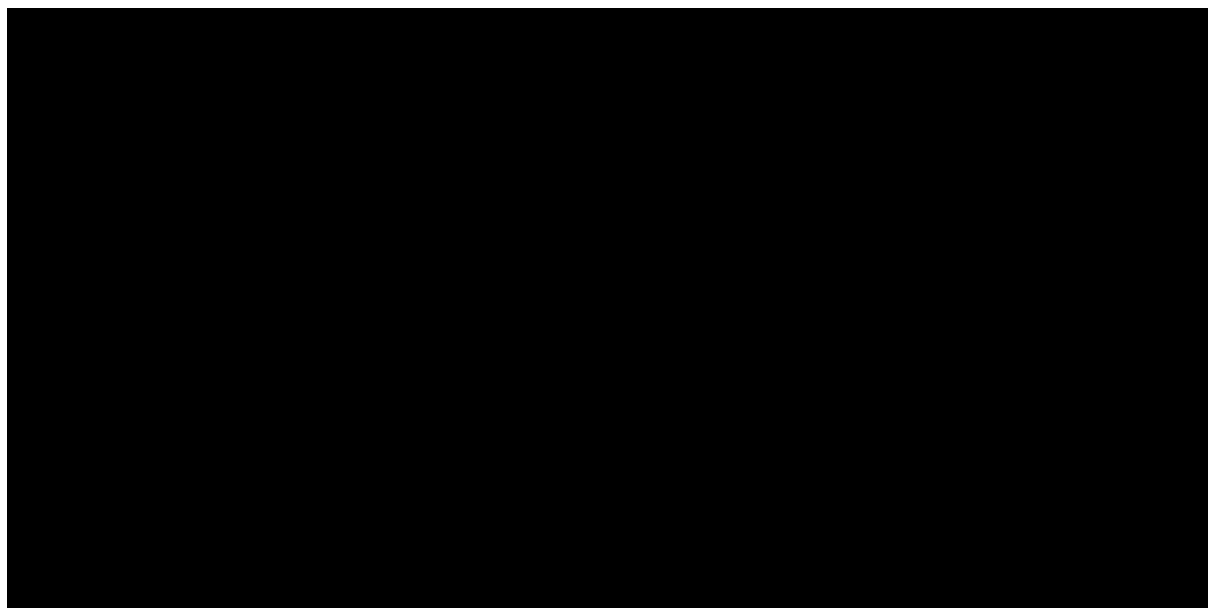
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 2. 

Krzywe czasu leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdziały 7.2 i 10).

## 5.7 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *ELEVATE-TN*. Charakterystyki uwzględnione w modelu przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
średni wiek	70 lat
średnia masa ciała	79,0 kg

Porównywane terapie mają stałe schematy dawkowania, niezależne od charakterystyki pacjentów, przez co powyższe dane nie mają wpływu na wyniki analizy.

## 6 Ocena kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (AKA, WEN+OBI, ZAN, WEN+IBR),

- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

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

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

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

Tabela 10. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej.

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

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 6.1 Koszty lekowe

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

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

Tabela 11. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®.

Prezentacja		
Calquence® tabletki powlekane		

W analizie przyjęto cenę jednostkową Calquence® równą

Kalkulację kosztów jednostkowych akalabrutynibu przeprowadzono

Ceny efektywne wenetoklaksu, obinutuzumabu i ibrutynibu oszacowano na podstawie odnalezionych danych przetargowych na stronie [www.platformazakupowa.pl](http://www.platformazakupowa.pl) (szczegółowe zestawienie odnalezionych ofert zob. Załącznik 15.2). Odnalezione ceny przetargowe dla zanubrytynibu były zgodne z cenami opublikowanymi w obwieszczeniu *MZ 18/03/2024*, co może świadczyć o istnieniu instrumentu dzielenia ryzyka innego niż o mechanizmie rabatowym. Z tego względu do obliczeń wykorzystano

W poniższej tabeli zestawiono ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych.

Tabela 12. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych.

Substancja czynna	Cena jednostkowa za mg	Źródło
wenetoklaks	1,2624 zł	<i>platformazakupowa.pl</i>
obinutuzumab	6,1560 zł	

Substancja czynna	Cena jednostkowa za mg	Źródło
ibrutynib	0,7452 zł	
zanubrytynib		

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

Tabela 13. Dawkowanie substancji czynnych w przeliczeniu na 28-dniowe cykle.

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

Przedstawione schematy dawkowania wykorzystano w analizie podstawowej do obliczenia zużycia substancji czynnych.

## 6.2 Koszty podania leków

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznie dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świad-



czenia podania substancji czynnych we wlewie dożylnym lub w podaniu doustnym mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem wystąpienia ewentualnych skutków ubocznych.

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

Pozostałe substancje czynne uwzględnione w analizie, tj. akalabrutynib, wenetoklaks, zanubrutynib i ibrutynib podawane są drogą doustną w postaci tabletek lub kapsułek. W obliczeniach przyjęto, że wydanie leku odbędzie w ramach wizyt ambulatoryjnych odbywających się raz na 28-dniowy cykl i rozliczanych poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 177,38 zł (NFZ 175/2023/DGL). Tabela 14 przedstawia podsumowanie kosztów świadczeń związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych.

Tabela 14. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanych w programie lekowym (zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL).

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

W sytuacji, gdy tego samego dnia podawano w ramach danego schematu leczenia obinutuzumab oraz wenetoklaks naliczono jedynie świadczenie „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”.

### 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 18/03/2024; zał. 1l do NFZ 175/2023/DGL). Wyceny świadczeń diagnostycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wysokość rocznego ryczaftu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 175/2023/DGL).

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

W analizie przyjęto, że wizyty związane z monitorowaniem leczenia (np. zlecaniem badań laboratoryjnych) rozliczane są wspólnie ze świadczeniami w celu wydania lub podania leków, naliczanymi oddzielnie w modelu (zob. Rozdział 6.2.). Zgodnie z zapisami programu lekowego B.79, badania diagnostyczne w trakcie leczenia schematami AKA, WEN+OBI, ZAN i WEN+IBR wykonywane są co 1-3 miesiące, natomiast świadczenia związane z wydaniem/podaniem leków naliczane są w częstszych odstępach (7 dni), wobec czego nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt monitorujących. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy w analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie koszt ryczaftu diagnostycznego dla pierwszego roku terapii, natomiast w wariancie analizy wrażliwości zakładającym wydłużenie horyzontu czasowego do 2 lat rozliczono świadczenie diagnostyczne dla kolejnych lat leczenia. Dla terapii których okres trwania wynosi mniej niż 12 miesięcy pełny koszt ryczaftu diagnostycznego rozliczano na początku pierwszego cyklu obliczeniowego. W związku ze stosowaniem schematu WEN+IBR przez 15 cykli po 28 dni każdy konieczne było uwzględnienie kosztów diagnostyki leczenia w drugim roku analizy. Koszt ten rozliczono w pierwszym cyklu drugiego roku przyjętego horyzontu czasowego.

## 6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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

wskazania). W analizie uwzględniono jedynie zdarzenia, które występowały u przynajmniej 5% pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN*.

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 16. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ([statystyki.nfz.gov.pl](http://statystyki.nfz.gov.pl)).

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

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

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

Tabela 17. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Zdarzenie niepożądane			Źródło
	neutropenia	zaburzenia pracy serca	biegunka	
AKA	11,17%	8,38%	5,03%	<i>Sharman 2022</i>
WEN+OBI	52,83%	4,72%	4,25%	<i>Fischer 2019</i>
ZAN	13,11%	1,42%	0,85%	<i>Tam 2022</i>

Schemat leczenia	Zdarzenie niepożądane			Źródło
	neutropenia	zaburzenia pracy serca	biegunka	
WEN+IBR	34,91%	6,60%	10,38%	Niemann 2023

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

Tabela 18. Cykliczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Całkowity koszt leczenia AEs	7-dniowy koszt leczenia AEs
AKA	1 582,70 zł	30,32 zł
WEN+OBI	5 807,90 zł	111,26 zł
ZAN	1 441,62 zł	27,62 zł
WEN+IBR	4 191,77 zł	80,30 zł

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

## 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 19. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
<b>Parametry ogólne</b>		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	1 rok	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego	1 tydzień (7 dni)	Założenie własne
<b>Charakterystyka wyjściowa populacji</b>		
Średni wiek pacjentów	70,0 lat	ELEVANTE-TN
Średnia masa ciała	79,0 kg	
<b>Parametry kosztowe</b>		

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych	Zestawienie tabelaryczne, zob. Tabela 12, str. 39	<a href="https://platformazakupowa.pl/">https://platformazakupowa.pl/</a> , MZ 18/03/2024
Koszt podania substancji czynnych dożylnie w ramach programu lekowego	798,22 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszt podania substancji czynnych doustnie w ramach programu lekowego	177,38 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	6 586,90 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii (analiza wrażliwości)	5 588,14 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszty leczenia AEs	AKA: 15,16 zł/tydz. WEN+OBI: 55,63 zł/tydz. ZAN: 13,81 zł/tydz. WEN+IBR: 40,15 zł/tydz.	<a href="https://statystyki.nfz.gov.pl">statystyki.nfz.gov.pl</a> , Sharman 2022, Fischer 2019, Tam 2022, Niemann 2023

## 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 20. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Przyjęty wariant	Źródło oszacowania zmienności
1	Obniżenie ceny jednostkowej pozostałych substancji czynnych o 10%	wenetoklaks: 1,2624 zł/mg obinutuzumab: 6,1560 zł/mg zanubrutynib: 1,2137 zł/mg ibrutynib: 0,7452 zł/mg	wenetoklaks: 1,1362 zł/mg obinutuzumab: 5,5404 zł/mg zanubrutynib: 1,0924 zł/mg ibrutynib: 0,6707 zł/mg	założenie własne

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Przyjęty wariant	Źródło oszacowania zmienności
2	Podniesie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	Wycena pkt rozliczeniowych wg AOTMiT WT.543.7.2023 i AOTMiT 05/06/2023	Zwiększenie wyceny punktów rozliczeniowych o 10%	w latach 2022-2023 podwyższono rok do roku wyceny punktów rozliczeniowych dla poszczególnych świadczeń (AOTMiT 65/2022, AOTMiT 07/2022, AOTMiT WT.543.7.2023 i AOTMiT 05/06/2023), w związku z czym założono możliwość kolejnego wzrostu wyceny punktów rozliczeniowych
3	Podanie dawki OBI 900 mg w 1. dniu 1. cyklu	Podanie dawki 900 mg w 2. dniu 1. cyklu	Podanie dawki 900 mg w 1. dniu 1. cyklu	MZ 18/03/2024 i ChPL Gazyvaro
4	Zastosowanie jednakowej krzywej czasu leczenia dla wszystkich terapii	Czas leczenia zgodny z planowanym dawkowaniem oraz długością horyzontu czasowego	Model wykładniczy przechodzący przez medianę czasu leczenia dla AKA	założenie własne
5	Zastosowanie krzywych czasu leczenia odrębnie dla wszystkich terapii		Modele wykładnicze przechodzące przez mediany czasu leczenia	odniesienie do median czasu leczenia w badaniach Sharman 2022, Fischer 2019, Tam 2022, Kater 2022
6	Rozliczenie podania wszystkich substancji czynnych w ramach wizyty ambulatoryjnej	Podanie leków drogą dożylną rozliczane w hospitalizacji, koszt podania leków podawanych drogą doustną rozliczany w ramach wizyty ambulatoryjnej	Podanie wszystkich substancji czynnych rozliczane w ramach wizyty ambulatoryjnej	o sposobie podania leku decyduje lekarz na podstawie prowadzący terapię, w związku z czym możliwe jest podanie wszystkich leków stosowanych w programie lekowym B.79 w ramach wizyty ambulatoryjnej
7	Przyjęcie jednakowego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	AKA: 15,16 zł/tydz. WEN+OBI: 55,63 zł/tydz. ZAN: 13,81 zł/tydz. WEN+IBR: 40,15 zł/tydz.	AKA: 15,16 zł/tydz. WEN+OBI: 15,16 zł/tydz. ZAN: 15,16 zł/tydz. WEN+IBR: 15,16 zł/tydz.	założenie jednakowego bezpieczeństwa stosowania schematów leczenia uwzględnionych w analizie
8	Koszt podania leków drogą doustną równy 0 zł	177,38 zł	0 zł	wydanie leków pacjentów podawanych doustnie w trakcie badań diagnostycznych i monitorujących
9	Dwuletni horyzont czasowy	1 rok	2 lata	założenie własne
10	Zwiększenie średniej masy ciała pacjentów	79,0 kg	86,9 kg	obliczenie na podstawie przyjętej wartości błędu standardowego równego 10%

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 wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej (zob. Rozdział 4).

### 8.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów leczenia wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej), 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 jednorocznym.

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

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów osiągniętych w przeprowadzonej analizie oraz wyniki inkrementalne dla porównania monoterapii akalabrutynibem z komparatorami,

Tabela 21. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu

Kategoria kosztu	AKA	WEN+OBI	ZAN	WEN+IBR	Ink. AKA vs. WEN+OBI	Ink. AKA vs. ZAN	Ink. AKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence							
Koszty pozostałych leków							
Koszty administracji leczenia							
Koszty diagnostyki i monitorowania							
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych							
<b>łącznie</b>							

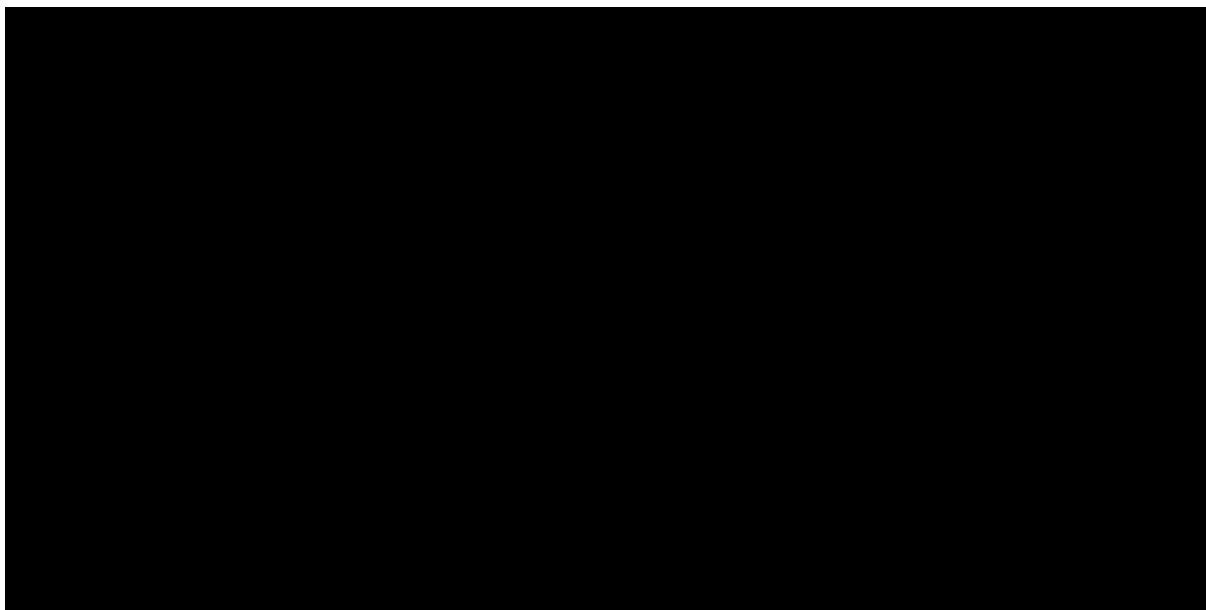
Średni roczny koszt pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w ramieniu monoterapii akalabrutynibem oszacowano na . Koszt terapii schematem AKA jest



w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz w porównaniu z zanubrutynibem i ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem [REDACTED].

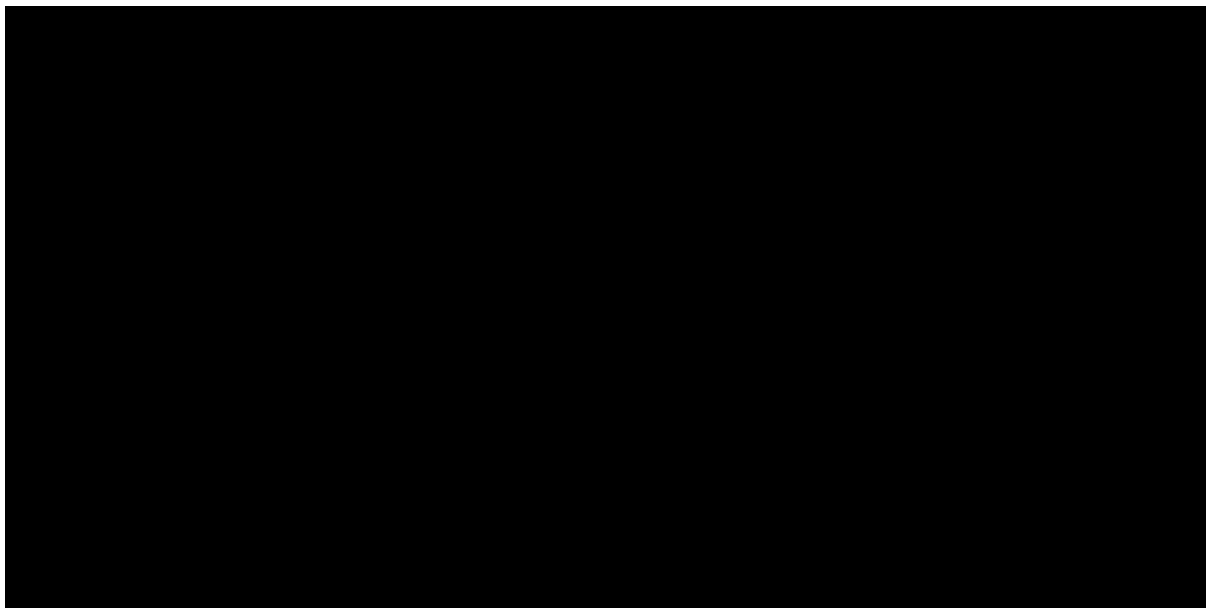
Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, [REDACTED]



Kolejny wykres przedstawia porównanie wyników inkrementalnych osiągniętych w przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów.

Wykres 4. Porównanie kosztów inkrementalnych [REDACTED]



Największą składową kosztów w każdym ramieniu analizy stanowią koszty lekowe (od 90,7% w ramieniu WEN+OBI do 94,9% w ramieniu WEN+IBR). Koszty diagnostyki i monitorowania w przyjętym horyzoncie czasowym stanowią nieróżniącą składową kosztów ze względu na ryczałtowy sposób rozliczania świadczenia.

## 9.2

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów osiągniętych w przeprowadzonej analizie oraz wyniki inkrementalne dla porównania monoterapii akalabrutynibem z komparatorami,

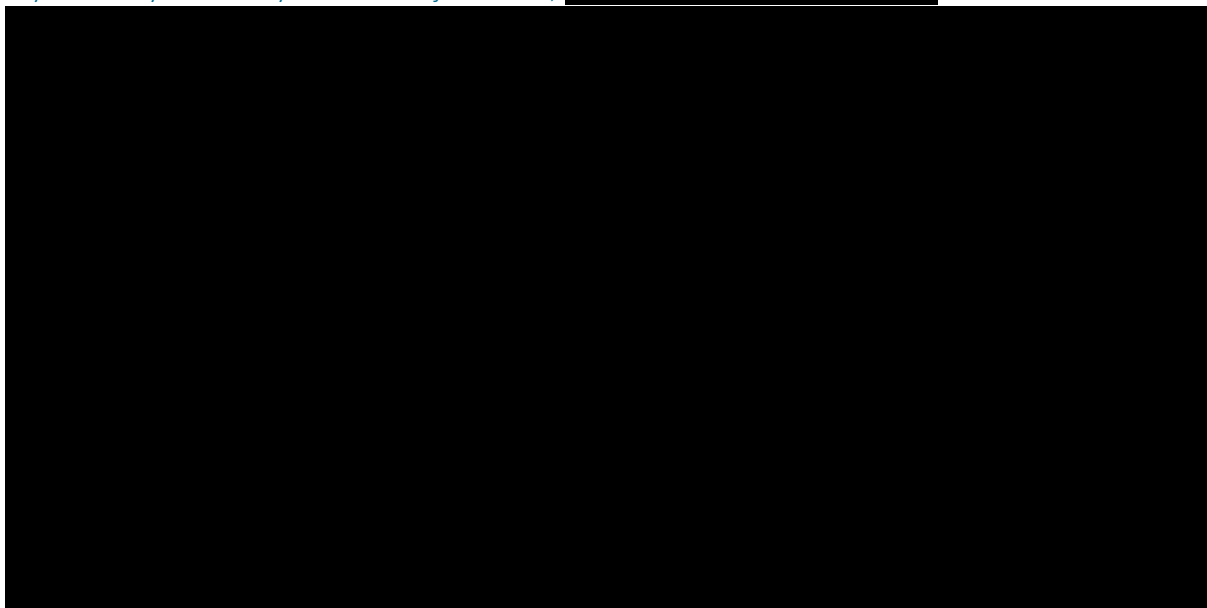
Tabela 22. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu

Kategoria kosztu	AKA	WEN+OBI	ZAN	WEN+IBR	Ink. AKA vs. WEN+OBI	Ink. AKA vs. ZAN	Ink. AKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence							
Koszty pozostałych leków							
Koszty administracji leczenia							
Koszty diagnostyki i monitorowania							
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych							
<b>łącznie</b>							

Średni roczny koszt pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w ramieniu monoterapii akalabrutynibem oszacowano na . Koszt terapii schematem AKA jest w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem, w porównaniu z monoterapią zanubrytynibem oraz o w porównaniu z ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem.

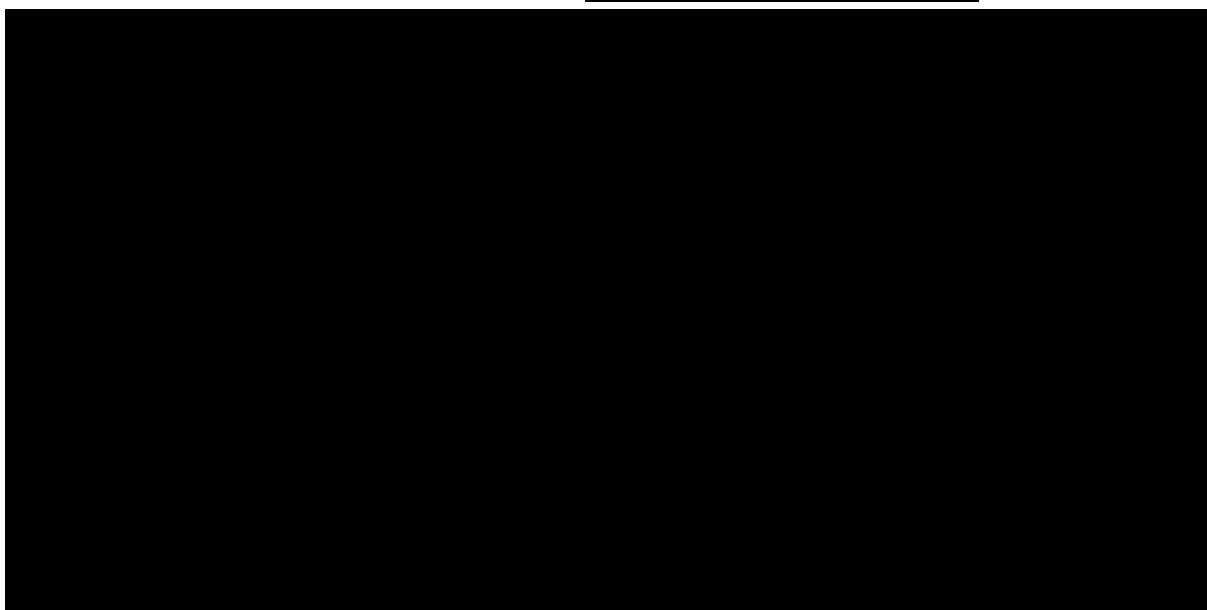
Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, [REDACTED]



Kolejny wykres przedstawia porównanie wyników inkrementalnych osiągniętych w przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów.

Wykres 6. Porównanie kosztów inkrementalnych [REDACTED]



Analogicznie do [REDACTED] największą składową kosztów w analizie stanowiły koszt lekowe. Pozostałe kategorie kosztów [REDACTED] nie uległy zmianie.

---

Należy podkreślić, że

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

### 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 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Calquence®, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania technologii opcjonalnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Calquence - analiza podstawowa.

Komparator	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto <sup>1</sup>
AKA vs WEN+OBI	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA vs ZAN	[REDACTED]	[REDACTED]
AKA vs WEN+IBR	[REDACTED]	[REDACTED]

1) uwzględniająca podatek VAT (8%) oraz marżę hurtową (6%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 10 Wyniki analizy wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 10 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość jednego z parametrów modelu, celem sprawdzenia jego wpływu na wyniki analizy. Szczegółowy opis wariantów przedstawiono w Rozdziale 7.2.

## 10.1

**AKA vs WEN+OBI**

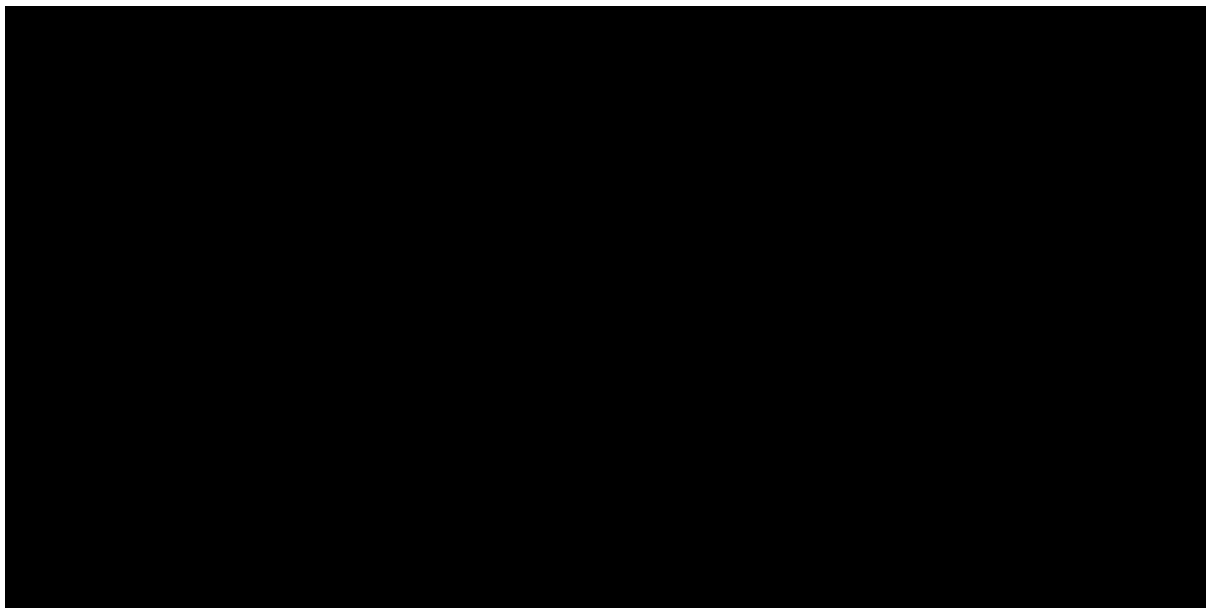
W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii akalabrutynibem ze schematem WEN+OBI, [REDACTED] wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI [REDACTED]

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	WEN+OBI			
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI [REDACTED]



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowej uzyskano przy [REDACTED]

### AKA vs ZAN

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii akalabrutynibem z monoterapią zanubrutynibem, [REDACTED], wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN [REDACTED]

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	ZAN			
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

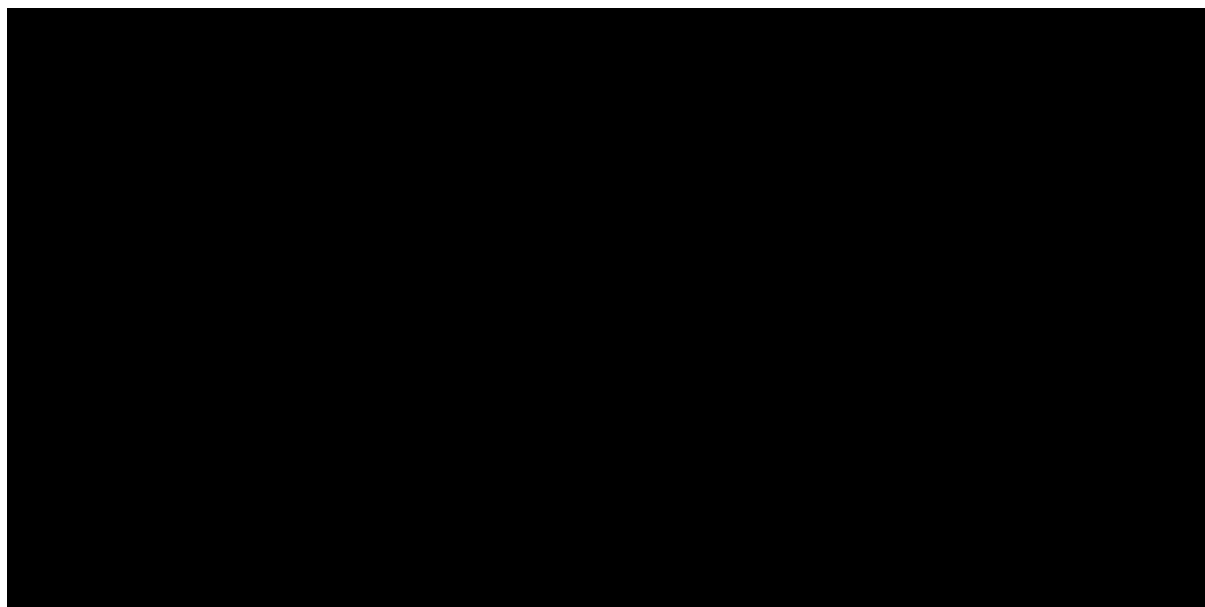
Calquence® (akalabrutynib)

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

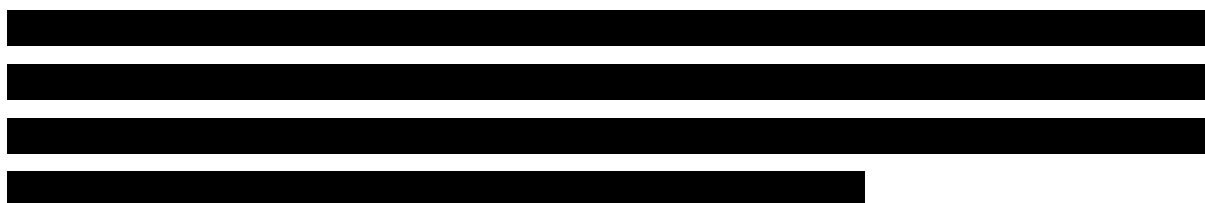
Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	ZAN			
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN, ██████



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowej uzyskano ██████





**AKA vs WEN+IBR**

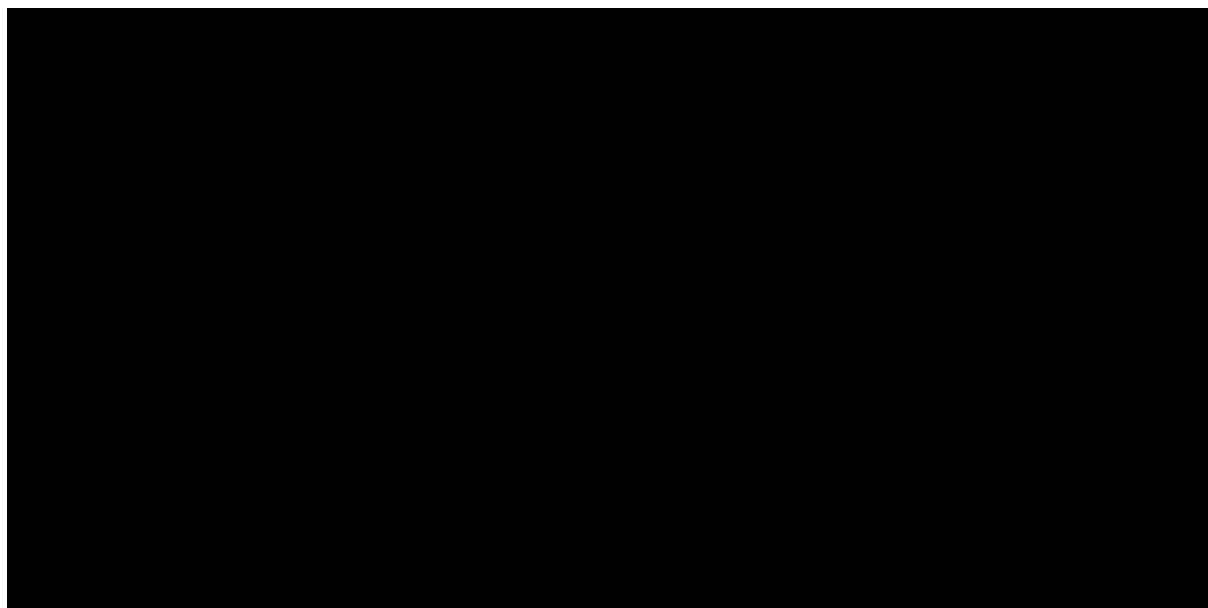
W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii akalabrutynibem z ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, [REDACTED], wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR [REDACTED].

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	WEN+IBR			
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR [REDACTED]



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowej uzyskano przy [REDACTED]



## 10.1 [REDACTED]

### AKA vs WEN+OBI

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii akalabrutynibem ze schematem WEN+OBI, [REDACTED]

[REDACTED] wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI [REDACTED]

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	WEN+OBI			
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

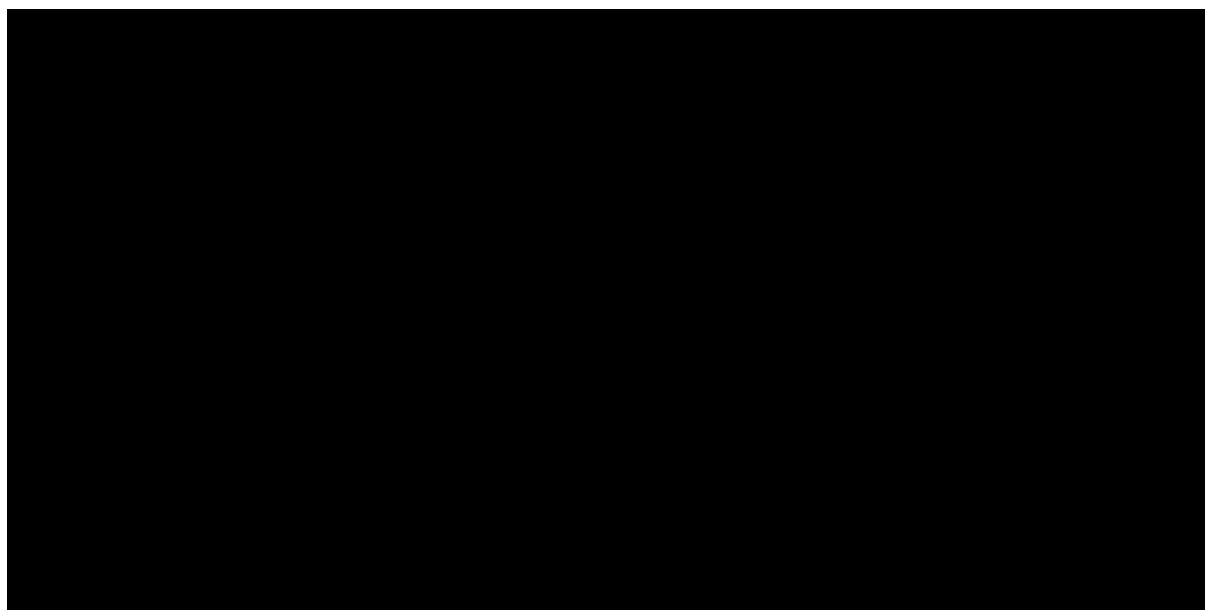
Calquence® (akalabrutynib)

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

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	WEN+OBI			
3	██████	██████	██████	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████	██████	██████	██████
7	██████	██████	██████	██████	██████	██████
8	██████	██████	██████	██████	██████	██████
9	██████	██████	██████	██████	██████	██████
10	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI ██████████



Analogicznie do ██████████



**AKA vs ZAN**

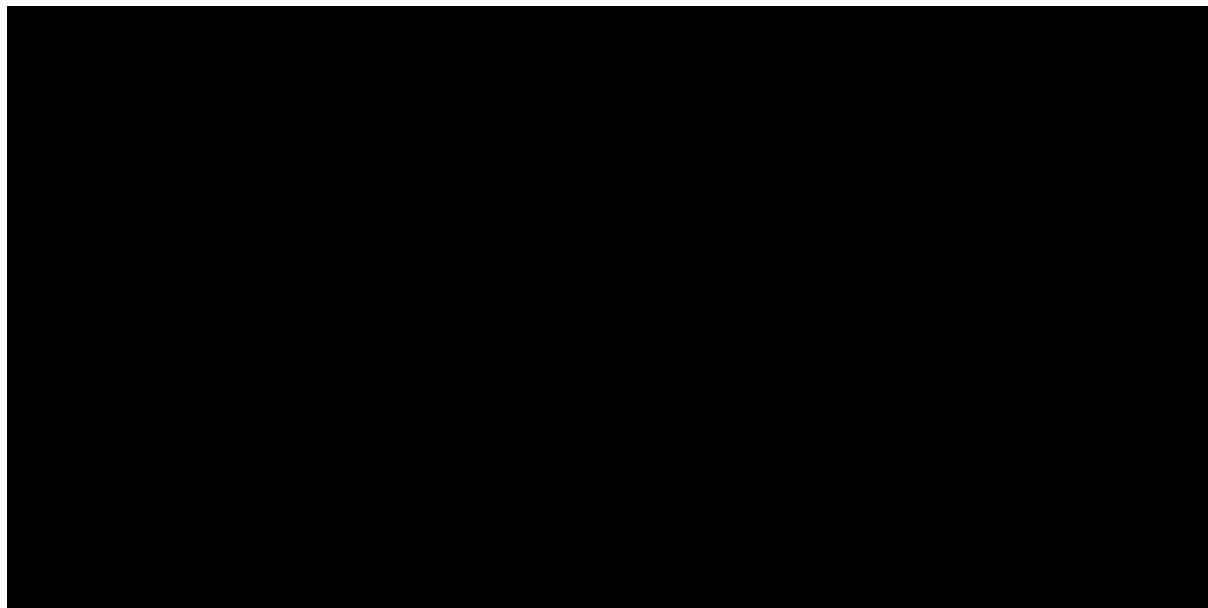
W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii akalabrutynibem z monoterapią zanubrutynibem, [REDACTED] wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN [REDACTED]

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	ZAN			
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN [REDACTED]



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowej uzyskano przy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### AKA vs WEN+IBR

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania monoterapii akalabrutynibem z terapią skojarzoną ibrutynibem z wenetoklaksem, [REDACTED], wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR [REDACTED]

Nr	Koszty terapii jednego pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN - Calquence tab. 100 mg	Progowa CHB - Calquence tab. 100 mg
	AKA	w tym Calquence	WEN+IBR			
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 24/10/2023); zob. tabela poniżej.

Tabela 30. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz																
1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;		Zob. Rozdział <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> , Tabela 21																
2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich użycia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	<p>Oszacowanie liczby lat życia skorygowanych o jakość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• horyzont czasowy dla kosztów i efektów: 1 rok;</li> <li>• przeżycie 1 pacjenta;</li> <li>• użyteczność: 0,818;</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>QALY</th> <th>Koszty</th> <th>współczynnik</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WEN+OBI</td> <td>0,818 QALY</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ZAN</td> <td>0,818 QALY</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>WEN+IBR</td> <td>0,818 QALY</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia z najkorzystniejszym współczynnikiem koszty/efekty: <b>ZAN</b></li> </ul>		QALY	Koszty	współczynnik	WEN+OBI	0,818 QALY			ZAN	0,818 QALY			WEN+IBR	0,818 QALY			Użyteczność dla pacjentów w stanie wolnym od symptomów choroby lub toksyczności (TWiST), leczonych monoterapią akalabrutynibem w 1L CLL ( <i>Sharman 2023</i> )
	QALY	Koszty	współczynnik															
WEN+OBI	0,818 QALY																	
ZAN	0,818 QALY																	
WEN+IBR	0,818 QALY																	
3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	Cena zbytu netto Calquence, 60 tab. a 100 mg wynosi	Obliczono na podstawie progowej ceny hurtowej brutto, odejmując marżę hurtową w wysokości 6% oraz podatek VAT w wysokości 8%																

Oszacowana cena progowa produktu Calquence® jest tożsama z ceną progową wyznaczoną w ramach CMA względem zanubrutynibu w monoterapii (zob. Rozdział 1.1), co wynika z jednakowego efektu zdrowotnego porównywanych technologii.

## 12 Ograniczenia analizy

### Cena jednostkowa zanubrutynibu

Cenę jednostkową dla zanubrytynibu przyjętą w analizie oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE] od cen opublikowanych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r. (MZ 18/03/2024) oraz w przetargach na stronie [www.platformazakupowa.pl](http://www.platformazakupowa.pl), co może świadczyć o zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka innego niż mechanizm rabatowy. Ze względu na krótki okres refundacji zanubrytynibu w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (od 1 stycznia 2024 r.) nie są dostępne alternatywne dane umożliwiające określenie rzeczywistego kosztu jednostkowego zanubrytynibu. Dlatego w obliczeniach wykorzystano [REDAKTOWANE].

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy w przypadku obniżenia ceny pozostałych substancji czynnych o 10%, co spowodowało zmianę wyniku inkrementalnego [REDAKTOWANE].

### Czas leczenia porównywanych interwencji

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]



## 13 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z wykorzystaniem leku Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p lub mutacji w genie *TP53*.

Aktualnie produkt leczniczy Calquence jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (MZ 18/03/2024). Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań do stosowania akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie *TP53* (mut*TP53*) / status łańcuchów IgHV.

W ramach programu lekowego B.79 pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową mogą obecnie otrzymywać leczenie skojarzone wenetoklaksem z obinutuzumabem (WEN+OBI), leczenie skojarzone obinutuzumabem z chlorambucylem (OBI+CLB) lub monoterapię zanubrytynibem (ZAN), dla których kryteria włączenia do leczenia są zgodne z wnioskowanymi kryteriami dla terapii akalabrutynibem w ramach przedstawionego programu lekowego (zob. *APD Calquence 2024*). Dodatkowo wraz z obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r. zostanie rozpoczęta refundacja terapii ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem w analogicznym wskazaniu. Jako komparatory dla wnioskowanej interwencji uznano schematy WEN+OBI, WEN+IBR i ZAN. Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej ze względu na znikomy udział schematu OBI+CLB w leczeniu CLL zgodnie z odpowiedziami prof. dr hab. D. Wołowca do analizy weryfikacyjnej dla ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem w pierwszej linii leczenia CLL, gdzie podano aktualne udziały schematu OBI+CLB równe 4%, natomiast w po wprowadzeniu do refundacji schematu WEN+IBR udział OBI+CLB zmaleje do 1%. Powyższe prognozy nie uwzględniały monoterapii zanubrytynibem, którego refundacja w ramach programu lekowego B.79 rozpoczęła się 1 stycznia 2024 r, w związku z czym należy założyć, że terapia akalabrutynibem będzie konkurowała przede wszystkim z innymi schematami leczenia opartymi na BTKi.

W związku z brakiem istotnych różnic w skuteczności klinicznej między porównywanymi interwencjami (*AKL Calquence 2024*), analizę ekonomiczną wykonano w formie minimalizacji kosztów. Wykonana analiza uwzględnia najistotniejsze koszty ponoszone przez płatnika, tzn. koszty nabycia leków, koszty administracji leczenia, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane przez MZ, a także odnalezione postępowania przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców.

W analizie uwzględniono dawkowanie poszczególnych substancji czynnych zgodnie z kartami charakterystyki produktu leczniczego właściwego dla danej substancji. Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w oszacowanych kosztach całkowitych. Dobór horyzontu czasowego, jak i przyjętej w analizie perspektywy, oparto o wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016).

Głównym wynikiem analizy było porównanie kosztów terapii ocenianą interwencją i komparatorem, z wyszczególnieniem kosztów substancji czynnych. W analizie podstawowej [REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są stabilne, choć należy mieć na uwadze, że ma ona ograniczony charakter ze względu na niewielką liczbę parametrów modelu, spośród których część ma wartość ściśle określoną wg taryfikatorów płatnika, dzięki czemu nie jest obciążona niepewnością oszacowania.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, a także dodatkowe przeszukiwanie na portalach internetowych zagranicznych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne oraz 5 analiz agencji HTA, które spełniają kryteria włączenia.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała na stabilność modelu. Zmianę wniosku uzyskano jedynie [REDACTED]

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 12.

## 14 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wykazała, że monoterapia akalabrutynibem [REDACTED]

[REDACTED] jest interwencją [REDACTED] od wszystkich porównywanych interwencji o [REDACTED] w porównaniu z wenetoklaksem w skojarzeniu

---

z obinutuzumabem, o [REDACTED] w porównaniu z monoterapią akalabrutynibem oraz o [REDACTED] w porównaniu z ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem.

W przypadku [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## 15 Załączniki

### 15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 31. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

## 15.2 Ceny jednostkowe komparatorów – dane z przetargów.

Tabela 32. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.

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

Calquence® (akalabrutynib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
<b>Wenetoklaks</b>									
wenetoklaks	IZP.2411.203.2023.MM IZP.2411.203.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW ONKOLOGI- CZYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH. IZP.2411.203.2023.MM	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017">https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017</a>	20.10.2023	Abbvie	25	14 tab. a 10 mg	4 501 zł	<b>180,04 zł</b>	<b>1,29 zł</b>
wenetoklaks	COZL/DZP/MBK/3411/PN-151/23 Dostawa leków onkologicznych- 9 części.	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/851391">https://platformazakupowa.pl/transakcja/851391</a>	27.12.2023	Abbvie	15+15+10+10+250	14 tab. a 10 mg + 7 tab. a 50 mg + 7 tab. a 100 mg + 14 tab. a 100 mg + 112 tab. a 100 mg	3 563 721 zł		<b>1,26 zł</b>
wenetoklaks	LAS-135-PN/70-2023.AN dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036">https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036</a>	18.12.2023	Abbvie	60 000	1 mg	75 816 zł		<b>1,26 zł</b>
wenetoklaks	111/PN/2023 Dostawa produktów leczniczych- 111/PN/2023	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/840518">https://platformazakupowa.pl/transakcja/840518</a>	30.11.2023	Abbvie	1 908 500	1 mg	2 411 581 zł		<b>1,26 zł</b>
<b>Zanubrutynib</b>									
zanubrutynib	D10.251.17.E.2024 D10.251.17.E.2024 Dostawa produktu leczniczego z programu lekowego na okres 12 miesięcy	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/893574">https://platformazakupowa.pl/transakcja/893574</a>	06.03.2024	Komtur	44	120 kaps. a 80 mg	1 085 600 zł	<b>24 672,73 zł</b>	<b>2,57 zł</b>

Calquence® (akalabrutynib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
zanubrutynib	D25M/251/N/25-52rj/23 D25M/251/N/25-52rj/23 Sukcesywne dostawy leków w programach lekowych i cytostatyków dla Szpitali Pomorskich Sp. z o.o.	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/807800">https://platformazakupowa.pl/transakcja/807800</a>	20.09.2023	Komtur	60	120 kaps. a 80 mg	1 466 398 zł	<b>24 439,97 zł</b>	<b>2,55 zł</b>
zanubrutynib	IZP.2411.203.2023.MM IZP.2411.203.2023.MM ZAKUP I DOSTAWA LEKÓW ONKOLOGICZNYCH DLA APTEKI SZPITALNEJ ŚWIĘTOKRZYSKIEGO CENTRUM ONKOLOGII W KIELCACH. IZP.2411.203.2023.MM	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017">https://platformazakupowa.pl/transakcja/822017</a>	20.10.2023	Komtur	26	120 kaps. a 80 mg	635 439 zł	<b>24 439,97 zł</b>	<b>2,55 zł</b>
zanubrutynib	ZP-23-152UN DOSTAWA LEKÓW 57	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/823317">https://platformazakupowa.pl/transakcja/823317</a>	09.10.2023	Komtur	14 400	1 kaps. a 80 mg	2 932 796 zł		<b>2,55 zł</b>
ibrutynib	IZP.2411.202.2023.AJ Zakup i dostawa leków onkologicznych dla Apteki Szpitalnej Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. IZP.2411.202.2023.AJ	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/818705">https://platformazakupowa.pl/transakcja/818705</a>	16.10.2023	Janssen	460	90 kaps. a 140 mg	4 286 281 zł	<b>9 318,00 zł</b>	<b>0,74 zł</b>
ibrutynib	DFP.271.137.2023.ADB Dostawa produktów leczniczych (DFP.271.137.2023.ADB)	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/829343">https://platformazakupowa.pl/transakcja/829343</a>	07.11.2023	Janssen	1000+10+10+10+10+50	90 kaps. a 140 mg + 120 kaps. a 140 mg + 30 tab. a 140 mg + 30 tab. a 280 mg + 30 tab. a 420 mg + 30 tab. a 560 mg	10 249 800 zł	9 403,49 zł	<b>0,74 zł</b>

## Calquence® (akalabrutynib)

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

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / jednostkę (1 op.)	cena brutto / mg
ibrutynib	WSZSL/FZ-84/23 WSZSL/FZ-84/23 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII	<a href="https://platformazakupowa.pl/transakcja/855382">https://platformazakupowa.pl/transakcja/855382</a>	13.12.2023	Janssen	3 780 000	1 mg	2 816 856 zł		<b>0,75 zł</b>

Calquence® (akalabrutynib)

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



## Spis Tabel

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 18/03/2024).....	16
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®. ....	16
Tabela 3. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Pubmed</i> .....	18
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Cochrane Library</i> . ....	19
Tabela 5. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych analiz ekonomicznych. ....	21
Tabela 6. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych. ....	28
Tabela 7. Analizy NMA – AKA vs WEN+IBR, OS i PFS, populacja ogólna ( <i>AKL Calquence 2024</i> ).....	32
Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania AKA vs WEN+OBI i AKA vs ZAN, analizy MAIC ( <i>Daivids 2021, Daivids 2021a, Kittai 2023, Alan 2023</i> ). ....	33
Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym. ....	37
Tabela 10. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej. ....	38
Tabela 11. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®.....	39
Tabela 12. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych. ....	39
Tabela 13. Dawkowanie substancji czynnych w przeliczeniu na 28-dniowe cykle. ....	40
Tabela 14. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanych w programie lekowym (zał. 1k do <i>NFZ 175/2023/DGL</i> ). ....	41
Tabela 15. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL ( <i>NFZ 175/2023/DGL</i> ). ....	42
Tabela 16. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ( <i>statystyki.nfz.gov.pl</i> ).....	43
Tabela 17. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych. ....	43
Tabela 18. Cykliczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	44
Tabela 19. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa. ....	44
Tabela 20. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości. ....	45
Tabela 21. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu ██████████.....	48
Tabela 22. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu ██████████.....	50
Tabela 23. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Calquence - analiza podstawowa. ....	53
Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI ██████████.....	54
Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN ██████████.....	55
Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR ██████████.....	57
Tabela 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI ██████████.....	58
Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN ██████████.....	60
Tabela 29. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR ██████████.....	61

---

Tabela 30. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.....	63
Tabela 31. Autorzy analizy ekonomicznej. ....	68
Tabela 32. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów. ....	69

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence® .....	20
Wykres 2. ██ .....	37
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, ██ .....	49
Wykres 4. Porównanie kosztów inkrementalnych ██ .....	49
Wykres 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, ██ .....	51
Wykres 6. Porównanie kosztów inkrementalnych ██ .....	51
Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI ████████████████████████ .....	55
Wykres 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN, ████████████████████████ .....	56
Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR ████████████████████████ .....	58
Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+OBI ████████████████████████ .....	59
Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs ZAN ████████████████████████ .....	61
Wykres 12. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA vs WEN+IBR ████████████████████████ .....	62

## Piśmiennictwo

- AKL Calquence 2024** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Analiza kliniczna. Kraków 2024.
- Alan 2023** Allan JN, Kittai AS, James D, Ridge H, Miranda M, Yong A, Fam F, Roos J, Shetty V, Davids MS, Skarbnik A. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Acalabrutinib with and without Obinutuzumab Versus Zanubrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):6563. doi:10.1182/blood-2023-178698
- Alrawashdh 2022** Alrawashdh N, McBride A, Erstad B, Sweasy J, Persky DO, Abraham I. Cost-Effectiveness and Economic Burden Analyses on All First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Value Health*. 2022 Oct;25(10):1685-1695. doi: 10.1016/j.jval.2022.04.001. Epub 2022 May 7. PMID: 35537984.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.543.7.2023** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352).  
Dostęp online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/052/REK/2023%2005%2031%20WT%20do%20MZ%20wzrost%20wynagrodze%C5%84%20RAPORT.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 27.11.2023 r.
- APD Calquence 2024** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2024.
- AWA Imbruvica 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” nr OT.423.1.13.2023
- BIA Calquence 2024** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Analiza wpływu na budżet. Kraków 2024.
- CADTH 2021** Acalabrutinib (Calquence) for previously untreated chronic lymphocytic leukemia.  
Dostęp on-line: <https://www.cadth.ca/acalabrutinib-calquence-previously-untreated-chronic-lymphocytic-leukemia-details>  
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024 r.
- Chatterjee 2021** Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, Ravelo A, Sail K, Qendri V, van de Wetering G, Davids MS. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021 Nov;27(11):1532-1544. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.11.1532. PMID: 34714110; PMCID: PMC10391182.

- Chatterjee 2022** Chatterjee A, van de Wetering G, Goeree R, Owen C, Desbois AM, Barakat S, Manzoor BS, Sail K. A Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis of Venetoclax and Obinutuzumab as a First-Line Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Pharmacoecon Open*. 2023 Mar;7(2):199-216. doi: 10.1007/s41669-022-00375-x. Epub 2022 Nov 5. PMID: 36334238; PMCID: PMC10043091.
- ChPL Calquence** Charakterystyka produktu leczniczego Calquence. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>  
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024 r.
- ChPL Venclyxto** Charakterystyka produktu leczniczego Venclyxto®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto>, data ostatniego dostępu: 16.03.2024 r.
- ChPL Gazyvaro** Charakterystyka produktu leczniczego Gazyvaro®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>, data ostatniego dostępu: 16.03.2024 r.
- ChPL Imbruvica** Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>, data ostatniego dostępu: 16.03.2024 r.
- Kater 2022** Arnon P, Kater M.D., Ph.D., Carolyn Owen, M.D., Carol Moreno, M.D., George Follows, B.M.Bch., Ph.D., Talha Munir, M.B.B.S., Mark-David Levin, M.D., Ohad Benjamini, M.D., Ann Janssens, M.D., Ph.D., Anders Osterborg, M.D., Ph.D., Tadeusz Robak, M.D., Ph.D., Martin Simkovic, M.D., Ph.D., Don Stevens, M.D., Sergey Voloshin, M.D., Ph.D., Vladimir Vorobyev, Ph.D., Loic Ysebaert, M.D., Ph.D., Rui Qin, Ph.D., Andrew J. Steele, Ph.D., Natasha Schuier, M.D., Kurt Baeten, Ph.D., Donne Bennett Caces, M.D., Ph.D., Carsten U. Niemann, M.D., Ph.D., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, *NEJM Evid*, Volume 1(7):EVIDoA2200006, 2022
- Davids 2021** Davids MS, Telford C, Abhyankar S, Waweru C, Ringshausen I. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(10):2342-2351
- Davids 2021a** Davids MS, Emeribe U, Gaitonde P, Cai L. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of acalabrutinib alone or in combination with obinutuzumab versus ibrutinib or venetoclax plus obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1):2633
- Fischer 2019** Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Moshbacher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166681.
- Kittai 2023** Kittai A, Allan J, James D, Bridge H, Miranda M, Yong A, Fam F, Roos J, Shetty V, Skarbnik A, Davids M. A matching-adjusted indirect comparison of ELEVATE-TN versus SEQUOIA: Acalabrutinib with and without obinutuzumab versus zanubrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2023; 64:S82-S83
- Munir 2020** Munir T., Gaitonde P., Waweru C., Cost-Effectiveness of Acalabrutinib Monotherapy Compared with Chlorambucil Plus Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, *Blood*, 136, 2020, 13-14, <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137688>.
- MZ 18/03/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.

- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NiZ 175/2023/DGL** Zarządzenie nr 175/2023/DGL z dnia 30.11.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe  
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr1752023dgl,7728.html>  
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024 r.
- NICE 2020** Single Technology Appraisal: Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukaemia [ID1613]. Committee Papers.  
Dostępny online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10532/documents>,  
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024.
- Niemann 2023** Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Sinet P, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Kater AP. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Dec;24(12):1423-1433. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00452-7. Epub 2023 Nov 6. PMID: 37944541.
- PBAC 2021** Acalabrutinib: Capsule 100 mg; Calquence® for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL), who are considered unsuitable for treatment with fludarabine-based chemoimmunotherapy and venetoclax + obinutuzumab, and for patients who permanently discontinue venetoclax + obinutuzumab due to intolerance.  
Dostęp on-line: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/acalabrutinib-capsule-100-mg-calquence>  
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024 r.
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32305093; PMCID: PMC8151619.
- Sharman 2022** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2022 Apr;36(4):1171-1175. doi: 10.1038/s41375-021-01485-x. Epub 2022 Jan 1. PMID: 34974526; PMCID: PMC8979808.

- Sharman 2023** Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, Gaitonde P. Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2023 Jul-Aug;64(7):1243-1252. doi: 10.1080/10428194.2023.2212433. Epub 2023 May 23. PMID: 37221877.
- SMC 2021** acalabrutinib (Calquence®) as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Dostęp on-line: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/acalabrutinib-calquence-full-smc2347/>  
Data ostatniego dostępu: 19.02.2024 r.
- Tam 2022** Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2023 Mar;24(3):e106. PMID: 35810754.