



Rekomendacja nr 171/2025

z dnia 14 listopada 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib)
w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki
B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, na zaproponowanych warunkach.

Równocześnie **Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, **pod warunkiem** [redacted].

Należy jednocześnie zaznaczyć, że proponowane zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość zastosowania akalabrutynibu (AKA) w przypadku nietolerancji/nieakceptowanej toksyczności ibrutynibu (w ramach tej samej linii leczenia), co jest niezgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (brak wcześniejszego leczenia BTKi) i w konsekwencji będzie zastosowaniem off-label akalabrutynibu.

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy stosowania produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) oraz w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL, w ramach programu lekowego B.12.FM. Oceniana technologia jest inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) drugiej generacji i jest przeznaczona do podawania doustnego.

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania AKA z BR jako jednego z możliwych schematów leczenia w I linii leczenia pacjentów niekwalifikujących się do ASCT. Ponadto, wymienia się inne schematy m.in. BR, VR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon), RBAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) oraz lenalidomid z rytuksymabem. Aktualnie w I linii leczenia MCL, pacjenci mają możliwość zastosowania terapii tj. bendamustyna z rytuksymabem (BR; najczęściej stosowany), jak również m.in. R-CHOP czy R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon).

W I linii leczenia MCL ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii AKA oparto na wynikach RCT ECHO, wskazujących na istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść AKA+BR względem PLB+BR w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz wybranych parametrów odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano IS różnic w przeżyciu całkowitym (OS) i ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami, również w analizie uwzględniającej zgonu ocenzonego z powodu COVID-19. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa AKA+BR względem samego BR – wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia m.in. ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), AE związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, jak również krwawień (AE określone jako istotne klinicznie).

W ocenie ekonomicznej wykazano, że stosowanie AKA w skojarzeniu z BR w I linii leczenia jest [redacted] niż samego schematu BR – wartości ICUR [redacted] próg opłacalności.

W wytycznych klinicznych w $\geq$ II linii leczenia AKA w monoterapii wskazywany jest jako jedna z preferowanych opcji, wśród innych tj. ibrutynib $\pm$ rytuksymab, lenalidomid z rytuksymabem oraz kowalencyjny BTKi $\pm$ wenetoklaks. Dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL dostępne są w ramach programu lekowego B.12.FM: ibrutynib (od II linii leczenia) oraz terapia CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu (od III linii leczenia, po zastosowaniu BTKi), ponadto możliwe jest zastosowanie R-chemioterapii oraz lenalidomidu $\pm$ rytuksymab.

W II i kolejnych liniach leczenia MCL brak jest badań pierwotnych bezpośrednio porównujących AKA oraz IBR, wnioskowanie o efektywności terapii oparto na wynikach porównań pośrednich MAIC (Cai 2024, Telford 2019). Wyniki analiz, po dopasowaniu populacji, nie wykazały IS różnic pomiędzy AKA i IBR w zakresie PFS oraz OS (IS różnice wyłącznie przed dopasowaniem populacji). Wykazano IS korzyści dla AKA względem IBR wyłącznie dla obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz odpowiedzi całkowitej (CR). Wyniki po dopasowaniu populacji wykazały IS niższe ryzyko wystąpienia trombocytopenii oraz migotania przedsionków (≥ 3 st. lub $3/4$ st.) na korzyść AKA względem IBR.

W ocenie ekonomicznej wykazano, że w kolejnych liniach leczenia, w wariancie z RSS wskazuje się na [] koszty terapii AKA w porównaniu do kosztów terapii IBR.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na sumaryczny wzrost wydatków płatnika publicznego tj. o ok. [] (I linia: [], $\geq$ II linia: []) w I roku refundacji i [] (I linia: [], $\geq$ II linia: []) w II roku refundacji w wariancie uwzględniającym RSS. Oszacowania własne Agencji uwzględniające aktualnie obowiązujący RSS dla ibrutynibu wskazują na [] obciążenie budżetu płatnika. Należy podkreślić wątpliwości dotyczące rzeczywistego wpływu na budżet płatnika, ze względu na niepewność oszacowań dotyczących liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach PL.

Zidentyfikowane 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące I linii leczenia są niejednoznaczne (1 rekomendacja negatywne, 2 pozytywne). W pozytywnej rekomendacji uwzględniającej II linię leczenia MCL podkreślono, iż leczenie AKA może stanowić alternatywę dla IBR, zwłaszcza dla pacjentów, u których IBR jest przeciwwskazany lub nietolerowany.

Należy podkreślić dodatkowe niepewności w dłuższym horyzoncie czasowym wiążące się z możliwym wygaśnięciem ochrony patentowej ibrutynibu (komparatora w $\geq$ II linii leczenia) z końcem 2026 r., co może potencjalnie wiązać się ze zmianami w kształtowaniu się rynku w przyszłości.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz – porównywalną skuteczność AKA względem IBR, przy jednocześnie lepszym profilu bezpieczeństwa, znaczny wpływ na budżet płatnika (zdominowany przez populację w I linii leczenia), niepewność dotyczącą rzeczywistej populacji kwalifikującej się do leczenia długości leczenia AKA względem IBR oraz sytuacji rynkowej w niedalekiej przyszłości, a także negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Calquence wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka na warunkach określonych w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence (acalabrutinibum), tabl. powł., 100 mg, 60 szt., GTIN: 05000456071116, proponowana cena zbytu netto: [] zł; w programie lekowym B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib.

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ICD-10: C85.7) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych, wywodzący się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany – wykazuje

cechy zarówno przebiegu agresywnego (szybki wzrost), jak i przewlekłego (nieuleczalność), prowadząc wraz z postępem choroby do uporczywych nawrotów z coraz krótszymi okresami remisji.

Rokowanie u chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością, a kategorie ryzyka określane są przy wykorzystaniu wskaźnika MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic*), który uwzględnia m.in. wiek, stan sprawności pacjenta, aktywność LDH w surowicy oraz liczbę leukocytów.

Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat), choć u części młodszych chorych intensywnie leczonych (w tym ASCT) może być dłuższa. Rokowanie u pacjentów z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK jest bardzo niekorzystne – prawdopodobna mediana przeżycia całkowitego wynosi od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.

Zgodnie z danymi NFZ w 2024 r. liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85.7 (inne określone postacię chłoniaka nieziarniczego) wyniosła 5 494, a liczba nowych przypadków – 1 640, przy czym jest to populacja szersza niż wnioskowana (może obejmować inne typy chłoniaka niż MCL).

Wg danych CEZ w 2024 r. ibrutynib w leczeniu pacjentów z MCL (u których zastosowano wcześniej co najmniej 1 linii leczenia) w ramach PL B.12.FM otrzymało 335 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii, wskazał:

- w I linii leczenia (pacjenci niekwalifikujący się do ASCT): schemat bendamustyna + rytuksymab (BR),
- w $\geq$ II linii leczenia (nawracający/oporny na leczenie MCL): ibrutynib (IBR) w monoterapii.

Wybór uznaje się za zasadny oraz zgodny z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta. Nie uwzględniono innych opcji leczenia dostępnych w Polsce tj. I linia: R-CHOP, R-CVP; II i kolejne linie: R-chemioterapia, przy czym wskazane opcje są obecnie stosowane u niewielkiego odsetka pacjentów (5-10%).

Opis wnioskowanego świadczenia

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK), cząsteczki sygnałowej receptora antygeny limfocyty B i szlaków receptora cytokiny, prowadzącym do jej dezaktywacji przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania.

Zgodnie z ChPL, Calquence jest wskazany do stosowania m.in. w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) oraz w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczące leczenia pacjentów wcześniej nieleczonych jest zgodne z zarejestrowanym. Natomiast wskazanie wnioskowane odnoszące się do leczenia pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL jest nieco szersze niż zarejestrowane, które uwzględnia warunek braku wcześniejszego leczenia BTKi. W projekcie PL dopuszczono możliwość zmiany inhibitora BTK na drugi o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa (przy określonych warunkach), przy równoczesnym założeniu, że zmiana ta nie stanowi zmiany linii leczenia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W analizie uwzględniono badanie z randomizacją ECHO (ACE-LY-308), oceniające AKA+BR (n=299) w porównaniu do PLB+BR (n=299) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT (I linia leczenia).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo akalabrutynibu z ibrutynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL ($\geq$ II linia leczenia). Przedstawiono wyniki dwóch porównań pośrednich z dopasowaniem populacji – MAIC (Cai 2024, Telford 2019 – oparte na badaniu ACE-LY-004 po stronie AKA i analiz zbiorczych 3 badań dla IBR: SPARK, PCYC-1104 i RAY). Porównanie pośrednie Cai 2024 obejmuje wyniki z dłuższych okresów obserwacji dla badań pierwotnych. Ponadto, wyników w zakresie jakości życia dostarczyło badanie jednoramienne ACE-LY-004.

Szczegółowe opisy badań zostały przedstawione w Analizie Klinicznej wnioskodawcy oraz w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA).

Skuteczność

I linia leczenia (AKA+BR vs PLB+BR)

W badaniu ECHO wykazano IS różnice na korzyść AKA+BR względem PLB+BR (mediana okresu obs.: 49,8 mies.) dla:

- PFS (I-rzędowy p.k.; analiza uwzględniająca zgony ocenzone z powodu COVID-19):
 - mediana PFS: nie osiągnięto vs 61,6 mies.; HR=0,64 (95% CI: 0,48; 0,84); p=0,0017;
 - zdarzenia PFS (ogółem): 27,8% vs 39,1%; RR=0,60 (95% CI: 0,43; 0,84); p<0,05; NNT=9;
 - zdarzenia PFS (progresja): 19,1% vs 33,1%; RR=0,48 (95% CI: 0,34; 0,70); p<0,05; NNT=8;
- wybranych parametrów odpowiedzi na leczenie:
 - całkowita odpowiedź: 66,6% vs 53,5%; RR=1,24 (95% CI: 1,09; 1,42); p<0,05; NNT=8;
 - progresja choroby: 24,4% vs 34,4%; RR=0,71 (95% CI: 0,55; 0,91); p<0,05; NNT=10;
 - MRD w fazie podtrzymującej (wśród pacjentów z brakiem MRD na koniec indukcji): 6% vs 15%; RR=0,38 (95% CI: 0,20; 0,74); p<0,05; NNT=11;

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej zarówno 49,8 mies., jak i 63,0 mies. nie wykazano istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w przeżyciu całkowitym i ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami, również w analizie uwzględniającej zgony ocenzone z powodu COVID-19.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy obiema grupami pacjentów w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach odpowiedzi na leczenie.

≥ II linia leczenia (AKA vs IBR)

Po dopasowaniu populacji, wyniki analiz MAIC (Cai 2024, Telford 2019) nie wykazały IS różnic zarówno w zakresie PFS, jak i OS. IS różnice pomiędzy AKA i IBR odnotowano wyłącznie w Cai 2024 przed dopasowaniem populacji dla mediany PFS (22 mies. vs 12,8 mies.; HR=0,75; 95% CI: 0,58; 0,96; p=0,02) oraz OS (nie osiągnięto vs 27,9 mies.; HR=0,67; 95% CI: 0,49; 0,90; p=0,01), natomiast przydatność tych wyników w zakresie wnioskowania o skuteczności AKA względem IBR jest ograniczona.

Wyniki analizy Telford 2019 (niezależnie od dopasowania populacji) wskazują na IS korzyści dla AKA względem IBR w zakresie odpowiedzi na leczenie, tj. (wyniki po dopasowaniu populacji):

- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR): 73,9% vs 64,6%; RD=9,3 (95% CI: 0,3; 18,3); p<0,05;
- odpowiedź całkowita (CR): 33,8% vs 18,9%; RD=14,9 (95% CI: 5,4; 24,3); p<0,01.

Dane dotyczące jakości życia (QoL) pochodzą wyłącznie z badania jednoramiennego ACE-LY-004. W ocenie w EORTC QLQ-C30 nie osiągnięto klinicznie istotnej różnicy (≥10 pkt.) pomiędzy danymi wyjściowymi (68,2 pkt.) a pomiarami w trakcie leczenia.

Bezpieczeństwo

I linia leczenia

W badaniu ECHO, w okresie obserwacji równym 49,8 mies. wykazano, że zastosowanie skojarzenia AKA+BR w porównaniu z PLB+BR wiązało się z IS niższym ryzykiem wystąpienia:

- reakcji związanych z infuzją: 14,5% vs 21,9%; RR=0,66 (95% CI: 0,47; 0,94); p<0,05; NNT=14;
- oraz IS wyższym ryzykiem wystąpienia:
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) ≥3 st.: 64,3% vs 55,9%; RR=1,15 (95% CI: 1,01; 1,31); p<0,05;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia: 42,8% vs 31,0%; RR=1,38 (95% CI: 1,12; 1,71); p<0,05; NNH=8;
 - krwawienia (AE o znaczeniu klinicznym): 28,3% vs 17,2%; RR=1,65 (95% CI: 1,21; 2,24); p<0,05;

Ponadto, w grupie AKA+BR względem PLB+BR wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia: biegunki, infekcji COVID-19, bólu głowy, wymiotów oraz zdarzeń niepożądanych związanych z COVID-19.

Szczegółowe wyniki dla pozostałych punktów końcowych zostały przedstawione w AWA.

≥ II linia leczenia

Wyniki obu MAIC po dopasowaniu populacji wykazały IS niższe ryzyko wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 st. lub $3/4$ st. (Cai 2024: RD=-7,1; 95% CI: -13,3; -0,8; $p<0,05$; Telford 2019: RD=-7,1; 95% CI: -12,4; -1,7; $p<0,01$) oraz migotania przedsionków ≥ 3 st. lub $3/4$ st. (Cai 2024: RD=-6,2; 95% CI: -8,7; -3,7; $p=0,001$; Telford 2019: RD=-4,6; 95% CI: -6,7; -2,5; $p<0,001$) na korzyść AKA w porównaniu do IBR. Nie wykazano IS różnic w zakresie częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 .

Ograniczenia

Kluczowe ograniczenie analizy stanowi brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących akalabrutynib z ibrutinibem w leczeniu $\geq$ II linii terapii – ocena efektywności AKA w tej populacji oparta jest na wynikach porównań pośrednich – MAIC (publikacje Cai 2024 oraz Telford 2019), których wiarygodność jest ograniczona ze względu m.in. na heterogeniczność badań pierwotnych.

Ograniczenie stanowi również fakt, iż do badania ECHO porównującego AKA+BR vs PLB+BR w I linii leczenia MCL, włączano wyłącznie pacjentów ≥ 65 r.ż., natomiast zapisy wnioskowanego PL kwalifikują do leczenia AKA pacjentów ≥ 18 r.ż. Do analizy wnioskodawcy włączono co prawda jednoramienne badanie ACE-LY-106 (fazy Ib) przeprowadzone wśród pacjentów ≥ 18 r.ż., jednak jego ograniczenia metodologiczne uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie (niewielka wielkość próby, brak informacji o ASCT).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

I linia leczenia (AKA+BR vs PLB+BR)

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnim (30-letnim) horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AKA+BR w miejsce BR jest [redacted]. Oszacowany ICUR wynosi 1 763 451 zł/QALY bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS, wskazując na brak efektywności kosztowej terapii w obu wariantach (aktualna wartość progu opłacalności wynosi 244 821 PLN/QALY). W analizie wrażliwości nie zaobserwowano zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

Progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Calquence, przy uwzględnieniu wartości ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania AKA+BR vs BR, w wariancie z/bez RSS wynosi [redacted] i jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS.

≥ II linia leczenia (AKA vs IBR)

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w 10-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono koszty leków i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki CMA wnioskodawcy wskazują, że w wariancie bez RSS koszty terapii AKA wynoszą [redacted] i są wyższe o około 322 tys. zł od kosztów terapii IBR, natomiast przy uwzględnieniu RSS koszty terapii AKA wynoszą niemal [redacted] od kosztów terapii IBR.

Nie zaobserwowano zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej dla porównania AKA z IBR w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Dla porównania AKA vs IBR, CZN technologii wnioskowanej, przy której koszty porównywanych terapii są równe oszacowano w wariancie z/bez RSS na [redacted].

Ograniczenia

Do kluczowych ograniczeń należą głównie ograniczenia dostępnych danych klinicznych oraz ograniczenia związane z dostępnością danych na temat długoterminowych prognoz PFS i OS.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując cenę leku Imbruvica (ibrutynib) zgodnie z aktualnie (na dzień przekazania AWA) obowiązującym RSS. Przyjęcie powyższych założeń skutkuje [] wartości ICUR ([] w zależności od wariantu) w ramach CUA oraz [] kosztów inkrementalnych [] w wariantcie bez RSS oraz [] w wariantcie z RSS [] w przypadku CMA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

W ocenie Agencji w populacji pacjentów w 1 linii leczenia (obecność RCT dla porównania AKA+BR vs PLB+BR) nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Jednocześnie, w przypadku porównania AKA z IBR w populacji pacjentów w $\geq$ II linii leczenia, z uwagi na fakt, iż nie przedstawiono RCT dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji odpowiada cenie zbytu netto, przy której koszty porównywanych terapii są równe.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dostępność leku Calquence w ramach PL B.12.FM. założono od 2026 r.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [] pacjentów w I roku, w tym [] w I linii oraz [] w $\geq$ II linii leczenia,
- [] pacjentów w II roku, w tym [] w I linii oraz [] w $\geq$ II linii leczenia.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Calquence w całym wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego:

- bez uwzględnienia RSS o:
 - ok. 12,4 mln zł w I roku refundacji (I linia: 8,3 mln zł, $\geq$ II linia: 4,1 mln zł);
 - ok. 43,9 mln zł w II roku refundacji (I linia: 29,7 mln zł, $\geq$ II linia: 14,2 mln zł);
- z uwzględnieniem RSS o:
 - [] w I roku refundacji []
 - [] w II roku refundacji []

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Calquence w wariantcie z RSS wynosi ok. [] w I roku [] oraz ok. [] w II roku analizy [].

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w PL. Zgodnie z opinią eksperta, należy zakładać, że w początkowo liczba pacjentów otrzymujących AKA może być [] od oszacowanej przez Wnioskodawcę, natomiast w dalszej perspektywie można oczekiwać jej [] do wartości przyjętych w analizie podstawowej. Wątpliwości budzi również założenie liniowego wzrostu wykorzystania AKA w horyzoncie czasowym analizy, gdyż wprowadzenie dotychczas nierefundowanej terapii w I linii może skutkować [] stosowania technologii niż założone.

Obliczenia własne Agencji

Uwzględnienie aktualnie obowiązującego RSS dla ibrutynibu (Ibruvica) skutkuje [] kosztów inkrementalnych o ok. [] w wariantcie bez uwzględnienia RSS oraz wzrostem [] w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (NCCN 2025, ESMO 2025 oraz AHS 2025). W wytycznych wskazuje się na możliwość zastosowania AKA w skojarzeniu z BR jako jednego z możliwych schematów leczenia w I linii leczenia pacjentów nie kwalifikujących się do agresywnej terapii MCL (NCCN 2025 – preferowana). Ponadto, w leczeniu I linii wymienia się inne schematy tj. BR, VR-CAP (bortezomib–R–cyklofosfamid–doksorubicyna–prednizon), R-CHOP, R–bendamustyna–cytarabina, lenalidomid z rytuksymabem oraz rytuksymab–cBTKi (niezatwierdzona przez EMA i FDA). W przypadku II i kolejnych linii leczenia jako preferowane opcje podano BTKi (akalabrutynib, zanubrutynib) oraz lenalidomid z rytuksymabem, jak również wskazano ibrutynib ± rytuksymab, cBTKi ± wenetoklaks. Natomiast w przypadku progresywnej choroby po wcześniejszym leczeniu BTKi zaleca się terapię CAR-T, pirtobrutynib, a po wcześniejszym leczeniu cBTKi zastosowanie również ImmunoChT lub ponowne leczenie cBTKi ± wenetoklaks.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 4 rekomendacje refundacyjne, z czego 3 dotyczyły stosowania AKA+BR w I linii leczenia MCL (HAS 2025 – negatywna, CDA-AMC 2025 – projekt, pozytywna warunkowa, PBAC 2025 – pozytywna) oraz 1 dotyczyła stosowania AKA w leczeniu nawrotowego/opornego MCL (PBAC 2021 – pozytywna). W negatywnej rekomendacji zwrócono uwagę na niepewność dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo AKA+BR w I linii leczenia, brak istotności klinicznej wielkości efektu w PFS, jak również niekorzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do BR. W pozytywnych rekomendacjach dotyczących I linii leczenia podkreślano potencjał AKA+BR w opóźnieniu progresji choroby oraz poprawy PFS, przy jednoczesnej niepewności w zakresie OS oraz zwiększonego ryzyka toksyczności, wskazano również na konieczność obniżenia ceny. W pozytywnej rekomendacji odnoszącej się do leczenia AKA w kolejnych liniach podkreślano, iż może ono stanowić alternatywę dla IBR, zwłaszcza dla pacjentów, u których IBR jest przeciwwskazany lub nietolerowany.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Calquence w ocenianym wskazaniu (leczenie chłoniaka z komórek płaszcza) z krajów UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.08.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1643.2025.15.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego produktu Calquence, w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 162/2025.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2025.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Analiza weryfikacyjna DRe.423.1.6.2025. Data ukończenia: 30 października 2025 r.