



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 162/2025 z dnia 12 listopada 2025 roku
w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu
lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (acalabrutinibum), tabl. powł., 100 mg, 60 szt., GTIN: 05000456071116, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku jest produkt leczniczy Calquence (acalabrutinibum), tabletki powlekane 100 mg, 60 sztuk, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Odpłatność: bezpłatnie, istniejąca grupa limitowa: 1166.1, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – akalabrutynib. Proponowana cena zbytu netto [redacted] Wniosek obejmuje instrument dzielenia ryzyka. Wnioskodawca: AstraZeneca.

Wnioskowane wskazania dla leku Calquence są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi odnoszącymi się do chłoniaka komórek płaszczka (mantle cell lymphoma, MCL) i dotyczą zastosowania leku Calquence w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem MCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT) oraz zastosowania leku Calquence w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.

Wskazanie zarejestrowane, obejmujące zastosowanie Calquence w monoterapii, jest dodatkowo zawężone o brak wcześniejszego leczenia inhibitorem BTK. Tym samym zastosowanie akalabrutynibu w razie nietolerancji/nieakceptowalnej toksyczności stosowanego w tym programie ibrutynibu byłoby leczeniem off-label.

MCL (ICD-10: C85.7) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin lymphoma). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych

limfocytów B i nacieka strefę płaszczą wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym, jak i przewlekłym. Choroba ma charakter nawrotowy, a wraz z jej postępem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi 5-6 lat. Pacjenci z progresją choroby po leczeniu BTKi mają złe rokowanie, mediana całkowitego przeżycia wynosi 6-10 miesięcy.

Liczba chorych z rozpoznaniem C85.7 w 2024 r. wyniosła 5 494, a nowych zachorowań 1 640. W oparciu o te dane nie można oszacować populacji docelowej, gdyż rozpoznanie C85.7 może obejmować również inne typy chłoniaka. W ramach programu B.12.FM w 2024 r. BTKi ibrutynib otrzymało 335 chorych, co kosztowało 24 397 536, 39 PLN.

Alternatywną technologią medyczną dla akalabrutynibu w I linii leczenia dla pacjentów niekwalifikujących się do ASCT jest BR, a w II i kolejnych liniach terapii ibrutynib w monoterapii.

Dowody naukowe

Brak jest RCT porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo leku akalabrutynib z ibrutynibem w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL w II lub dalszej linii leczenia.

W badaniu ECHO oceniono akalabrutynib w skojarzeniu z BR (AKA+BR) vs placebo z BR (PLC+BR) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT – I linia leczenia. Leczenie AKA+BR vs PLC+BR wiązało się z istotnym statystycznie (IS) dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz IS mniejszym o 20% zmniejszeniem ryzyka progresji lub zgonu i o 42% zmniejszonym PFS. Po medianie obserwacji wynoszącej zarówno 49,8, jak i 63,0 miesiące nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w przeżyciu całkowitym i ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami. Wykazano, że AKA+BR daje IS większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) oraz IS mniejsze ryzyko progresji choroby, wystąpienia minimalnej choroby resztkowej (MRD) w fazie podtrzymującej. Nie odnotowano różnic w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz braku MRD w fazie podtrzymującej.

Ze względu na brak badań head to head dokonano porównania pośredniego AKA w monoterapii vs ibrutynib (IBR) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL – II lub dalsza linia terapii, porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (MAIC).

W analizie MAIC (Cai 2024) przeprowadzonej przed dopasowaniem populacji wykazano, że stosowanie AKA w monoterapii w porównaniu z IBR w monoterapii w analizowanej populacji wiąże się IS dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz przeżyciem całkowitym (OS). Nie wykazano natomiast IS różnic dla powyższych punktów końcowych między

AKA a IBR w analizie po dopasowaniu populacji. Po dopasowaniu populacji nie wykazano IS różnicy między AKA a IBR w PFS i OS. Analiza MAIC wykazała, że stosowanie AKA wiąże się z IS większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Jakość życia oceniono w ramach badania ACE-LY-004 za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, nie uzyskano istotnej różnicy w trakcie leczenia w porównaniu z danymi wyjściowymi.

Zastosowanie AKA+BR vs PLC+BR wiązało się z istotnie niższym ryzykiem związanym z infuzją, istotnie wyższym w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 , zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, biegunki, COVID-19, bólu głowy, wymiotów, krwawienia.

Zastosowanie AKA vs IBR wykazało istotnie niższe ryzyko wystąpienia trombocytopenii i migotania przedsionków w monoterapii, bez różnic w występowaniu pozostałych zdarzeń niepożądanych (Cai 2024, Telford 2019).

Jak wspomniano brak jest bezpośredniego porównania AKA vs IBR. Następnie badanie ECHO dotyczyło chorych ≥ 65 r.ż., brak jest wyników dla populacji 18-64 r.ż.

Wytyczne kliniczne

Rekomendacje NCCN i ESMO z 2025 r. wskazują na możliwość zastosowania akalabrutynibu z BR jako jednego z możliwych schematów leczenia w I linii leczenia pacjentów nie kwalifikujących się do agresywnej terapii MCL (w przypadku NCCN jest to jedna z preferowanych opcji). NCCN 2025 wymienia akalabrutynib również w drugiej i kolejnych liniach leczenia jako jedną z preferowanych opcji.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu AKA+BR w miejsce schematu BR jest [REDAKTOWANE]. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Z kolei wyniki analizy minimalizacji kosztów, w wariancie uwzględniającym RSS, wskazują, że koszty terapii lekiem Calquence wyniosły [REDAKTOWANE] od kosztów terapii ibrutynibem.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Uwzględnienie [REDAKTOWANE] dla ibrutynibu skutkuje [REDAKTOWANE] wartości ICUR [REDAKTOWANE] w wariancie z uwzględnieniem RSS. W przypadku CMA odnotowano [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy progowej

Cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe dla porównania AKA vs IBR (CMA) oszacowano w wariancie z RSS na [REDAKTOWANE]

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania AKA+BR vs BR wyznaczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą w wariancie z RSS: [REDAKTOWANE] Oszacowana wartość progowa jest [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto z RSS.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane dowodzące wyższości interwencji nad komparatorem w populacji pacjentów w 1 linii leczenia, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednakże w przypadku porównania z ibrutynibem w 2+ linii leczenia, nie przedstawiono badania RCT dowodzącego wyższości interwencji nad komparatorem, w związku z czym w tej populacji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wnioskodawca przedstawił oszacowania cen zbytu netto, przy których koszty porównywanych terapii są równe: wynoszą [REDAKTOWANE]

Do głównych ograniczeń przedstawionych analiz należą głównie ograniczenia dostępnych danych klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii oraz ograniczenia związane z dostępnością danych na temat długoterminowych prognoz przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego pacjentów, a także przyjęty 30-letni horyzont czasowy dla analizy CUA, pomimo niekorzystnego rokowania we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 7-letni, horyzont czasowy CUA – przyjęcie krótszego horyzontu czasowego wiąże się [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (bez zmiany wnioskowania).

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet oszacował prognozowane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Calquence (akalabrutynib) w leczeniu skojarzonym z bendamustyną oraz rytuksymabem (BR) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza (MCL) niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz

w monoterapii, w przypadku leczenia opornego lub nawrotowego MCL w II lub kolejnej linii leczenia, w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji akalabrutynibu w I oraz II+ linii leczenia MCL. Założono, że [REDACTED] pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu auto-HSCT w 1 linii leczenia MCL stosują schemat BR (schemat preferowany w I linii leczenia MCL), a pacjenci z nawrotowym lub opornym MCL stosują ibrutynib.

Liczebność populacji stosującej Calquence w scenariuszu nowym oszacowano odpowiednio na [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Calquence w ramach wnioskowanych wskazań nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika o ok. [REDACTED] odpowiednio w I. i II. roku refundacji (z uwzględnieniem RSS) oraz wzrost o ok. 12,4 mln PLN i 43,9 mln PLN w I. i II. roku refundacji (bez uwzględnienia RSS).

W wariancie minimalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDACTED] dla płatnika publicznego zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, wynoszącymi odpowiednio [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku refundacji (wariant z RSS) oraz [REDACTED] w I roku refundacji i [REDACTED] PLN w II roku refundacji (wariant bez RSS).

W wariancie maksymalnym pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDACTED] NFZ w wariancie z RSS: [REDACTED] w I roku i [REDACTED] PLN w II roku refundacji, z kolei w wariancie bez RSS [REDACTED] wyniosą: odpowiednio [REDACTED] PLN w I roku i [REDACTED] PLN w II roku refundacji.

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto jednostkową [REDACTED]
[REDACTED] skutkuje [REDACTED] kosztów inkrementalnych [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań populacyjnych dotyczących liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego. Wprowadzenie dotychczas nierefundowanej terapii BTKi w pierwszej linii leczenia może bowiem skutkować [REDACTED] stosowania wnioskowanej technologii, niż przyjęto w analizie podstawowej. Uwzględnienie nieliniowego wzrostu wykorzystania technologii (tj. częściowego przejęcia populacji z drugiego roku już w pierwszym roku analizy) skutkowałoby [REDACTED] wydatków inkrementalnych o około [REDACTED]

w pierwszym roku oraz o około PLN w drugim roku refundacji.

Rekomendacje refundacyjne

HAS 2025 – dowody na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w I linii są niepewne.

CDA-AMC 2025 (projekt) - ograniczenie w I linii do chorych >65 lat, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, mogą być rozważani pod kątem leczenia akalabrutynibem w skojarzeniu z BR, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego.

PBAC 2025 – rekomendacja pozytywna leczenia w I linii, leczenie bardziej skuteczne u niektórych chorych, ale zwiększone ryzyko infekcji, zbyt wysoka cena.

PBAC 2021 - rekomendacja pozytywna dla II linii leczenia: akalabrutynib to alternatywa dla pacjentów, u których ibrutynib jest przeciwwskazany lub nietolerowany.

Główne argumenty decyzji:

- Dowody na skuteczność i bezpieczeństwo w I linii leczenia są niepewne (mediana OS w badaniu RCT nie osiągnięta, bez IS, gorszy profil bezpieczeństwa).
- W porównaniu MAIC z ibrutynibem w II linii leczenia akalabrutynib wykazał brak przewagi w zakresie OS i PFS.

Uwaga Rady

Lek jest wskazany w wytycznych NCCN 2025 do stosowania w II i następnych liniach leczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: DRe.423.1.6.2025 „Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)«”; data ukończenia: 30 października 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen – Cilag Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen – Cilag Polska sp. z o.o.

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Janssen – Cilag Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b 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)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Janssen – Cilag Polska sp. z o.o.