

Analiza Ekonomiczna

Calquence[®] (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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

Autorzy

[REDACTED]
[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 innego konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2025 r.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Problem decyzyjny	13
2.1 Populacja	13
2.2 Oceniana interwencja.....	14
2.3 Komparatory.....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Calquence® oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
4 Metodyka analizy ekonomicznej	19
4.1 Strategia analityczna.....	19
4.2 Perspektywa analizy.....	21
4.3 Horyzont czasowy	21
4.4 Długość cyklu modelu	22
4.5 Dyskontowanie	22
4.6 Modelowanie czasu leczenia	22
5 Ocena kosztów	24
5.1 Koszty lekowe	25
5.2 Koszty podania leków	28
5.3 Koszty diagnostyki oraz monitorowania	29
5.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	30
5.5 Koszty dalszego leczenia.....	33
6 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie	37
6.1 Analiza podstawowa	37
6.2 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	38
7 Walidacja modelu.....	39
7.1 Walidacja wewnętrzna modelu	39
7.2 Walidacja konwergencji.....	39

7.3	Walidacja zewnętrzna.....	39
8	Wyniki analizy podstawowej	40
8.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	40
8.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	42
8.3	Wyniki analizy progowej	44
9	Wyniki analizy wrażliwości	44
9.1	Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	45
9.2	Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	51
10	Ograniczenia analizy	57
11	Dyskusja	59
12	Wnioski końcowe	61
13	Załączniki.....	62
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	62
13.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	63
13.2.1	Metodyka.....	63
13.2.1.1	Cel.....	63
13.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	63
13.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	63
13.2.2.1	Źródła danych wtórnych	64
13.2.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	65
13.2.3	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	66
13.3	Ceny jednostkowe komparatorów – dane z przetargów.	68
	Spis Tabel	69
	Spis Wykresów	71
	Piśmiennictwo	72

Wykaz skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKA	akalabrutynib
AKL	analiza kliniczna
ALT	<i>aminotransferaza alaninowa</i>
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASDK	Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne
AST	<i>aminotransferaza asparaginianowa</i>
AW	analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AZ	AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
bd.	Brak danych
BEN	bendamustyna
BIA	analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BICR	niezależna zaślepią komisja (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BR	bendamustyna + rytuksymab
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (z ang. <i>Bruton Tyrosine Kinase</i>)
BTKi	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (z ang. <i>Bruton Tyrosine Kinase inhibitor</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLB	chlorambucyl
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>)
CMA	Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>).
CZN	cena zbytu netto
del17p	delecja 17p

DGL	Departament Gospodarki Lekami
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FCR	terapia skojarzona fludarabiną z cyklofosfamidem i rytuksymabem
GTIN	<i>Global Trade Item Number</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBR	ibrutynib
IBR+WEN	terapia skojarzona ibrutynibu z wenetoklaksem
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>)
<i>IgHV</i>	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>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IV	podanie dożylne (z ang. <i>intravenous</i>)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
kaps.	kapsułki
LY	lata życia (z ang. <i>life years</i>)
mutTP5	mutacja w genie <i>TP53</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMB	korzyść netto (z ang. <i>Net Monetary Benefit</i>)
OBI	obinutuzumab
OBI+CLB	terapia skojarzona obinutuzumabem z chlorambucylem
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
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>)

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

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>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
tab.	tabletki
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to treatment discontinuation</i>)
UR NFZ	Uchwały Rady NFZ
WEN	wenetoklaks
WEN+OBI	terapia skojarzona wenetoklaksem i obinutuzumabem
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZAN	zanubrutynib

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL), 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 2025*).

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 2025*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub status mutacji *IgHV*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem m.in. ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem. 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 skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu.

Jako komparatory (C), czyli technologie opcjonalne dla wnioskowanej interwencji uwzględniono refundowane w rozważanym wskazaniu w ramach programu B.79 schematy: leczenie skojarzone ibrytynibu z wenetoklaksem (IBR+WEN) oraz terapię wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI).

Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianymi interwencjami a komparatorami (*AKL Calquence 2025*), analizę przeprowadzono techniką analizy

minimalizacji kosztów (CMA). W ramach przyjętej techniki oceniane są koszty porównywanych technologii medycznych (tj.: koszty lekowe, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia, koszty dalszych linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych).

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). W modelu przyjęto horyzont dwuletni (24 miesiące).

Wnioskowaną cenę zbytu netto produktu leczniczego Calquence® otrzymano od Wnioskodawcy. Proponowane warunki objęcia refundacją produktu Calquence® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Ceny jednostkowe dla pozostałych substancji czynnych ujętych w analizie oszacowano na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia, Uchwały Rady NFZ 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)

Analiza z uwzględnieniem RSS

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oszacowano na:

- ██████████ w ramieniu AKA+WEN,
- ██████████ w ramieniu AKA+WEN+OBI,
- ██████████ w ramieniu IBR+WEN,
- ██████████ w ramieniu WEN+OBI.

W przypadku zastosowania terapii AKA+WEN, koszt leczenia pacjentów z CLL jest ██████████ w porównaniu z terapią ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, oraz ██████████ w porównaniu z terapią wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem.

W przypadku zastosowania terapii AKA+WEN+OBI, koszt leczenia pacjentów z CLL jest ██████████ w porównaniu z terapią ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem, oraz ██████████ w porównaniu z terapią wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w ramieniu AKA+WEN wyniósł 533,9 tys. zł, a w ramieniu AKA+WEN+OBI wyniósł on 540,2 tys. zł. Jednocześnie koszty stosowania pozostałych interwencji nie uległy zmianie. Przy niezastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka, terapia schematem AKA+WEN jest droższa od uwzględnionych komparatorów odpowiednio o 198,4 tys. zł w porównaniu ze schematem IBR+WEN i o 133,6 tys. zł w porównaniu ze schematem WEN+OBI. W przypadku stosowania terapii schematem AKA+WEN+OBI, całkowite koszty leczenia są wyższe od uwzględnionych komparatorów odpowiednio o 204,8 tys. zł w porównaniu ze schematem IBR+WEN i o 140,0 tys. zł w porównaniu ze schematem WEN+OBI.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości, zarówno w analizie z uwzględnieniem RSS, jak i bez uwzględnienia RSS potwierdziła względną stabilność wyników analizy podstawowej, choć należy mieć na uwadze niepewność wynikającą z przyjętej metodyki dotyczącej czasu leczenia porównywanymi interwencjami, przyjętych wartości RDI oraz udziałów terapii stosowanych w ramach leczenia po progresji choroby jednak testowanie scenariuszy dotyczących tych parametrów w analizie wrażliwości pozwoliło na uwzględnienie wspomnianych niepewności w analizie.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

(MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną produktu leczniczego Calquence®.

Analiza progowa

Ze względu na [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] ceny progowe uzyskane w wariantach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS są identyczne, w związku z czym wyniki analizy progowej przedstawiono łącznie dla obu wariantów. Progowa cena hurtowa brutto za opakowanie Calquence® 60 tab. a 100 mg w analizie podstawowej wynosi:

- [REDAKTOWANE] w porównaniu: AKA+WEN vs. IBR+WEN,
- [REDAKTOWANE] w porównaniu AKA+WEN vs. WEN+OBI,
- [REDAKTOWANE] w porównaniu AKA+WEN+OBI vs. IBR+WEN,
- [REDAKTOWANE] w porównaniu AKA+WEN+OBI vs. WEN+OBI.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie terapii produktem leczniczym Calquence stosowanym w skojarzeniu z wenetoklaksem (schemat AKA+WEN) będzie wiązało się [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]. W przypadku leczenia produktem leczniczym Calquence stosowanym w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem (schemat AKA+WEN+OBI), [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników. Modelowanie czasu leczenia pacjentów w porównywanych terapiach, przyjęte założenia dotyczące RDI oraz udziałów terapii w kolejnych liniach leczenia miało wpływ na wyniki analizy, jednak testowanie scenariuszy dotyczących tych parametrów w analizie wrażliwości pozwoliło na uwzględnienie wspomnianych niepewności w analizie. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. Objęcie refundacją akalabrutynibu w rozważanym wskazaniu pozwoli na rozszerzenie wachlarza innowacyjnych terapii celowanych o udowodnionej skuteczności klinicznej, dostępnych dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego B.79.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL*) w ramach programu lekowego.

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 2025*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2025*), 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 2025*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Calquence® ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowili pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową leczonych w ramach I linii terapii tj. pacjenci bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub

status mutacji *IgHV*, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem m.in. ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL (*ChPL Calquence 2025*).

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się zatem w populacji rejestracyjnej, a kryteria kwalifikacji do programu stanowią uszczegółowienie wskazań rejestracyjnych głównie w zakresie obecności przeciwskażeń oraz stanu sprawności chorych.

Szczegółową charakterystykę wnioskowanej populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2025*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence®) w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu u pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL).

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 jest inhibitorem BTK drugiej generacji co oznacza, że selektywność wiązania się w miejscu aktywnym kinazy tyrozynowej Brutona jest wyższa w porównaniu do ibrutynibu (BTKi, składnik terapii IBR+WEN stanowiącej komparator analizy), skutkując obniżonym działaniem *off-target* względem kinaz *EGFR*, *ITK*, *TEC* oraz niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z powyższym zjawiskiem (*Wu 2016*).

Lek Calquence® występuje w postaci kapsułek twardych i tabletek powlekanych, zawierających 100 mg akalabrutynibu. W przypadku stosowania terapii skojarzonych, tj.: leku Calquence z wenetoklaksem (schemat AKA+WEN), lub leku Calquence z wenetoklaksem i obinutuzumabem (schemat AKA+WEN+OBI), zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin pomiędzy dawkami, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg, podawanej doustnie przez 14 cykli 28-dniowych, gdzie leczenie produktem Calquence rozpoczyna się w 1. dniu 1. cyklu. Wenetoklaks w obu schematach należy podawać w 1. dniu 3. cyklu łącznie przez 12 cykli, począwszy od dawki 20 mg i zwiększając ją co tydzień do dawki 50 mg, 100 mg, 200 mg i ostatecznie do 400 mg. W przypadku stosowania schematu AKA+WEN+OBI, obinutuzumab podaje się w 1. dniu 2. cyklu leczenia, w dawce 100 mg, a następnie w dawce 900 mg, którą można podać w 1. lub 2. dniu 2. cyklu oraz dawce 1 000 mg w 8. i 15. dniu 2. cyklu. W kolejnych cyklach (od 3. do 7.) lek ten stosowany jest w dawce 1 000 mg w 1. dniu. Obinutuzumab podaje się łącznie przez 6 cykli (*ChPL Calquence*).

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2025*).

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.

We wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego "B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)" (*MZ 17/06/2025*) dostępne są następujące schematy leczenia: obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz akalabrutynib i zanubrutynib w monoterapii. Ponadto w populacji pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie *TP53* (mut*TP53*) lub niezmutowanym statusem *IgHV* finansowana jest monoterapia ibrutynibem.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Zgodnie z *APD Calquence 2025*, leki objęte finansowaniem w ramach obowiązującego programu lekowego stosowane są w różny sposób. Spośród nich szczególnie należy wyróżnić terapię **ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem**, która podobnie jak oceniane skojarzenie jest schematem, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie i w skład którego wchodzi inhibitor BTK. Innymi schematami stosowanymi przez ograniczony czas są **skojarzenie wenetoklaksu z obinutuzumabem** (tj. schemat bez udziału chemioterapii) i skojarzenie **obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem** (tj. chemioimmunoterapią). Pozostałe terapie (akalabrutynib, ibrutynib i zanubrutynib) stosowane są w sposób ciągły.

Na wybór przez lekarza najbardziej odpowiedniej metody leczenia pacjenta z CLL ma wpływ szereg czynników, między innymi stan sprawności pacjenta, profil bezpieczeństwa leczenia, jak i profil genetyczny pacjenta (status delecji 17p, mutacji w genie TP53 lub mutacji *IgHV*, *APD Calquence 2025*). Dla części pacjentów najbardziej korzystna okazuje się terapia o ograniczonym czasie leczenia, która zgodnie z *APD Calquence 2025* umożliwia osiągnięcie głębokiej remisji i przyczynia się do zmniejszenia obciążenia organizmu pacjenta, prowadzi do zmniejszenia liczby działań niepożądanych oraz szybszego powrotu do codziennego życia.

Biorąc pod uwagę dostępność szeregu schematów stosowanych długotrwale, jak i schematów skojarzonych o ograniczonym czasie leczenia w obecnej polskiej praktyce klinicznej (*otwarte dane NFZ 2025*) można przypuszczać, że obserwowane w powyższym raporcie udziały dla 2024 roku odzwierciedlają w przybliżeniu realne zapotrzebowanie w populacji chorych z CLL na leczenie skojarzone 1L o ograniczonym czasie stosowania i podobnym mechanizmie molekularnym. W analizie przyjęto więc założenie, że do realnie zastępowanych w praktyce klinicznej terapii będą więc należały jedynie IBR+WEN (BTKi+antyBcl2) oraz WEN+OBI (antyBcl2+antyCD20) ze względu na podobieństwo do rozpatrywanych terapii AKA+WEN i AKA+WEN+OBI (BTKi+antyBcl2+/-antyCD20) biorąc pod uwagę analogiczne molekularne mechanizmy działania oraz ograniczony czas stosowania terapii.

Leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (terapia skojarzona, 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 IBR+WEN udział OBI+CLB zmaleje do 1% (ponadto w rzeczywistej praktyce klinicznej nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – skojarzenie przeciwciała anty-CD20 z chemioterapią).

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2025*).

2.4 Efekty zdrowotne

Ze względu na przyjętą w analizie technikę analityczną w formie analizy minimalizacji kosztów (szczegóły opisano w rozdziale 4.1), w analizie ekonomicznej nie oceniano efektów zdrowotnych porównywanych interwencji, zakładając brak różnic w efektywności klinicznej produktu Calquence® i przyjętych komparatorów (IBR+WEN, WEN+OBI). Uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej, wraz z wynikami porównania pośredniego skuteczności terapii AKA+WEN, AKA+WEN+OBI, IBR+WEN oraz WEN+OBI opisano w analizie klinicznej wnioskowanej interwencji (*AKL Calquence 2025*).

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 17/06/2025*). Zakres obecnych wskazań objętych refundacją, to:

- 1) akalabrutynib w monoterapii w I linii leczenia, u pacjentów bez wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53);
- 2) akalabrutynib w monoterapii w II linii leczenia u pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) oraz ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu i stosowaną uprzednio co najmniej jedną linią leczenia.

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

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (*MZ 17/06/2025*).

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań do stosowania akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową.

Zgodnie z propozycją Wnioskodawcy, [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), który polega na [REDACTED]. Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy dotyczącej RSS, efektywny koszt refundacji dla płatnika wynosi [REDACTED] za opakowanie Calquence®, 60 tabl. powł. a 100 mg (GTIN: 05000456071116).

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	[REDACTED]
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto ³⁾	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Podstawa limitu	[REDACTED]
PDD ⁴⁾	[REDACTED]
Liczba PDD w opakowaniu	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto / PDD w opak.	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	[REDACTED]
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	[REDACTED]

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	[REDACTED]

- 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);
- 5) według ceny zbytu netto i PDD w opakowaniu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej; *APD Calquence 2025*),
- analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu w porównaniu z przyjętymi komparatorami (*AKL Calquence 2025*).

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Calquence® wykonano w oparciu o model obliczeniowy w programie Microsoft Office Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Model ten stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Niniejsza analiza spełnia polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Agencji 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 wyso-

kiej 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).

W badaniu RCT III fazy *AMPLIFY* (data odcięcia: 30.04.2024 r.) wykazano wyższą skuteczność terapii AKA+WEN oraz AKA+WEN+OBI względem chemioimmunoterapii (schemat FCR: fludarabina-cyklofosfamid-rytuksymab lub schemat BR: bendamustyna-rytuksymab; ramię kontrolne) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BICR). W ocenie PFS, w analizie podstawowej dla porównania AKA+WEN vs FCR/BR wykazano znamienne przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą; **HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,87), p = 0,004**. Przy porównywaniu AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, autorzy również odnotowali występowania istotnych różnic pomiędzy interwencjami ($p < 0,001$), jednak brak spełnienia założenia proporcjonalności hazardów nie pozwolił na dalszą analizę HR. W kontekście przeżycia całkowitego, w analizie podstawowej leczenie AKA+WEN skutkowało istotnym wydłużeniem przeżycia w porównaniu do kontroli, **HR = 0,33 (95% CI: 0,18; 0,56); p < 0,001**. Natomiast, w porównaniu AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą, chociaż obserwowane różnice nie były istotne statystycznie; HR = 0,76 (95% CI: 0,49; 1,18) (*AKL Calquence 2025*).

W związku z przytoczonymi powyżej istotnymi korzyściami klinicznymi, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, stąd w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim w ramach równolegle przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL Calquence 2025*), w porównaniu terapii AKA+WEN, AKA+WEN+OBI, IBR+WEN oraz WEN+OBI nie wykazano istotnych statystycznie różnic między schematami zarówno dla czasu wolnego od progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). W związku z powyższym należy przyjąć, że skuteczności terapii we wnioskowanym wskazaniu są do siebie zbliżone, stąd za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu Calquence stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem (terapia AKA+WEN) lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem (terapia AKA+WEN+OBI) względem terapii IBR+WEN oraz WEN+OBI uznano analizę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania w czasie leczenia, koszty dalszych linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty związane z monitorowaniem leczenia po progresji oraz koszty opieki końca życia uznano za nieróżniące, stąd pominięto je w zestawieniu kosztowym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Calquence, dla których koszty całkowite porównywanych interwencji (AKA+WEN vs. IBR+WEN; AKA+WEN vs. WEN+OBI; AKA+WEN+OBI vs. IBR+WEN; AKA+WEN+OBI vs. WEN+OBI) są równe.

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

4.2 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.

4.3 Horyzont czasowy

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

W niniejszej ocenie w ramach analizy podstawowej przyjęto **dwuletni horyzont czasowy** ze względu na ograniczoną długość stosowania analizowanych schematów (poniżej 2 lat) oraz planową długość stosowania jednego z rozpatrywanych schematów (terapia IBR+WEN), wykraczającą nieznacznie ponad 1 rok. Długość przyjętego horyzontu czasowego jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT i pozwala na oszacowanie

cyklicznych, powtarzalnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów (*AOTMiT 2016*).

4.4 Długość cyklu modelu

Analizę kosztów przeprowadzono w cyklach o długości **4 tygodni** (28 dni), biorąc pod uwagę, że każdy z analizowanych schematów stosowany jest w cyklach 28-dniowych.

4.5 Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty 2-letni horyzont analizy, w analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie kosztów od drugiego roku obliczeniowego, zgodnie z polskimi wytycznymi *AOTMiT 2016*. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz bez zastosowania dyskontowania kosztów w całym okresie horyzontu czasowego.

4.6 Modelowanie czasu leczenia

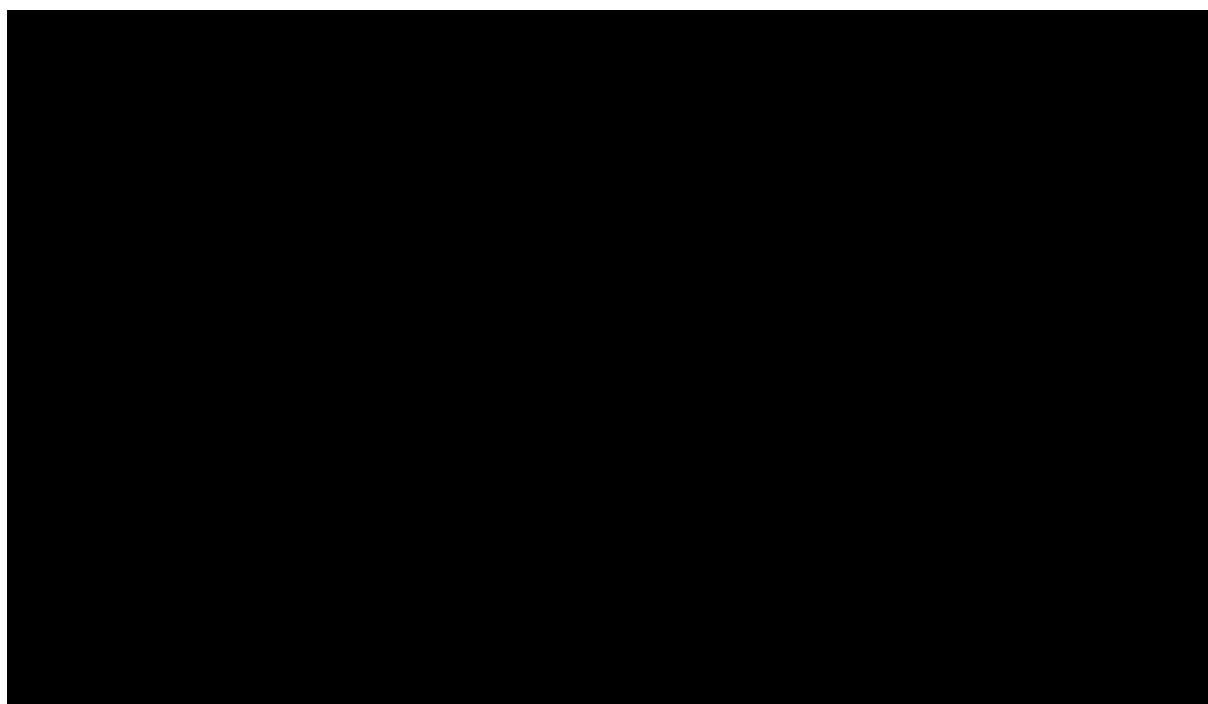
Zgodnie z *ChPL Calquence*, zarówno terapia produktem leczniczym Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem (AKA+WEN), jak i terapia lekiem Calquence w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem (AKA+WEN+OBI) stosowana jest maksymalnie przez 14 cykli 28-dniowych. Według aktualnie obowiązującego programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (*MZ 17/06/2025*), terapia IBR+WEN może być podawana maksymalnie przez 15 cykli 28-dniowych, natomiast maksymalna długość terapii WEN+OBI to 12 cykli 28-dniowych.

W modelowaniu kosztów ponoszonych w ramach porównywanych terapii posłużono się krzywymi czasu leczenia dla terapii AKA+WEN oraz AKA+WEN+OBI z badania *AMPLIFY (AZ 2025, dane niepublikowane)*. Ze względu na przyjętą metodykę minimalizacji kosztów (brak istotnych różnic w skuteczności porównywanych interwencji, por. *AKL Calquence 2025*) oraz mając na uwadze brak dostępnych krzywych czasu leczenia dla terapii IBR+WEN oraz WEN+OBI, przyjęto założenie, że krzywe TTD dla terapii ibrutynibem stosowanym w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz terapii wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem będą tożsame z krzywą TTD dla terapii AKA+WEN.

Czas leczenia części pacjentów w badaniu *AMPLIFY*, zgodnie z wykorzystywanymi krzywymi TTD wykraczał poza maksymalną określoną liczbę cykli (14 cykli dla AKA+WEN jak i dla AKA+WEN OBI). Mogło to wynikać z zastosowanych przerw w leczeniu, jednak w niniejszej analizie zdecydowano się zastosować

ograniczenie długości leczenia równe maksymalnej liczbie cykli, uwzględniając różnice w długości poszczególnych terapii. Jedynymi kosztami naliczanymi również po ukończeniu maksymalnej liczby cykli leczenia (jednak zgodnie z przyjętymi krzywymi TTD) były koszty dalszych linii leczenia. Dodatkowo, ze względu na dłuższy planowy czas leczenia terapią IBR+WEN (15 cykli) względem AKA+WEN (14 cykli), bezpośrednie zastosowanie odsetków z terapii AKA+WEN prowadziłyby do zaniżenia kosztów leczenia terapią IBR+WEN. Z tego względu wartość krzywej TTD dla terapii IBR+WEN dla cyklu 15 wyznaczono przez ekstrapolację odsetków pacjentów z cykli [REDACTED] uzyskując odsetek [REDACTED] [REDACTED] według oryginalnej krzywej TTD AKA+WEN). Odsetki pacjentów w dalszych cyklach przyjęto zgodnie z wyjściową krzywą czasu leczenia dla terapii AKA+WEN. Krzywe wykorzystywane w oszacowaniu przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 1. Krzywe czasu leczenia przyjęte w modelowaniu (z czego koszty inne niż dalsze leczenie naliczono do planowego zakończenia leczenia, tj. AKA+WEN: max 14 cykli, AKA+WEN+OBI: max 14 cykli, IBR+WEN: max 15 cykli, WEN+OBI: max 12 cykli).



W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

Alternatywne założenia dotyczące czasu leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdziały 6.2 i 9).

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

5 Ocena kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (AKA+WEN, AKA+WEN+OBI, IBR+WEN, WEN+OBI),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania (w trakcie leczenia),
- koszty dalszych linii 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. Koszty diagnostyki i monitorowania po przerwaniu leczenia oraz koszty opieki końca życia uznano za nieróżniące, stąd nie rozpatrywano ich w dalszej analizie.

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 lipca 2025 r. (MZ 17/06/2025),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (platformazakupowa.pl)

W analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT, tj.: raportem w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024). Wykorzystywane ceny punktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej od 1 lipca 2024 r. (AOTMiT WT.543.5.2024).

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.)	1,77 zł
SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP	1,84 zł
SZP – katalog produktów odrębnych	1,84 zł
SZP – katalog produktów do sumowania	1,84 zł
SZP – katalog radioterapii	1,55 zł
AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)	1,77 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Kategoria świadczeń	Średnia cena punktu
AOS – ASDK – diagnostyka obrazowa (badania medycyny nuklearnej, tomografia, rezonans)	1,49 zł

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.1 Koszty lekowe

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu Calquence® w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem, zakłada się realizację leczenia powyższym schematem 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 4. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®.

Prezentacja	Cena efektywna za mg (z RSS)	Cena efektywna za mg (bez RSS)
Calquence® tabletki powlekane	██████████	██████████

W analizie przyjęto cenę jednostkową Calquence® równą 4,3884 zł/mg, zgodnie z aktualnie obowiązującym wykazem leków refundowanych (MZ 17/06/2025).

Kalkulację kosztów jednostkowych akalabrutynibu przeprowadzono oddzielnie dla wariantów bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem RSS. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający na ██████████
██████████ Zgodnie z założeniami proponowanej umowy podziału ryzyka, efektywna wartość refundacji dla płatnika wynosi ██████████ za miligram leku Calquence®.

Ceny efektywne wenetoklaksu, obinutuzumabu, ibrutynibu oraz zanubrutynibu (leczenie po progresji) oszacowano na podstawie wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-czerwiec 2024 r. (MZ 02/09/2024) oraz Uchwały Rady NFZ z dnia 17.10.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r. (UR NFZ 17/10/2024). Zdecydowano się wykorzystać dane NFZ za pierwsze

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

półrocze 2024 roku, ponieważ ceny jednostkowe wyznaczone z wykorzystaniem danych NFZ za rok 2024 (Uchwała Rady NFZ: UR NFZ 10/04/2025 oraz Raport refundacyjny: MZ 03/03/2025) wykazywały rozbieżności z rzeczywistymi, znanymi cenami jednostkowymi niektórych leków.

Cenę jednostkową cyklofosfamidu i rytuksymabu oszacowano na podstawie komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych oraz chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. (DGL 28/07/2025) i wykorzystano wartość z ostatniego miesiąca (maj 2025 r.), biorąc pod uwagę tendencje spadkowe rozpatrywanych cen za miligram, natomiast cenę fludarabiny podawanej dożylnie oszacowano z wykorzystaniem najnowszych danych przetargowych (www.platformazakupowa.pl, szczegółowe zestawienie odnalezionych ofert zob. Załącznik 13.2). Oszacowane wyceny jednostkowe substancji czynnych przyjęte w analizie zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu lub/i w kolejnej linii leczenia po progresji choroby.

Substancja czynna	Cena jednostkowa za mg	Źródło
obinutuzumab	6,1560 zł	
ibrutynib	0,7155 zł	Raporty: UR NFZ 17/10/2024 i MZ 02/09/2024 za I połowę 2024 r.
wenetoklaks	1,2384 zł	
zanubrutynib	1,0208 zł	
cyklofosamid	0,0434 zł	
rytuksymab (stosowany w programach lekowych)	2,7836 zł	DGL 28/07/2025
rytuksymab (stosowany w chemioterapii)	2,7061 zł	
fludarabina (IV)	4,4110 zł	platformazakupowa.pl

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

Tabela 6. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (długość cyklu: 28 dni).

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Cykl	Dawkowanie	Źródło
AKA+WEN	akalabrutynib	1-14	2 x 100 mg na dobę	model ekonomiczny

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Schemat dawko- wania	Substancja czynna	Cykl	Dawkowanie	Źródło
	wenetoklaks	3	20 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 50 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 4 tyg. cyklu	AZ 2025
		4-14	400 mg na dobę	
AKA+WEN+OBI	akalabrutynib		jak w schemacie AKA+WEN	<i>model ekonomiczny</i> AZ 2025
	wenetoklaks			
	obinutuzumab	2	100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2., 1 000 mg w dniach 8. i 15.	
		3-7	1 000 mg w 1. dniu cyklu	
IBR+WEN	ibrutynib	1-15	420 mg na dobę	<i>model ekonomiczny</i> AZ 2025 oraz program lekowy B.79 (MZ 17/06/2025)
	wenetoklaks	4	20 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 50 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 4 tyg. cyklu	
		5-15	400 mg na dobę	
WEN+OBI	wenetoklaks	1	20 mg na dobę w 22. dniu cyklu	<i>model ekonomiczny</i> AZ 2025 oraz program lekowy B.79 (MZ 17/06/2025)
		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	
	obinutuzumab	1	100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2., 1 000 mg w dniach 8. i 15.	
		2-6	1 000 mg w 1. dniu cyklu	

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

W oszacowaniu kosztów lekowych posłużono się wartościami względnej intensywności dawki, przy czym RDI dla poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach schematów wnioskowanych (AKA+WEN i AKA+WEN+OBI) zaczerpnięto bezpośrednio z badania *AMPLIFY* porównującego skuteczność powyższych schematów oraz schematów FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna, rytuksymab), stanowiących grupę kontrolną. W przypadku schematów IBR+WEN i WEN+OBI założono że wartości RDI będą analogiczne do uzyskanych w badaniu *AMPLIFY*. Po uwzględnieniu względnej intensywności dawkowania dla każdego ze schematów, wyznaczono koszty lekowe przypadające na cykl terapii i zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Koszty lekowe w uwzględnieniu RDI w trakcie pierwszej linii leczenia CLL w przeliczeniu na cykl (model ekonomiczny AZ 2025 dostosowany do warunków polskich).

Schemat dawko- wania	Substancja czynna	Względna intensywność dawki w modelu		Koszt terapii w zależności od etapu leczenia	
		RDI [%]	Źródło	Cykl	Koszt na cykl
AKA+WEN	akalabrutynib	■	badanie <i>AMPLIFY</i>	1-14	7 932,65 zł
	wenetoklaks	■	badanie <i>AMPLIFY</i>	3 4-14	2 937,19 zł 12 701,38 zł
AKA+WEN+OBI	akalabrutynib	■	badanie <i>AMPLIFY</i>	1-14	7 403,23 zł
	wenetoklaks	■	badanie <i>AMPLIFY</i>	3 4-14	2 705,72 zł 11 700,41 zł
	obinutuzumab	■	badanie <i>AMPLIFY</i>	2 3-7	17 400,73 zł 5 800,24 zł
IBR+WEN	ibrutynib	■	założenie: RDI dla ibrutynibu takie jak dla akalabrutynibu (AMPLIFY)	1-15	7 910,45 zł
	wenetoklaks	■	założenie: RDI dla wenetoklaksu takie jak w AKA+WEN (AMPLIFY)	4 5-15	2 937,19 zł 12 701,38 zł
WEN+OBI	wenetoklaks	■	założenie: RDI dla wenetoklaksu takie jak w AKA+WEN (AMPLIFY)	1 2 3-12	158,77 zł 5 953,77 zł 12 701,38 zł
	obinutuzumab	■	założenie: RDI dla obinutuzumabu takie jak w AKA+WEN+OBI (AMPLIFY)	1 2-6	17 400,73 zł 5 800,24 zł

Wyznaczone koszty naliczono w rozliczeniu 4-tygodniowym (1 raz na cykl) z uwzględnieniem dodatkowo krzywych czasu leczenia (por. Rozdział 4.6)

5.2 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. Koszty podania uwzględniono dla leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, natomiast przy oszacowaniu kosztów dalszych linii leczenia uwzględniono jedynie koszty lekowe.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Do produktów leczniczych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu i podawanych doustnie należą: akalabrutynib, wenetoklaks oraz ibrutynib. Podanie tych leków rozliczono w ramach wizyt ambulatoryjnych „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o wycenie 191,44 zł (NFZ 29/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024), przy założeniu, że będą one odbywać się raz na 28-dniowy cykl. W przypadku leków podawanych drogą dożylną (obinutuzumab), każdorazowe podanie leku rozliczono w ramach świadczenia: „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o wycenie 861,49 zł (NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024). Dla schematów zawierających leki podawane dożylnie, jak i leki podawane doustnie, koszty podania rozliczono wyłącznie jako świadczenie: „hospitalizacja związana z wykonaniem programu”. Tabela 8 przedstawia podsumowanie kosztów świadczeń związanych z podaniem leków w ramach programów lekowych.

Tabela 8. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanych w programie lekowym (zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72		861,49 zł
			1,77 zł	
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16		191,44 zł

Oszacowane wartości kosztowe wykorzystano do dalszych obliczeń.

5.3 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 17/06/2025). Wyceny świadczeń diagnostycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 29/2025/DGL).

Nazwa świadczenia	Roczny ryczałt (punkty)	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt w przeliczeniu na cykl
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4 016,40	1,77 zł	7 109,03 zł	544,98 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Nazwa świadczenia	Roczny ryczałt (punkty)	Cena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia	Koszt w przeliczeniu na cykl
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 2 i kolejny rok terapii	3 407,40		6 031,10 zł	462,34 zł

W oszacowaniach przyjęto, że ryczałt roczny podczas leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej jest rozliczany proporcjonalnie do długości leczenia pacjentów w programie. Koszt diagnostyki w modelu naliczono w przedziałach 4-tygodniowych (1 raz na cykl leczenia) w przyjętym horyzoncie czasowym, zgodnie z planową długością leczenia w poszczególnych terapiach (AKA+WEN: max 14 cykli, AKA+WEN+OBI: max 14 cykli, IBR+WEN: max 15 cykli, WEN+OBI: max 12 cykli).

5.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie kosztów zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia 3. i 4. stopnia oraz założono, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta (z wyjątkiem niektórych zdarzeń, wskazanych poniżej). Koszty hospitalizacji 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). Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 10. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenia niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Neutropenia, anemia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11 611,79	1,84	12 048,97 zł
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4 062,34		
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66		
Zapalenie płuc	D48 Zapalenie płuc bez pw	25 467	2 616,58		4 814,51 zł
Neuropatia obwodowa	A31 Choroby nerwów obwodowych	7 594	3 220,66		5 926,01 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Zdarzenia niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Nadciśnienie	E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	773	6074,25		11 176,62 zł
Ból pleców	H56D Zespoły bólowe kręgosłupa > 3 dni	2 113	1 815,31		3 340,17 zł
Hipokaliemia, hiponatremia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 558,85 zł
Keratopatia (stopień 2)	B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	10 212	1 950,14		3 588,26 zł
Zawał serca, zatrzymanie krążenia	E59 Nagłe zatrzymanie krążenia	1 830	8 091,30		14 887,99 zł
Migotanie przedsionków	E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez PW	23 022	1 527,08		3 329,25 zł
	E61 Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. lub z PW	32 201	2 011,20		
COVID-19	D46 POCHP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	34 138	2803,36		5 158,18 zł
Cholestaza	G26E Choroby dróg żółciowych > 65 r.ż.	8 131	2 466,82		3 891,17 zł
	G26F Choroby dróg żółciowych < 66 r.ż.	6 236	1 655,73		
Ostre uszkodzenie nerek	L82 Ostra niewydolność nerek	44 007	6 254,37		11 508,04 zł
Hiperglikemia	K37 Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	3 604	3 591,38		6 608,14 zł
Wzrost stężenia ALT/AST	K06 Stany naglące w endokrynologii	190	5127,69		9 434,95 zł
Zaburzenia układu nerwowego	A31 Choroby nerwów obwodowych	7 594	3 220,66		5 926,01 zł
Zespół chorej zatoki	E37 Reperacja/ repozycja/ rewizja/ wymiana elektrody/ układu stymulującego/ kardiowertera-defibrylatora *	1 147	6 417,17		11 807,59 zł
Choroby nowotworowe	Z01_S Kompleksowa diagnostyka onkologiczna	672	4 056,25		7 463,50 zł

Ze względu na brak dostępnego badania RCT, bezpośrednio porównującego rozpatrywane terapie, w analizie kosztów zdarzeń niepożądanych posłużono się odsetkami pacjentów doświadczających poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie:

- badania *AMPLIFY* dla schematów AKA+WEN i AKA+WEN+OBI, skąd uwzględniono zdarzenia występujące przynajmniej 2% pacjentów w jakimkolwiek ramieniu leczenia,
- badania *GLOW (Kater 2022)* dla schematu IBR+WEN, skąd konserwatywnie uwzględniono zdarzenia występujące przynajmniej 5% pacjentów w jakimkolwiek ramieniu leczenia,

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

- badania CLL14 (*Fischer 2019*) dla schematu WEN+OBI, skąd konserwatywnie uwzględniono zdarzenia występujące przynajmniej 3% pacjentów w jakimkolwiek ramieniu leczenia.

Zebrane odsetki zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia			
	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Wzrost stężenia ALT/AST	0,0%	0,0%	0,0%	4,2%
Obniżenie poziomu trombocytów	0,7%	3,2%	0,0%	0,0%
Anemia	3,8%	2,1%	0,0%	8,0%
Trombocytopenia	1,4%	6,0%	5,7%	13,7%
Neutropenia	26,8%	35,2%	34,9%	52,8%
Obniżenie poziomu neutrofilii	5,5%	10,2%	0,0%	4,2%
Gorączka neutropeniczna	1,7%	2,5%	0,0%	5,2%
Leukopenia	1,0%	0,4%	0,0%	0,0%
Granulocytopenia	0,0%	1,8%	0,0%	0,0%
Migotanie przedsionków	0,0%	0,0%	6,6%	0,0%
Zawał serca, zatrzymanie krążenia	0,0%	0,0%	0,9%	4,7%
Niewydolność serca	0,0%	0,0%	3,8%	0,0%
Hiperglikemia	0,0%	0,0%	0,0%	3,8%
Zapalenie płuc	6,9%	15,5%	0,0%	0,0%
Hiponatremia	0,0%	0,0%	5,7%	0,0%
Nadciśnienie	2,7%	2,1%	7,5%	6,6%
Zespół chorej zatoki	0,0%	0,0%	1,9%	0,0%
Cholestaza	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%
Choroby nowotworowe	0,0%	0,0%	0,9%	6,1%
Ostre uszkodzenie nerek	0,7%	2,5%	0,0%	0,0%
COVID-19	2,7%	6,7%	0,0%	0,0%
Neuropatia obwodowa	0,0%	0,0%	0,0%	4,7%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0,0%	0,0%	0,0%	4,7%
Biegunka	0,0%	0,0%	10,4%	4,2%
Zakażenia i inwazje pasożytnicze	0,0%	0,0%	17,0%	17,5%
Reakcja związana z infuzją	0,0%	2,1%	0,0%	9,0%
Gorączka	0,3%	1,8%	0,0%	0,0%

Zdarzenie niepożądane	Schemat leczenia			
	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Zespół rozpadu guza	0,3%	0,4%	0,0%	0,0%
Zmęczenie / Osłabienie	0,0%	0,0%	0,0%	6,6%
źródło	badanie <i>AMPLIFY</i> (<i>Brown 2025</i>)	badanie <i>GLOW</i> (<i>Kater 2022</i>)	badanie <i>CLL14</i> (<i>Fischer 2019</i>)	

Koszty leczenia AEs obliczono jako sumę iloczynów częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz wycenę leczenia danego zdarzenia niepożądanego. Koszty leczenia AEs przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, przypadający na jednego pacjenta.

Schemat leczenia	Całkowity koszt leczenia AEs na pacjenta
AKA+WEN	5 782 zł
AKA+WEN+OBI	9 016 zł
IBR+WEN	7 206 zł
WEN+OBI	13 203 zł

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu leczenia.

5.5 Koszty dalszego leczenia

Pacjenci, u których przerwano terapię mogą otrzymać dalsze leczenie systemowe. W analizie założono, że wszyscy pacjenci leczeni we wnioskowanym wskazaniu, niezależnie od stosowanego schematu terapii (AKA+WEN, AKA+WEN+OBI, IBR+WEN lub WEN+OBI) otrzymają leczenie 2. linii. Zgodnie z zapisami programu lekowego B.79 (*MZ 17/06/2025*), w ramach leczenia po progresji pacjenci z CLL mogą otrzymać: monoterapię akalabrutynibem, monoterapię ibrutynibem, monoterapię zanubrutynibem, wenetoklaksem z rytuksymabem oraz monoterapię wenetoklaksem. Dodatkowo, w ramach katalogu chemioterapii refundowana jest chemioimmunoterapia oraz monoterapia rytuksymabem.

W celu przybliżenia udziałów terapii, które otrzymają chorzy w drugiej linii leczenia posłużono się otwartymi danymi NFZ, dotyczącymi terapii stosowanych w 2024 roku w ramach programu B.79 w drugiej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (*Otwarte dane NFZ 2025*). W tabeli poniżej zestawiono wykorzystywane dane źródłowe.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 13. Udziały schematów stosowanych w II linii leczenia u polskich pacjentów z CLL w roku 2024 w ramach programu lekowego B.79 (Otwarte dane NFZ 2025).

Schemat leczenia	Liczba pacjentów leczonych w 2024 r.	Udziały schematów leczenia w 2024 r.
monoterapia akalabrutynibem	410	19,90%
monoterapia ibrutynibem	429	20,83%
monoterapia zanubrutynibem	266	12,91%
wenetoklaks z rytuksymabem	856	41,55%
monoterapia wenetoklaksem	99	4,81%

W oszacowaniu kosztów leczenia po progresji dla schematów AKA+WEN, AKA+WEN+OBI lub IBR+WEN, założono, że pacjenci w kolejnej linii leczenia nie otrzymają ponownie inhibitora kinazy Brutona, stąd udziały monoterapii akalabrutynibem, monoterapię ibrutynibem, monoterapię zanubrutynibem przyjęto jako 0%, a pozostałe odsetki przeskalowano. Odsetki pacjentów leczonych chemioimmunoterapią (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz monoterapią rytuksymabem (rozliczane z katalogu chemioterapii) zaczerpnięto z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (CLL Global Demand Study, dane niepublikowane, patrz Tabela 17).

Po uwzględnieniu opisanych powyżej założeń, uzyskano udziały pacjentów z ramion AKA+WEN, AKA+WEN+OBI, IBR+WEN i WEN+OBI, którzy będą leczeni poszczególnymi schematami po progresji choroby i przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 14. Udziały schematów stosowanych w II linii leczenia pacjentów po przeskalowaniu, wyznaczone na podstawie realnych danych NFZ za 2024 rok (Otwarte dane NFZ 2025) oraz raportu Wnioskodawcy (CLL Global Demand Study, dane niepublikowane).

Schemat leczenia	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI	źródło
monoterapia akalabrutynibem	0,0%	0,0%	0,0%	16,8%	Otwarte dane NFZ 2025, założenie własne
monoterapia ibrutynibem	0,0%	0,0%	0,0%	17,6%	
monoterapia zanubrutynibem	0,0%	0,0%	0,0%	10,9%	
wenetoklaks z rytuksymabem	70,8%	70,8%	70,8%	35,1%	
chemioimmunoterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)	■	■	■	■	CLL Global Demand Study – dane niepublikowane, założenie własne
monoterapia rytuksymabem	■	■	■	■	
monoterapia wenetoklaksem	8,2%	8,2%	8,2%	4,1%	Otwarte dane NFZ 2025, założenie własne

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Przedstawione odsetki wykorzystano w analizie podstawowej do oszacowania kosztów dalszego leczenia po progresji. W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie, średni czas leczenia oraz planowe zużycie leków stosowanych w ramach dalszego leczenia wraz z całkowitymi kosztami leczenia pacjentów w poszczególnych schematach drugiej linii.

Tabela 15. Dawkowanie, zużycie substancji lekowych oraz koszty leczenia w ramach drugiej linii leczenia (model ekonomiczny, AZ 2025).

Strategia leczenia po progresji	Substancja czynna	Dawkowanie	RDI	Średni czas leczenia [miesiąc]	Całkowity koszt terapii (koszty lekowe)
AKA	akalabrutynib	2 x 100 mg na dobę	100%	39,10	358 658 zł
IBR	ibrutynib	420 mg na dobę	100%	41,00	375 034 zł
ZAN	zanubrutynib	2 x 160 mg na dobę	100%	41,20	409 635 zł
WEN+R	wenetoklaks	20 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 50 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 4 tyg. cyklu następnie w kolejnych cyklach 400 mg na dobę	100%	22,10	88 172 zł
	rytuksymab	375 mg/m ² w cyklu 1., a następnie 500 mg/m ² w kolejnych cyklach		5,52	
Chemioimmunoterapia	fludarabina	25 mg/m ² w 1., 2. i 3. dniu każdego cyklu	100%	5,52	19 333 zł
	cyklofosfamid	250 mg/m ² w 1., 2. i 3. dniu każdego cyklu			
	rytuksymab	375 mg/m ² w cyklu 1., a następnie 500 mg/m ² w kolejnych cyklach			
monoterapia rytuksymabem	rytuksymab	375 mg/m ² w cyklu 1., a następnie 500 mg/m ² w kolejnych cyklach	100%	5,52	15 101 zł
monoterapia wenetoklaksem	wenetoklaks	20 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 50 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 4 tyg. cyklu następnie w kolejnych cyklach 400 mg na dobę	100%	24,00	79 800 zł

Uwzględniając jednostkowe koszty leczenia po progresji z użyciem poszczególnych schematów oraz odsetki oszacowane wcześniej na podstawie realnych danych NFZ i estymacji Wnioskodawcy, wyznaczono koszty dalszego leczenia w zależności od terapii stosowanej w 1 linii. Wyznaczone wartości przedstawia Tabela 16.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 16. Koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby w przeliczeniu na pacjenta (*Otwarte dane NFZ 2025*).

Schemat leczenia pierwszej linii	Koszty leczenia w przeliczeniu na pacjenta
AKA+WEN	72 508 zł
AKA+WEN+OBI	72 508 zł
IBR+WEN	72 508 zł
WEN+OBI	207 615 zł

Powyższe wartości naliczono w modelu ekonomicznym w rozliczeniu 4-tygodniowym w momencie progresji, zgodnie z przyjętymi krzywymi TTD (bez ograniczeń dotyczących maksymalnego czasu stosowania terapii).

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz z wykorzystaniem przeskalowanych udziałów terapii drugiej linii oszacowanych przez Wnioskodawcę. Źródłowe oszacowania Wnioskodawcy przedstawionych poniżej.

Tabela 17. Udziały schematów stosowanych w II linii leczenia pacjentów z CLL uzyskane przez Wnioskodawcę, w podziale na terapie poprzedzające progresję (*CLL Global Demand Study, dane niepublikowane*).

Schemat leczenia	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
monoterapia inhibitorami kinazy Brutona (BTKi)	█	█	█	█
wenetoklaks z rytuksymabem	█	█	█	█
idelalizyb z rytuksymabem (brak refundacji w warunkach polskich)	█	█	█	█
chemioimmunoterapia (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)	█	█	█	█
monoterapia rytuksymabem	█	█	█	█

Dla celów analizy wrażliwości powyższe odsetki przeskalowano analogicznie do opisanych wcześniej udziałów wykorzystywanych w analizie podstawowej.

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

6.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	2 lata	założenie własne, zgodne z AOTMiT 2016
Długość cyklu obliczeniowego	4 tygodnie (28 dni)	Założenie własne
Parametry kosztowe		
Cena dla płatnika za opakowanie Calquence®, 60 tabletek a 100 mg (bez RSS)	██████████	MZ 17/06/2025
Cena dla płatnika za opakowanie Calquence®, 60 tabletek a 100 mg (z RSS)	██████████	Zgodnie z RSS proponowanym przez Wnioskodawcę
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych	Zestawienie tabelaryczne, zob. Tabela 5, str. 26	UR NFZ 17/10/2024, MZ 02/09/2024, DGL 26/06/2025, platformazakupowa.pl
Koszt podania substancji czynnych doustnie w ramach programu lekowego	191,44 zł	Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 29/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
Koszt podania substancji czynnych dożylnie w ramach programu lekowego	861,49 zł	
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	7 109,03 zł	
Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii (analiza wrażliwości)	6 031,10 zł	Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 29/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024
Koszty leczenia AEs (w przeliczeniu na pacjenta, naliczane jednorazowo)	AKA+WEN = 5 782 zł AKA+WEN+OBI = 9 016 zł IBR+WEN = 7 206 zł WEN+OBI = 13 203 zł	badania kliniczne (odsetki pacjentów): Brown 2025, Kater 2022, Fischer 2019 koszty hospitalizacji: statystyki.nfz.gov.pl
Koszty leczenia po progresji	AKA+WEN = 72 508 zł AKA+WEN+OBI = 72 508 zł IBR+WEN = 72 508 zł WEN+OBI = 207 615 zł	Otwarte dane NFZ 2025, CLL Global Demand Study, dane niepublikowane, AZ 2025

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

6.2 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 19. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Wartość w analizie podstawowej	Przyjęty wariant	Źródło oszacowania zmienności
1	Obniżenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%	obinutuzumab: 6,1560 zł/mg ibrutynib: 0,7155 zł/mg	obinutuzumab: 5,8482 zł/mg ibrutynib: 0,6798 zł/mg zanubrutynib: 0,9698 zł/mg wenetoklaks: 1,1764 zł/mg	założenie własne
2	Podwyższenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%	zanubrutynib: 1,0208 zł/mg wenetoklaks: 1,2384 zł/mg	obinutuzumab: 6,4638 zł/mg ibrutynib: 0,7513 zł/mg zanubrutynib: 1,0718 zł/mg wenetoklaks: 1,3003 zł/mg	założenie własne
3	Zastosowanie krzywej czasu leczenia AKA+WEN+OBI dla terapii WEN+OBI	Krzywe TTD zgodnie z opisem w Rozdziale 4.6	Przyjęcie krzywej TTD terapii AKA+WEN+OBI dla terapii WEN+OBI	założenie własne
4	Brak uwzględnienia krzywych czasu leczenia (pacjentoterapia)		Odsetki pacjentów równe 100% aż do osiągnięcia maksymalnej liczby cykli leczenia w danej terapii	
5	Przyjęcie RDI = 100% dla wszystkich terapii	Tabela 1 w Rozdziale 5.1	RDI = 100% dla wszystkich substancji czynnych	założenie własne
6	Przyjęcie jednakowego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	Rozdział 5.4	koszt AEs dla każdego ze schematów równy kosztowi AEs AKA+WEN (5 782 zł)	założenie jednakowego bezpieczeństwa stosowania schematów leczenia uwzględnionych w analizie
7	Koszt podania leków drogą doustną równy 0 zł	191,44 zł	0 zł	wydanie leków pacjentów podawanych doustnie w trakcie badań diagnostycznych i monitorujących
8	Brak dyskontowania kosztów	5%	0%	założenie własne
9	Udziały schematów leczenia w kolejnej linii według oszacowań Wnioskodawcy (niepublikowany raport <i>CLL Global Demand Study</i>)	udziały wg Tabela 14	udziały wg Tabela 17 po przeskalowaniu (pominięcie nier refundowanej terapii idelalibem z rytuksymabem)	oszacowanie Wnioskodawcy

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

7 Walidacja modelu

7.1 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 9.

7.2 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 terapii AKA+WEN i AKA+WEN+OBI we wskazaniu leczenia wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej (zob. Rozdział 13.2).

7.3 Walidacja zewnętrzna

Ze względu na charakter niniejszej analizy (minimalizacja kosztów leczenia wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej), przeprowadzenie walidacji zewnętrznej nie było zasadne.

8 Wyniki analizy podstawowej

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

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. W analizie podstawowej przedstawiono wyniki w horyzoncie dwuletnim.

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

8.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów osiągniętych w przeprowadzonej analizie oraz wyniki inkrementalne dla porównania schematów AKA+WEN i AKA+WEN+OBI z komparatorami, w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 20. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (z uwzględnieniem RSS).

Kategoria	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Całkowite koszty lekowe	████████	████████	249 015 zł	175 045 zł
Wydatki na Calquence	████████	████████	0 zł	0 zł
Pozostałe koszty lekowe	136 762 zł	165 440 zł	249 015 zł	175 045 zł
w tym: wydatki na wenetoklaks	136 762 zł	120 097 zł	135 168 zł	129 002 zł
w tym: wydatki na obinutuzumab	0 zł	45 342 zł	0 zł	46 043 zł
w tym: wydatki na ibrutynib	0 zł	0 zł	113 847 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	2 590 zł	8 971 zł	2 755 zł	8 798 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	7 374 zł	7 096 zł	7 772 zł	6 363 zł
Koszty dalszych linii leczenia	68 747 zł	69 001 zł	68 707 zł	196 846 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	5 782 zł	9 016 zł	7 206 zł	13 203 zł
Całkowity koszt	████████	████████	335 456 zł	400 256 zł
Ink. koszt (AKA+WEN vs.)	█	████████	████████	████████

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

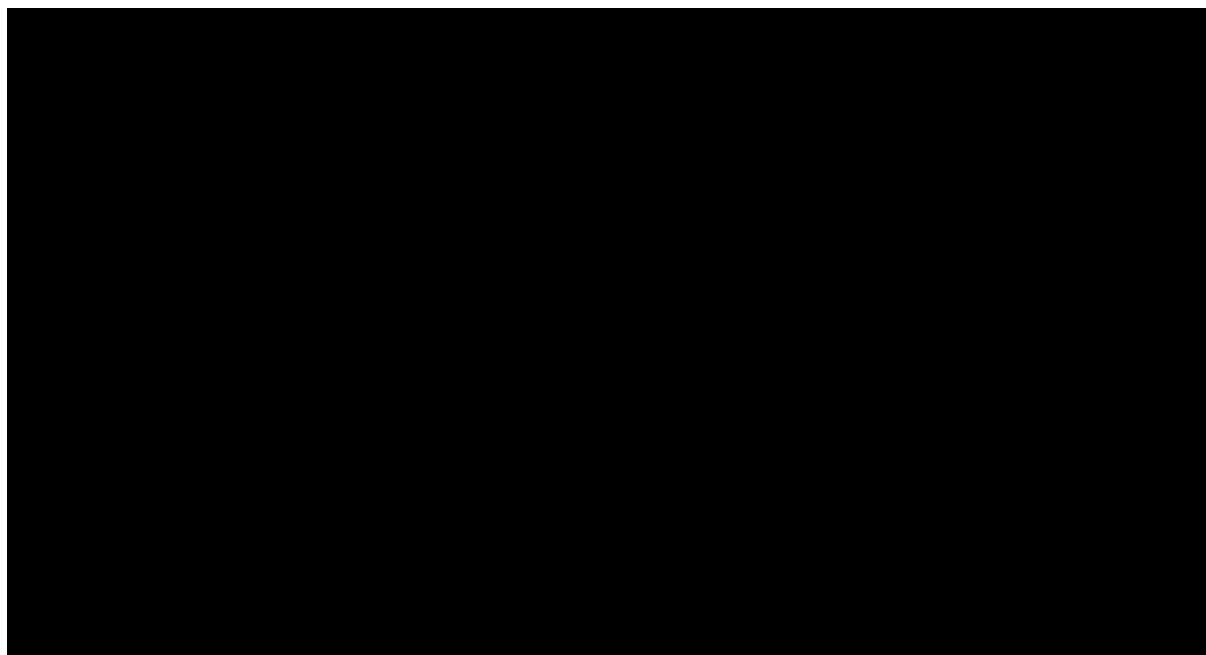
Kategoria	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Ink. koszt (AKA+WEN+OBI vs.)	████████	████████	████████	████████

Średni roczny koszt pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w ramieniu AKA+WEN oszacowano na ██████████. Koszt terapii schematem AKA+WEN jest ██████████ w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz ██████████ w porównaniu z terapią WEN+OBI.

Średni roczny koszt pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w ramieniu AKA+WEN+OBI wynosi ██████████. Zastosowanie terapii AKA+WEN+OBI zamiast schematu IBR+WEN wiąże się z ██████████ ██████████ natomiast zastosowanie terapii AKA+WEN+OBI w miejsce schematu WEN+OBI wiąże się z ██████████

Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant z uwzględnieniem RSS.



Największą składową kosztów w ramionach AKA+WEN, AKA+WEN+OBI oraz IBR+WEN stanowią koszty lekowe (ok. ██████████), natomiast w przypadku schematu WEN+OBI największy udział w całkowitych kosztach terapii mają koszty dalszych linii leczenia, co wynika z możliwości zastosowania inhibitorów BTK w leczeniu po progresji.

8.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kosztów osiągniętych w przeprowadzonej analizie oraz wyniki inkrementalne dla porównania schematów AKA+WEN i AKA+WEN+OBI z komparatorami, w wariaciec nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 21. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (bez uwzględnienia RSS).

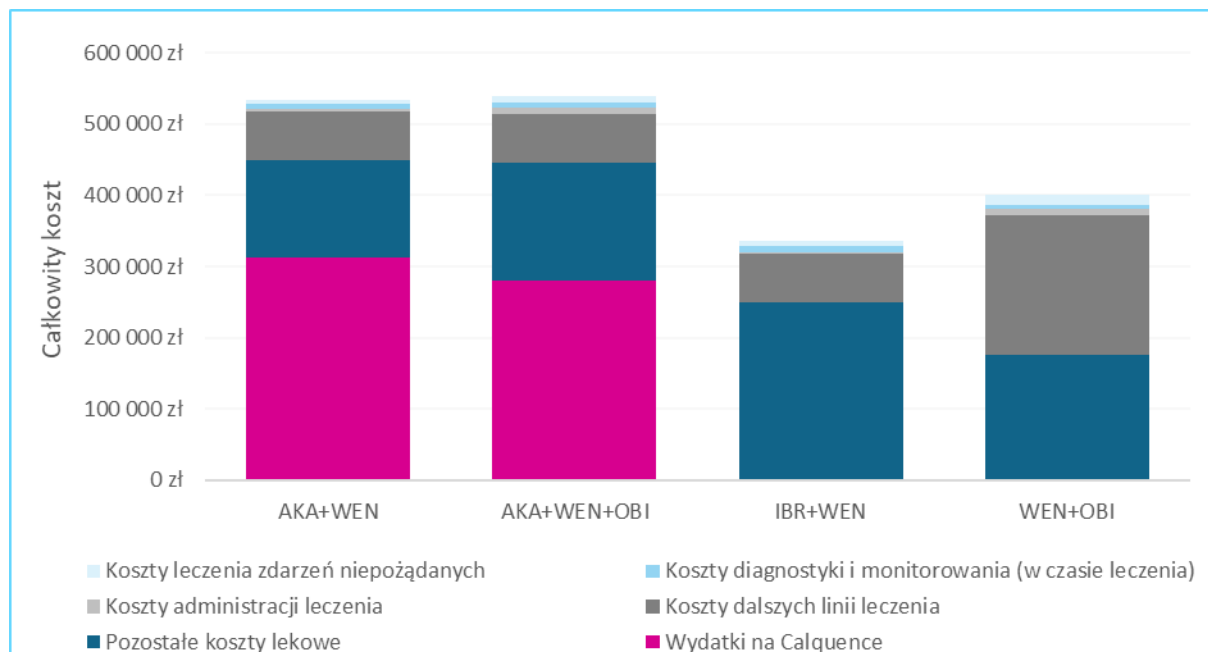
Kategoria	AKA+WEN	AKA+WEN+OBI	IBR+WEN	WEN+OBI
Całkowite koszty lekowe	449 360 zł	446 164 zł	249 015 zł	175 045 zł
Wydatki na Calquence	312 598 zł	280 724 zł	0 zł	0 zł
Pozostałe koszty lekowe	136 762 zł	165 440 zł	249 015 zł	175 045 zł
w tym: wydatki na wenetoklaks	136 762 zł	120 097 zł	135 168 zł	129 002 zł
w tym: wydatki na obinutuzumab	0 zł	45 342 zł	0 zł	46 043 zł
w tym: wydatki na ibrutynib	0 zł	0 zł	113 847 zł	0 zł
Koszty administracji leczenia	2 590 zł	8 971 zł	2 755 zł	8 798 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia)	7 374 zł	7 096 zł	7 772 zł	6 363 zł
Koszty dalszych linii leczenia	68 747 zł	69 001 zł	68 707 zł	196 846 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	5 782 zł	9 016 zł	7 206 zł	13 203 zł
Całkowity koszt	533 854 zł	540 247 zł	335 456 zł	400 256 zł
Ink. koszt (AKA+WEN vs.)	-	-6 393 zł	198 398 zł	133 598 zł
Ink. koszt (AKA+WEN+OBI vs.)	6 393 zł	-	204 792 zł	139 991 zł

Średni roczny koszt pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w ramieniu AKA+WEN oszacowano na 533,9 tys. zł. Koszt terapii schematem AKA+WEN jest wyższy o 198,4 tys. zł w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz wyższy o 133,6 tys. zł w porównaniu z terapią WEN+OBI.

Średni roczny koszt pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w ramieniu AKA+WEN+OBI wynosi 540,2 tys. zł. Zastosowanie terapii AKA+WEN+OBI zamiast schematu IBR+WEN wiąże się z dodatkowymi wydatkami na poziomie 204,8 tys. zł, natomiast zastosowanie terapii AKA+WEN+OBI w miejsce schematu WEN+OBI wiąże się z dodatkowymi wydatkami na poziomie 140,0 tys. zł.

Uzyskane wyniki zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant bez uwzględnienia RSS.



Analogicznie do wariantu uwzględniającego proponowany instrument dzielenia ryzyka największą składową kosztów w ramionach AKA+WEN, AKA+WEN+OBI oraz IBR+WEN stanowią koszty lekowe, natomiast w przypadku schematu WEN+OBI największy udział w całkowitych kosztach terapii mają koszty dalszych linii leczenia.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Calquence.

8.3 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.

Ze względu [REDAKTOWANE] nie ma on wpływu na wysokość ceny progowej. Wyliczona progowa cena zbytu netto odnosi się więc zarówno do wariantu z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS. Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Calquence - analiza podstawowa.

Komparator	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto ¹
AKA+WEN vs. IBR+WEN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AKA+WEN vs. WEN+OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AKA+WEN+OBI vs. IBR+WEN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AKA+WEN+OBI vs. WEN+OBI	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

Wyznaczone progowe ceny hurtowe brutto leku Calquence w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej są [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

9 Wyniki analizy wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 9 wariantów obliczeniowych, w których zmieniono wartość parametrów modelu, celem sprawdzenia ich wpływu na wyniki analizy. Szczegółowy opis wariantów przedstawiono w Rozdziale 6.2.

9.1 Wariant z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Schemat AKA+WEN

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania schematu AKA+WEN ze schematem IBR+WEN oraz porównania schematu AKA+WEN ze schematem WEN+OBI, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN oraz AKA+WEN vs WEN+OBI, z RSS.

Wariant			Całkowite koszty terapii IBR+WEN [zł]	Całkowite koszty terapii WEN+OBI [zł]				
Wariant podstawowy			335 456	400 256				
AW 1: Obniżenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%			320 260	384 904				
AW 2: Podwyższenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%			350 654	415 608				
AW 3: Zastosowanie krzywej czasu leczenia AKA+WEN+OBI dla terapii WEN+OBI			335 456	395 721				
AW 4: Brak uwzględnienia krzywych czasu leczenia (pacjentoterapia)			347 203	415 788				
AW 5: Przyjęcie RDI = 100% dla wszystkich terapii			355 144	414 945				
AW 6: Przyjęcie jednakowego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych			334 032	392 834				
AW 7: Koszt podania leków drogą doustną równy 0 zł			332 700	399 157				
AW 8: Brak dyskontowania kosztów			335 456	400 256				
AW 9: Udziały schematów leczenia w kolejnej linii według oszacowań Wnioskodawcy (niepublikowany raport CLL Global Demand Study)			336 105	426 606				

Calquence® (akalabrutynib)

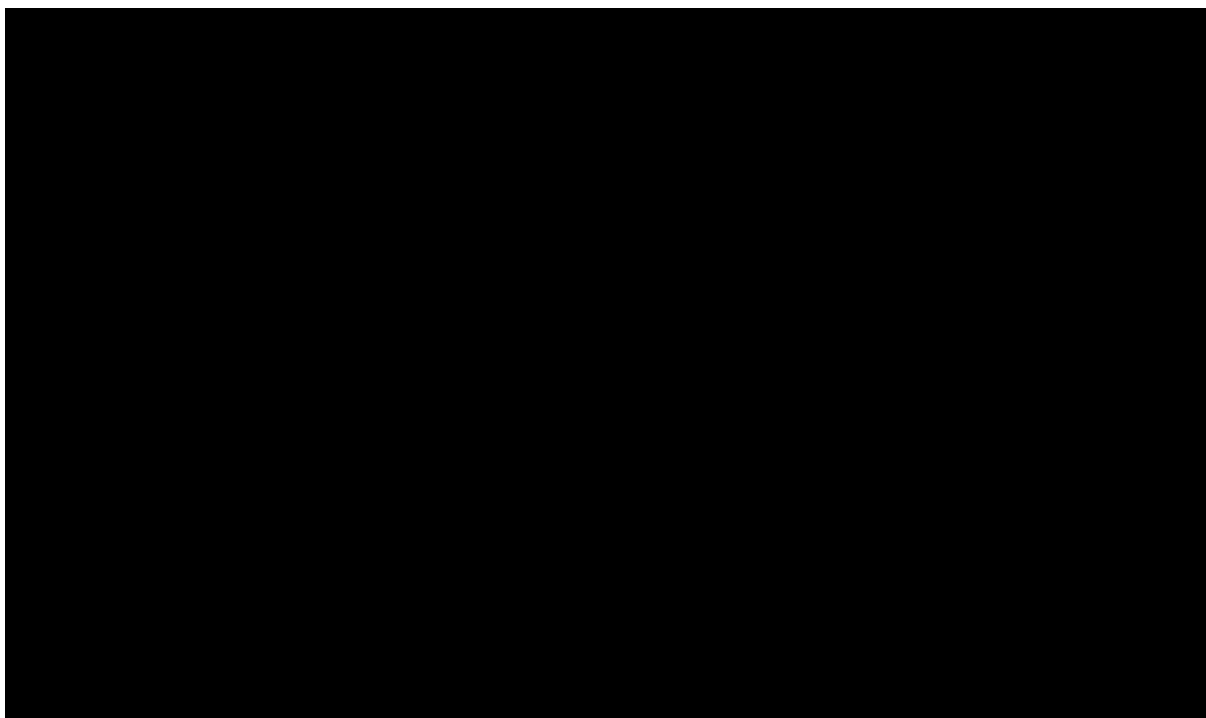
w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające wyniki analizy wrażliwości dla terapii AKA+WEN w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz WEN+OBI.

AKA+WEN vs IBR+WEN

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN, z RSS.



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego w porównaniu schematów AKA+WEN vs IBR+WEN zaobserwowano w wariantach [REDACTED]

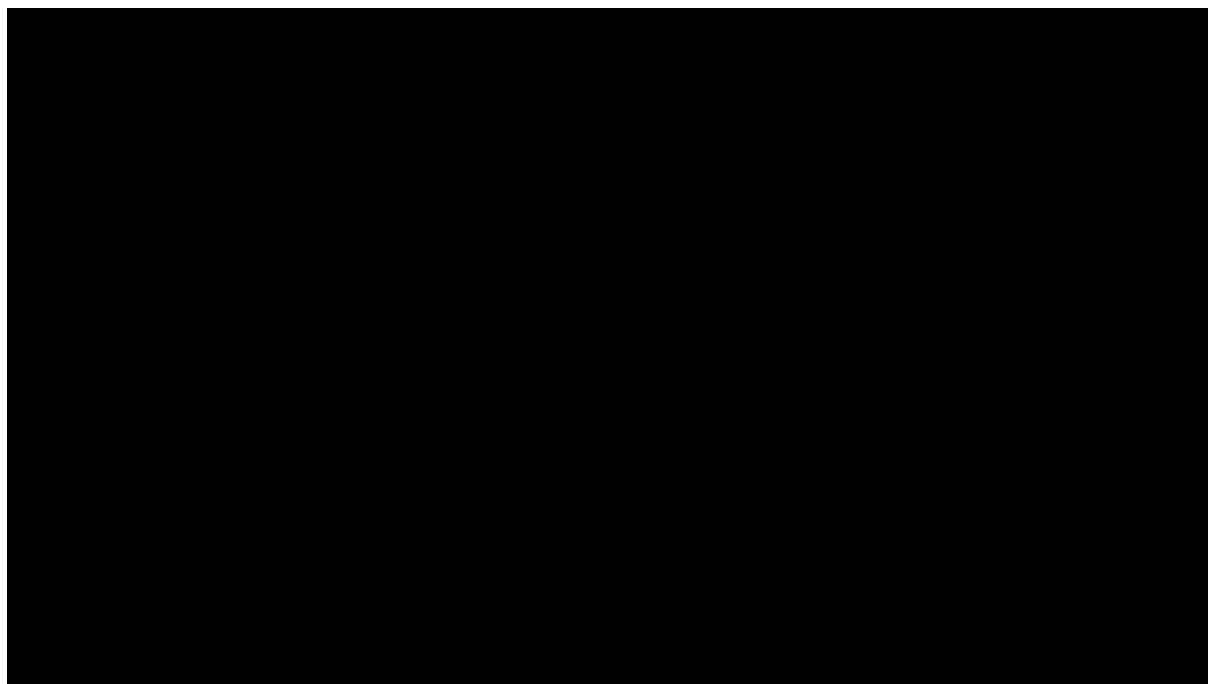
[REDACTED], jednak scenariusze te należy uznać za hipotetyczne, bez istotnego znaczenia dla oceny stabilności wyników.

Największy wpływ na wyniki oszacowania oprócz powyższych miał wariant z [REDACTED]

AKA+WEN vs WEN+OBI

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs WEN+OBI, z RSS.



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego w porównaniu schematów AKA+WEN vs WEN+OBI uzyskano w scenariuszu z [REDACTED]

Schemat AKA+WEN+OBI

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania schematu AKA+WEN+OBI oraz schematu IBR+WEN, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN oraz AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, z RSS.

Wariant			Całkowite koszty terapii IBR+WEN [zł]	Całkowite koszty terapii WEN+OBI [zł]				
Wariant podstawowy			335 456	400 256				
AW 1: Obniżenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%			320 260	384 904				
AW 2: Podwyższenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%			350 654	415 608				
AW 3: Zastosowanie krzywej czasu leczenia AKA+WEN+OBI dla terapii WEN+OBI			335 456	395 721				
AW 4: Brak uwzględnienia krzywych czasu leczenia (pacjentoterapia)			347 203	415 788				
AW 5: Przyjęcie RDI = 100% dla wszystkich terapii			355 144	414 945				
AW 6: Przyjęcie jednakowego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych			334 032	392 834				
AW 7: Koszt podania leków drogą doustną równy 0 zł			332 700	399 157				
AW 8: Brak dyskontowania kosztów			335 456	400 256				
AW 9: Udziały schematów leczenia w kolejnej linii według oszacowań Wnioskodawcy (niepublikowany raport CLL Global Demand Study)			336 105	426 606				

Calquence® (akalabrutynib)

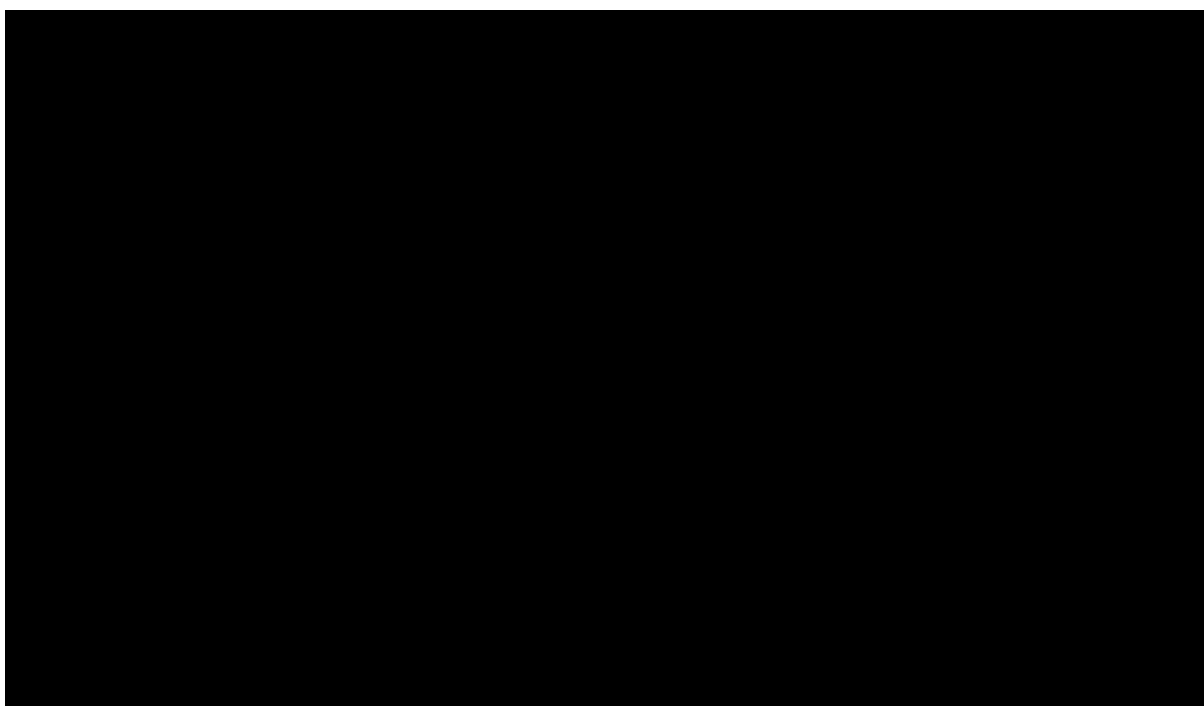
w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające wyniki analizy wrażliwości dla terapii AKA+WEN+OBI w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz WEN+OBI.

AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN, z RSS.



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego w porównaniu schematów AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN zaobserwowano w wariantach z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pozostałe scenariusze nie miały istotnego wpływu na wyniki analizy.

AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI

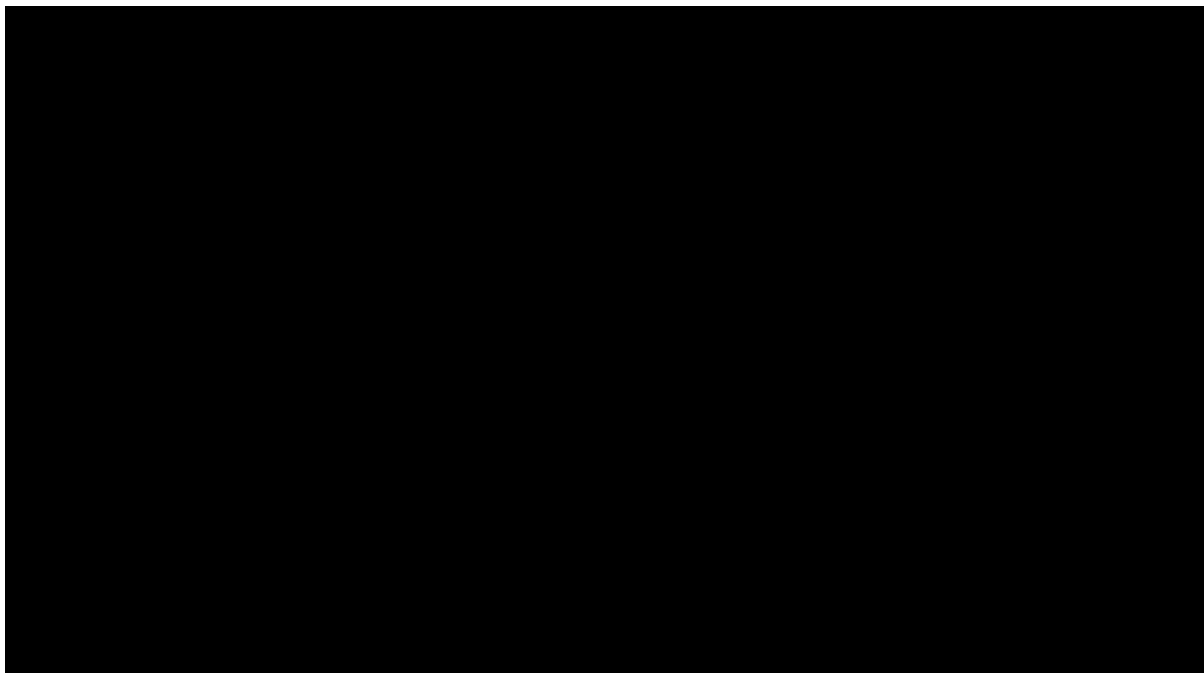
W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania schematu AKA+WEN+OBI oraz schematu WEN+OBI, przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, z RSS.



Największą zmianę wyniku inkrementalnego względem wariantu podstawowego w porównaniu schematów AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI uzyskano w scenariuszu z [REDACTED]

[REDACTED]

9.2 Wariant bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Schemat AKA+WEN

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania schematu AKA+WEN ze schematem IBR+WEN oraz porównania schematu AKA+WEN ze schematem WEN+OBI bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN oraz AKA+WEN vs WEN+OBI, bez RSS.

Wariant	Całkowite koszty terapii AKA+WEN [zł]	w tym: koszt ref. Calquence [zł]	Całkowite koszty terapii IBR+WEN [zł]	Całkowite koszty terapii WEN+OBI [zł]	Różnica kosztów AKA+WEN vs. IBR+WEN [zł]	Różnica kosztów AKA+WEN vs. WEN+OBI [zł]		
Wariant podstawowy	533 854	312 598	335 456	400 256	198 398	133 598		
AW 1: Obniżenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%	524 262	312 598	320 260	384 904	204 002	139 358		
AW 2: Podwyższenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%	543 443	312 598	350 654	415 608	192 789	127 835		
AW 3: Zastosowanie krzywej czasu leczenia AKA+WEN+OBI dla terapii WEN+OBI	533 854	312 598	335 456	395 721	198 398	138 133		
AW 4: Brak uwzględnienia krzywych czasu leczenia (pacjentoterapia)	554 688	323 435	347 203	415 788	207 485	138 899		
AW 5: Przyjęcie RDI = 100% dla wszystkich terapii	566 358	332 523	355 144	414 945	211 213	151 413		
AW 6: Przyjęcie jednakowego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	533 854	312 598	334 032	392 834	199 822	141 019		
AW 7: Koszt podania leków drogą doustną równy 0 zł	531 263	312 598	332 700	399 157	198 563	132 106		
AW 8: Brak dyskontowania kosztów	533 854	312 598	335 456	400 256	198 398	133 598		
AW 9: Udziały schematów leczenia w kolejnej linii według oszacowań Wnioskodawcy (niepublikowany raport CLL Global Demand Study)	534 504	312 598	336 105	426 606	198 399	107 898		

Calquence® (akalabrutynib)

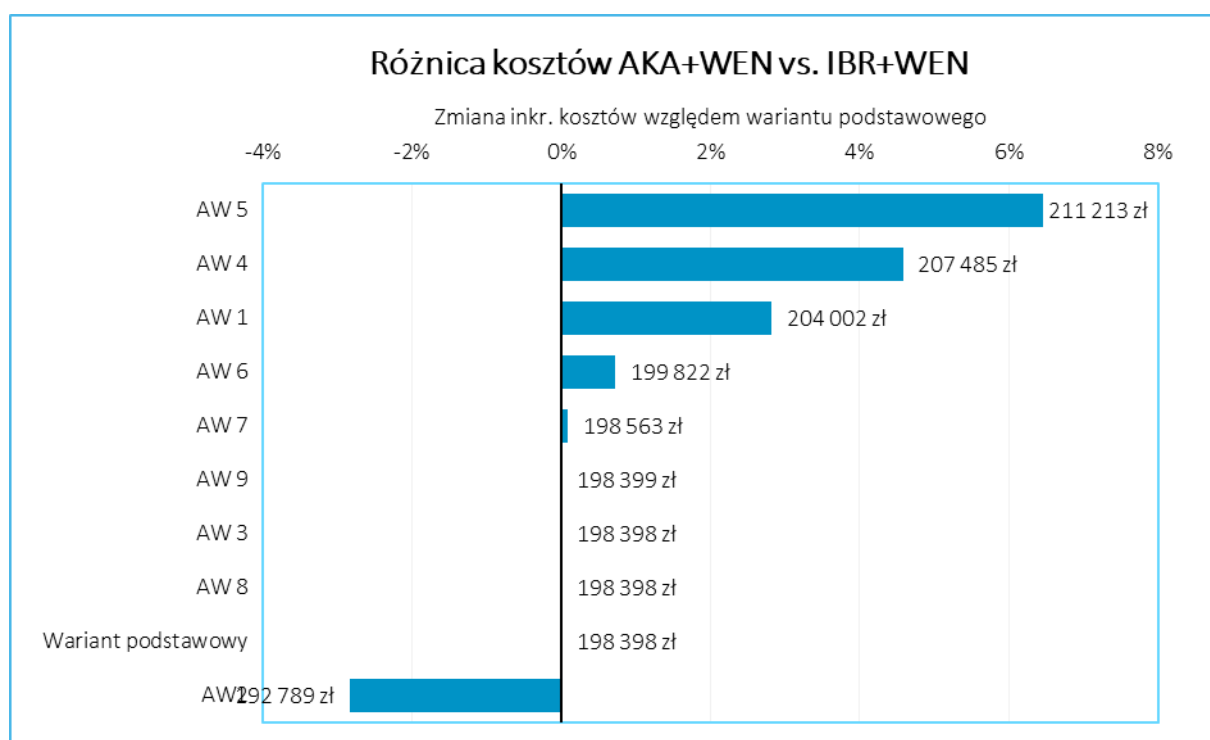
w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające wyniki analizy wrażliwości dla terapii AKA+WEN w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz WEN+OBI.

AKA+WEN vs IBR+WEN

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN, bez RSS.

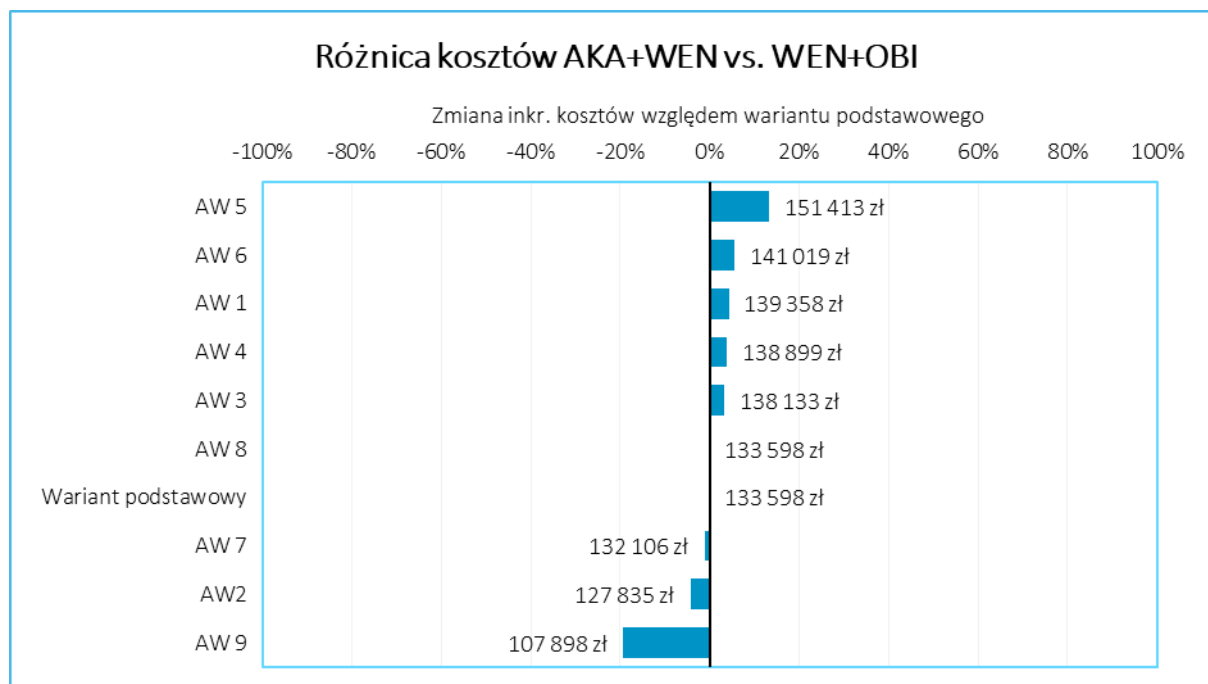


W analizie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najistotniejszy wpływ na wyniki analizy miało zastosowanie RDI = 100% oraz przyjęcie alternatywnego rozwiązania w ocenie czasu leczenia (porównanie kosztów pacjentoterapii). Jednocześnie testowanie każdego z parametrów uwzględnionych w analizie powodowała zmianę względem wyniku analizy podstawowej o nie więcej niż 7%.

AKA+WEN vs WEN+OBI

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs WEN+OBI, bez RSS.



W analizie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najistotniejszy wpływ na wyniki analizy miało zastosowanie alternatywnych prognozowanych odsetków pacjentów stosujących kolejne linie leczenia oraz zastosowanie RDI = 100%. Dla pozostałych scenariuszy odnotowano zmianę względem wyniku analizy podstawowej o nie więcej niż 6%.

Schemat AKA+WEN+OBI

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania schematu AKA+WEN+OBI oraz schematu IBR+WEN, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN oraz AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, bez RSS.

Wariant	Całkowite koszty terapii AKA+WEN+OBI [zł]	w tym: koszt ref. Calquence [zł]	Całkowite koszty terapii IBR+WEN [zł]	Całkowite koszty terapii WEN+OBI [zł]	Różnica kosztów AKA+WEN+OBI vs. IBR+WEN [zł]	Różnica kosztów AKA+WEN+OBI vs. WEN+OBI [zł]		
Wariant podstawowy	540 247	280 724	335 456	400 256	204 792	139 991		
AW 1: Obniżenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%	529 212	280 724	320 260	384 904	208 952	144 308		
AW 2: Podwyższenie ceny jednostkowej wybranych substancji czynnych, stosowanych w programie lekowym B.79 o 5%	551 280	280 724	350 654	415 608	200 626	135 672		
AW 3: Zastosowanie krzywej czasu leczenia AKA+WEN+OBI dla terapii WEN+OBI	540 247	280 724	335 456	395 721	204 792	144 527		
AW 4: Brak uwzględnienia krzywych czasu leczenia (pacjentoterapia)	578 100	301 849	347 203	415 788	230 897	162 312		
AW 5: Przyjęcie RDI = 100% dla wszystkich terapii	604 541	319 972	355 144	414 945	249 397	189 597		
AW 6: Przyjęcie jednakowego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych	537 014	280 724	334 032	392 834	202 982	144 179		
AW 7: Koszt podania leków drogą doustną równy 0 zł	538 869	280 724	332 700	399 157	206 169	139 712		
AW 8: Brak dyskontowania kosztów	540 247	280 724	335 456	400 256	204 792	139 991		
AW 9: Udziały schematów leczenia w kolejnej linii według oszacowań Wnioskodawcy (niepublikowany raport CLL Global Demand Study)	540 899	280 724	336 105	426 606	204 794	114 294		

Calquence® (akalabrutynib)

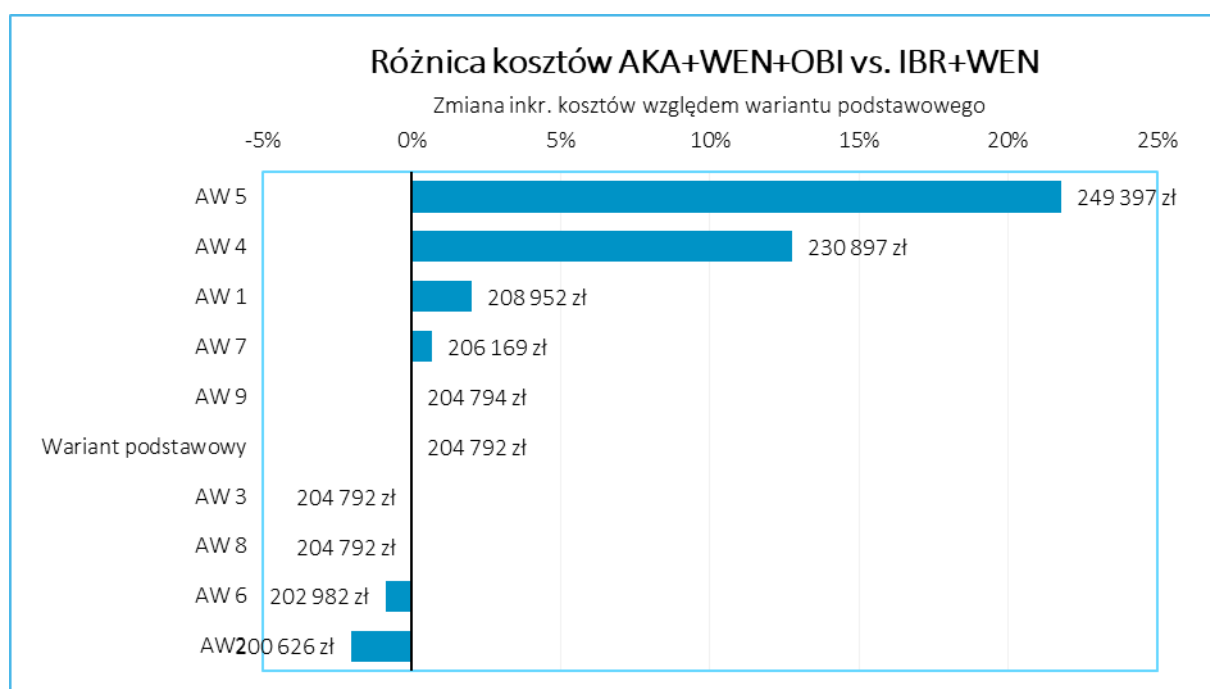
w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające wyniki analizy wrażliwości dla terapii AKA+WEN+OBI w porównaniu z terapią IBR+WEN oraz WEN+OBI.

AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN, bez RSS.



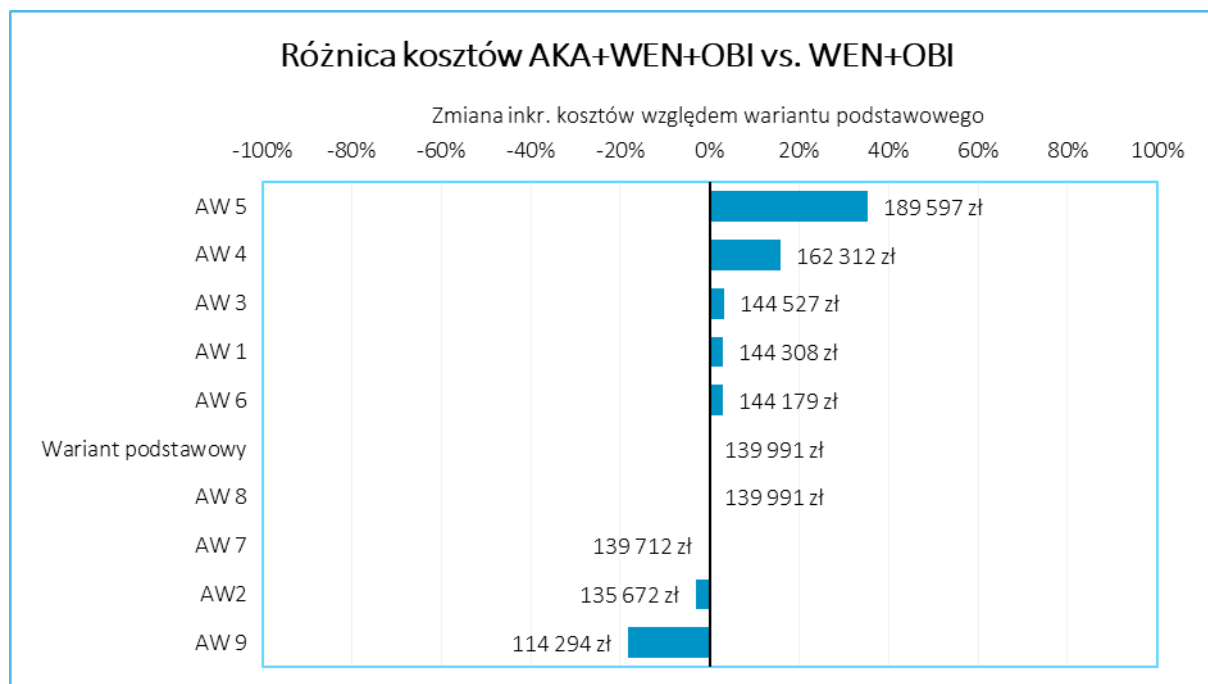
W analizie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najistotniejszy wpływ na wyniki analizy miało zastosowanie RDI = 100% oraz przyjęcie alternatywnego rozwiązania w ocenie czasu leczenia (porównanie kosztów pacjentoterapii). Testowanie każdego z pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie powodowała zmianę względem wyniku analizy podstawowej o nie więcej niż 3%.

AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania schematu AKA+WEN+OBI oraz schematu WEN+OBI, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii, wraz z obliczonymi cenami progowymi dla leku Calquence.

Kolejny wykres przedstawia zestawienie wydatków inkrementalnych osiągniętych w analizie.

Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, bez RSS.



W analizie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka najistotniejszy wpływ na wyniki analizy miało zastosowanie RDI = 100%, zastosowanie alternatywnych prognozowanych odsetków pacjentów stosujących kolejne linie leczenia oraz przyjęcie alternatywnego rozwiązania w ocenie czasu leczenia (porównanie kosztów pacjentoterapii). Dla pozostałych scenariuszy odnotowano zmianę względem wyniku analizy podstawowej o nie więcej niż 4%.

10 Ograniczenia analizy

Metodyka modelowania czasu leczenia poszczególnymi terapiami

Czas leczenia porównywanymi terapiami modelowano z wykorzystaniem krzywych TTD uzyskanych w badaniu *AMPLIFY* porównującego skuteczność schematów wnioskowanych (AKA+WEN i AKA+WEN+OBI) oraz schematów FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna, rytuksymab), stanowiących grupę kontrolną. W analizie podstawowej przyjęto, że krzywe TTD dla komparatorów (terapia IBR+WEN oraz WEN+OBI) będą równe krzywej TTD AKA+WEN, z zastosowaniem korekty na liczbę cykli w przypadku terapii IBR+WEN (por. Rozdział 4.6). Realne krzywe czasu leczenia dla rozpatrywanych terapii są niedostępne, stąd parametr ten stanowi ograniczenie niniejszego oszacowania. W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano alternatywną metodykę modelowania z porównaniem

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

kosztów pacjentoterapii (TTD = 100% przez cały okres leczenia), co pozwoliło na uwzględnienie niniejszej niepewności w raporcie.

Udziały terapii stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia po progresji

W analizie kosztów leczenia po progresji wykorzystano udziały terapii stosowanych u chorych z CLL w 2024 r. (*Otwarte dane NFZ 2025*), a odsetki pacjentów leczonych chemioimmunoterapią (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz monoterapią rytuksymabem (rozliczane z katalogu chemioterapii) zaczerpnięto z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę (*CLL Global Demand Study*). Wykorzystywane odsetki mogą być obarczone niepewnością, biorąc pod uwagę dynamiczny rynek terapii stosowanych w programie B.79. Powyższą niepewność rozpatrywano w analizie wrażliwości poprzez zastosowanie oszacowań udziałów poszczególnych terapii w całości uzyskanych z badania rynkowego Wnioskodawcy (*CLL Global Demand Study*).

Uwzględnienie względnej intensywności dawkowania

Wartości względnej intensywności dawkowania w analizie przyjęto na podstawie danych pochodzących z badania *AMPLIFY* dla ramion AKA+WEN i AKA+WEN+OBI. RDI dla schematów IBR+WEN oraz WEN+OBI nie były dostępne, stąd wartości RDI przybliżono na podstawie wartości dostępnych dla terapii wnioskowanych. Ze względu na powyższe, względna intensywność dawkowania dla komparatorów stanowi ograniczenie analizy. Wariant z pominięciem RDI rozpatrywano w ramach analizy wrażliwości, co pozwoliło uwzględnić tę niepewność w analizie.

11 Dyskusja

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 17/06/2025) w monoterapii, w 1. jak i w 2. i kolejnej linii leczenia. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej zastosowania leku Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub status mutacji *IgHV* w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w pierwszej linii.

Zgodnie z *APD Calquence 2025*, przewlekła białaczka limfocytowa w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, po początkowym okresie bezobjawowym dochodzi do wystąpienia i stopniowego nasilenia dolegliwości, a w dalszym przebiegu do ciężkich powikłań. Głównymi celami terapii są kontrola progresji choroby oraz przedłużenie życia pacjenta wraz z poprawą jego jakości. Stosowanie schematów o ograniczonym czasie leczenia umożliwia osiągnięcie głębokiej remisji, co prowadzi do długotrwałej stabilizacji stanu zdrowia i skutecznie opóźnia konieczność wdrożenia terapii kolejnych linii. Przewidywany dalszy wzrost liczby pacjentów wymagających leczenia CLL w nadchodzących latach doprowadzi do zwiększenia kosztów leczenia i może stanowić istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. W tym kontekście ważną rolę w kontroli wydatków mogą odegrać terapie o ograniczonym czasie trwania.

W związku z powyższym istnieje potrzeba objęcia refundacją w I linii leczenia CLL innych schematów leczenia o ustalonym czasie trwania, które mogą wydłużyć przeżycie wolne od progresji choroby w tak zróżnicowanej populacji pacjentów, a jednocześnie charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, w tym zmniejszonym ryzykiem zdarzeń sercowych i zespołu rozpadu guza (*APD Calquence 2025*).

Zgodnie z doniesieniami analizy klinicznej, w badaniu RCT III fazy *AMPLIFY* (data odcięcia: 30.04.2024 r.) wykazano wyższą skuteczność terapii AKA+WEN oraz AKA+WEN+OBI względem chemioimmunoterapii (schemat FCR: fludarabina-cyklofosfamid-rytuksymab lub schemat BR: bendamustyna-rytuksymab; ramię kontrolne) w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BICR). W ocenie PFS, w analizie podstawowej dla porównania AKA+WEN vs FCR/BR wykazano znamienne przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą; **HR = 0,65 (95% CI: 0,49; 0,87), p = 0,004**. Przy porównywaniu AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, autorzy również odnotowali występowanie istotnych różnic pomiędzy interwencjami (p <0,001), jednak brak

spełnienia założenia proporcjonalności hazardów nie pozwolił na dalszą analizę HR. W kontekście przeżycia całkowitego, w analizie podstawowej leczenie AKA+WEN skutkowało istotnym wydłużeniem przeżycia w porównaniu do kontroli, **HR = 0,33 (95% CI: 0,18; 0,56); p <0,001**. Natomiast, w porównaniu AKA+WEN+OBI vs FCR/BR, kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą, chociaż obserwowane różnice nie były istotne statystycznie; HR = 0,76 (95% CI: 0,49; 1,18) (AKL Calquence 2025).

W kontekście wytycznych klinicznych, pomimo krótkiego okresu od dopuszczeniem skojarzenia akalabrutynib + wenetoklaks ± obinutuzumab do obrotu przez organy rejestracyjne, terapia ta jest już rekomendowana jako standard postępowania w I linii leczenia CLL przez ekspertów z amerykańskiej organizacji NCCN (NCCN 3.2025). W wytycznych organizacji *Lymphoma Research Foundation* z 2024 r. zaznaczono, że w momencie tworzenia wytycznych oczekiwane są wyniki badania *AMPLIFY*, a skojarzenie akalabrutynibu z wenetoklaksem może wkrótce stać się atrakcyjną opcją dla pacjentów, którzy preferują terapię ograniczoną czasowo/wolą leczenie doustne, a ich stan kliniczny i stosowane leki współistniejące czynią ich odpowiednimi kandydatami do terapii opartej na BTKi (APD Calquence 2025). Ze względu na brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (AKL Calquence 2025), analizę przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie podstawowej, w zestawieniu kosztów z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Calquence, zastosowanie terapii AKA+WEN zamiast schematu IBR+WEN wiąże się z [REDACTED] w przeliczeniu na pacjenta, natomiast zastosowanie terapii AKA+WEN w miejsce schematu WEN+OBI wiąże się z [REDACTED]. Dodatkowo, zastosowanie terapii AKA+WEN+OBI zamiast schematu IBR+WEN wiąże się z [REDACTED], natomiast zastosowanie terapii AKA+WEN+OBI w miejsce schematu WEN+OBI wiąże się z [REDACTED].

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że wyniki analizy podstawowej są względnie stabilne, choć należy mieć na uwadze niepewność wynikającą z przyjętej metodyki dotyczącej czasu leczenia porównywanymi interwencjami, przyjętych wartości RDI oraz udziałów terapii stosowanych w ramach leczenia po progresji choroby.

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, jednak w ramach przeprowadzonego

przeszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych, natomiast w przypadku trzech agencji HTA (CA-DTH, NICE, NCPE), przygotowanie analiz jest w toku.

Najważniejsze ograniczenia modelu przedstawiono w Rozdziale 10.

12 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie terapii produktem leczniczym Calquence stosowanym w skojarzeniu z wenetoklaksem (schemat AKA+WEN) będzie wiązało się [REDACTED] [REDACTED] (vs. IBR+WEN) i [REDACTED] (vs. WEN+OBI). W przypadku terapii produktem leczniczym Calquence stosowanym w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem (schemat AKA+WEN+OBI), zastąpienie terapii IBR+WEN będzie się wiązało [REDACTED] [REDACTED], a zastąpienie terapii WEN+OBI będzie się wiązało z [REDACTED] [REDACTED].

Analiza wrażliwości potwierdziła względną stabilność uzyskanych wyników. Modelowanie czasu leczenia pacjentów w porównywanych terapiach, przyjęte założenia dotyczące RDI oraz udziałów terapii w kolejnych liniach leczenia miało wpływ na wyniki analizy, jednak testowanie scenariuszy dotyczących tych parametrów w analizie wrażliwości pozwoliło na uwzględnienie wspomnianych niepewności w analizie. Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych. Objęcie refundacją akalabrutynibu w rozważanym wskazaniu pozwoli na rozszerzenie wachlarza innowacyjnych terapii celowanych o udowodnionej skuteczności klinicznej, dostępnych dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego B.79.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 27. Autorzy analizy ekonomicznej.

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

13.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

13.2.1 Metodyka

13.2.1.1 Cel

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

13.2.1.2 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 skojarzeniu z w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem,
- Komparator: dowolny,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

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.

13.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

13.2.2.1 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 14 sierpnia 2025 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 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	631
2	"chronic lymphatic leukemia" OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	36 773
3	"untreated" OR "previously untreated" OR "first-line" OR "first-line"	338 610
4	#1 AND #2 AND #3	57
5	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	1 813 771
6	#4 AND #5	9

Data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2025 r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – *Cochrane Library*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	Calquence OR acalabrutinib OR ACP-196	261
2	"chronic lymphatic leukemia" OR (chronic AND lymphocytic AND leukaemia) OR (chronic AND lymphocytic AND leukemia)	2 403
3	"untreated" OR "previously untreated" OR "first-line" OR "first-line"	53 447
4	#1 AND #2 AND #3	56
5	cost OR economic OR qaly OR pharmacoeconomic	97 215
6	#4 AND #5	3

Data ostatniego wyszukiwania: 14.08.2025 r.

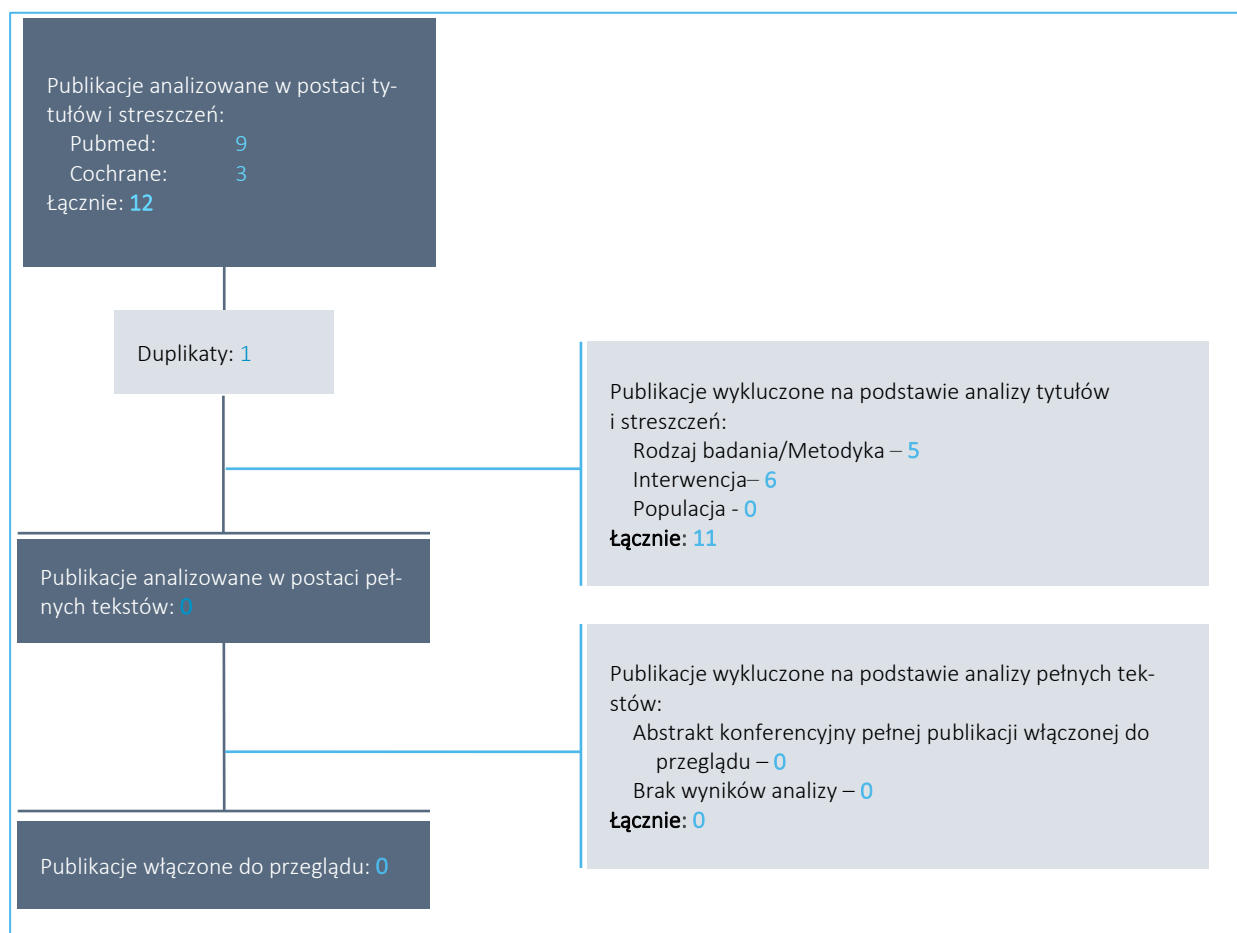
W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **12 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie.

13.2.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

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

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

Wykres 12. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence®.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono nie odnaleziono publikacji, spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu, a powodem wykluczeń w ramach analizy tytułów i streszczeń był nieodpowiedni rodzaj badania (brak przeprowadzonej analizy ekonomicznej) oraz niewłaściwa interwencja, tj. brak uwzględnienia wnioskowanej interwencji w skojarzeniu

z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem (schematy AKA+WEN i AKA+WEN+OBI). Wobec powyższego, nie było możliwe porównanie uzyskanych wyników z zewnętrznymi opracowaniami ekonomicznymi.

13.2.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych 14 sierpnia 2025 r. wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Calquence® stosowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Calquence 2025*):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono informacje dotyczące toczącego się przygotowywania raportów oceny zasadności finansowania przez agencje:

- CADTH (*CADTH/CDA-AMC 2025*; akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem we wnioskowanym wskazaniu),
- NICE (*NICE 2025*; akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem we wnioskowanym wskazaniu, planowane opublikowanie raportu: 22 lipca 2026 r.).

Na stronie agencji NCPE odnaleziono rekomendację wykonania pełnej analizy kosztowej efektywności terapii skojarzonej akalabrutynibu z wenetoklaksem oraz terapii skojarzonej akalabrutynibu z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z CLL w rozpatrywanym wskazaniu (*NCPE 2025*). Ze względu na brak dostępnych analiz ekonomicznych przeprowadzanych przez zagraniczne agencje HTA, porównanie uzyskanych wyników z danymi zewnętrznymi nie było możliwe.

13.3 Ceny jednostkowe komparatorów – dane z przetargów.

Tabela 30. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto	cena brutto / mg
Fludarabinum (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji)	ZP-25-061UN DOSTAWA LEKÓW 27	https://platformazakupowa.pl/transakcja/1115571	23.06.2025	Asclepios S.A.	50000,00	mg	267 883,20 zł	5,36 zł
	ZPZ- 14/04/25 Dostawa leków i innych produktów leczniczych	ZPZ- 14/04/25 Dostawa leków i innych produktów leczniczych	18.06.2025	Asclepios S.A.	1500,00	mg	6 181,92 zł	4,12 zł
	33/PN/2025 Dostawa produktów leczniczych- nr 33/PN/2025	https://platformazakupowa.pl/transakcja/1085216	23.05.2025	Asclepios S.A.	1250,00	mg	5 151,60 zł	4,12 zł
	COZL/DZP/AK/3411/PN-36/25 Dostawa leków onkologicznych , narkotycznych oraz psychotropowych.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/1085216	25.04.2025	Asclepios S.A.	7250	mg	29 316,10 zł	4,04 zł

Calquence® (akalabrutynib)

w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Spis Tabel

Tabela 1. Obowiązujące ceny urzędowe produktu Calquence® w programie B.79 (MZ 17/06/2025).....	17
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence®.	18
Tabela 3. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej od 1 lipca 2024 r. (AOTMiT WT.543.5.2024).	24
Tabela 4. Warunki refundacji produktu leczniczego Calquence®.	25
Tabela 5. Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu lub/i w kolejnej linii leczenia po progresji choroby.	26
Tabela 6. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (długość cyklu: 28 dni). 26	
Tabela 7. Koszty lekowe w uwzględnieniu RDI w trakcie pierwszej linii leczenia CLL w przeliczeniu na cykl (<i>model ekonomiczny AZ 2025 dostosowany do warunków polskich</i>).	28
Tabela 8. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej stosowanych w programie lekowym (zał. 1 do NFZ 29/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).	29
Tabela 9. Wysokość rocznego ryczałtu diagnostycznego w ramach programów lekowych leczenia CLL (NFZ 29/2025/DGL).	29
Tabela 10. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	30
Tabela 11. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych.	32
Tabela 12. Całkowity koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, przypadający na jednego pacjenta.	33
Tabela 13. Udziały schematów stosowanych w II linii leczenia u polskich pacjentów z CLL w roku 2024 w ramach programu lekowego B.79 (<i>Otwarte dane NFZ 2025</i>).	34
Tabela 14. Udziały schematów stosowanych w II linii leczenia pacjentów po przeskalowaniu, wyznaczone na podstawie realnych danych NFZ za 2024 rok (<i>Otwarte dane NFZ 2025</i>) oraz raportu Wnioskodawcy (<i>CLL Global Demand Study</i> , dane niepublikowane).	34
Tabela 15. Dawkowanie, zużycie substancji lekowych oraz koszty leczenia w ramach drugiej linii leczenia (model ekonomiczny, AZ 2025).	35
Tabela 16. Koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby w przeliczeniu na pacjenta (<i>Otwarte dane NFZ 2025</i>).	36
Tabela 17. Udziały schematów stosowanych w II linii leczenia pacjentów z CLL uzyskane przez Wnioskodawcę, w podziale na terapie poprzedzające progresję (<i>CLL Global Demand Study</i> , dane niepublikowane).	36
Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu CMA – analiza podstawowa.	37
Tabela 19. Scenariusze uwzględnione w analizie wrażliwości.	38
Tabela 20. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (z uwzględnieniem RSS).	40
Tabela 21. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu (bez uwzględnienia RSS).	42

Tabela 22. Wyniki analizy progowej dla produktu leczniczego Calquence - analiza podstawowa.	44
Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN oraz AKA+WEN vs WEN+OBI, z RSS.	46
Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN oraz AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, z RSS.	49
Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN oraz AKA+WEN vs WEN+OBI, bez RSS.	52
Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN oraz AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, bez RSS.	55
Tabela 27. Autorzy analizy ekonomicznej.	62
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Pubmed</i>	64
Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Calquence® – <i>Cochrane Library</i>	64
Tabela 30. Ceny jednostkowe komparatorów - dane z przetargów.	68

Spis Wykresów

Wykres 1. Krzywe czasu leczenia przyjęte w modelowaniu (z czego koszty inne niż dalsze leczenie naliczono do planowego zakończenia leczenia, tj. AKA+WEN: max 14 cykli, AKA+WEN+OBI: max 14 cykli, IBR+WEN: max 15 cykli, WEN+OBI: max 12 cykli).....	23
Wykres 2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant z uwzględnieniem RSS.	41
Wykres 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wariant bez uwzględnienia RSS.	43
Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN, z RSS.	47
Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs WEN+OBI, z RSS.	48
Wykres 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN, z RSS.	50
Wykres 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, z RSS.	51
Wykres 8. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs IBR+WEN, bez RSS.	53
Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN vs WEN+OBI, bez RSS.	54
Wykres 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs IBR+WEN, bez RSS.	56
Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – AKA+WEN+OBI vs WEN+OBI, bez RSS.	57
Wykres 12. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Calquence®.	65

Piśmiennictwo

- AKL Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. Kraków 2025.
- 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.543.5.2024** 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. 2139)
- APD Calquence 2025** Aestimo s.c. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2025.
- AWA Imbruvica 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” nr OT.423.1.13.2023
- AZ 2025** Cost-utility analysis of fixed duration acalabrutinib for untreated chronic lymphocytic leukemia. Model analizy ekonomicznej Wnioskodawcy: AZ_Acalabrutinib_AMPLIFY_CEM_Model_FINAL.xlsm, wersja 5.0 z aktualizacją do modelu w wersji 7: AZ_Acalabrutinib_AMPLIFY_CEM_Model_FINAL_v2.1_14Jul2025.xlsm
Data ostatniej aktualizacji: 14.07.2025
- Brown 2025** Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik A, Lysak D, Eom KS, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst B, Miller K, Munugala-vadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P; *AMPLIFY* investigators; *AMPLIFY* Investigators. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2025 Feb 20;392(8):748-762. doi: 10.1056/NEJMoa2409804. Epub 2025 Feb 5. PMID: 39976417.
- CADTH/CDA-AMC
2025** Acalabrutinib in combination with venetoclax [with or without obinutuzumab] for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Project Number: PC0412-000
Dostęp po adresem: <https://www.cda-amc.ca/acalabrutinib-1>; data ostatniego dostępu: 14.08.2025 r.
- ChPL Calquence 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Calquence z dnia 15.07.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
Data ostatniego dostępu: 14.08.2025 r.
- 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, Mobasher 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.

- 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):EVI-Doa2200006, 2022
- MZ 02/09/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 września 2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2024 r.
- MZ 03/03/2025** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 marca 2025 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2024 r.
- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 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
- NCPE 2025** Acalabrutinib is indicated in combination with venetoclax with or without obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). ID: 25040
Dostęp po adresem: <https://www.ncpe.ie/acalabrutinib-calquence-for-cll-hta-id-25040/>;
data ostatniego dostępu: 14.08.2025 r.
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102024dgl,7750.html>
Data ostatniego dostępu: 14.08.2025 r.
- NFZ 29/2025/DGL** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 29/2025/DGL z dnia 24.04.2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- NICE 2025** Acalabrutinib and venetoclax with or without obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia [ID6232].
Dostęp po adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11230>;
data ostatniego dostępu: 14.08.2025 r.
- Otwarte dane NFZ 2025** Liczba pacjentów w programie lekowym leczenia chorych na białaczkę limfocytową, data publikacji danych: 05.06.2025 r.
Dostęp pod adresem: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/program-lekowy-bialaczka-limfocytowa>
Data ostatniego dostępu: 05.08.2025 r.

-
- UR NFZ 10/04/2025** Uchwała Nr 6/2025/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r.
- UR NFZ 17/10/2024** Uchwała Nr 29/2024/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17-10-2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
- Wu 2016** Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol.* 2016 Sep 2;9(1):80. doi: 10.1186/s13045-016-0313-y. PMID: 27590878; PMCID: PMC5010774.