

Rekomendacja nr 133/2021

z dnia 3 grudnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”

na proponowanych warunkach.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w programie lekowym: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”

w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu, który zabezpieczałby budżet płatnika poprzez ustalenie maksymalnego pułapu wydatków płatnika na wnioskowany produkt leczniczy.

Uzasadnienie rekomendacji

W przedstawionych analizach wnioskodawca za komparatory dla akalabrutynib (AKA) wskazał:

- w pierwszej linii leczenia:
 - obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB);
 - bendamustynę + rytuksymab (B+R);
 - rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB);
 - fludarabinę + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR);
- w leczeniu opornej lub nawrotowej CLL drugiej linii leczenia:
 - ibrutynib (IBR);
 - wenetoklaks + rytuksymab (WEN+R).

I linia – AKA vs OBI+CHB

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- 1przeżycia całkowitego (OS – ang. *Overall survival*);

- odpowiedzi na leczenie (częściowej odpowiedzi z guzkami limfoidalnymi w populacji ogólnej; choroby stabilnej w populacji ogólnej;
- całkowitej odpowiedzi z niepełną odbudową hematologiczną;
- ogólnej odpowiedzi na leczenie: w populacji ogólnej; [redacted]

Dodatkowo stosowanie AKA vs OBI+CHB wiązało się z istotną statystycznie niższą skutecznością w zakresie uzyskania odpowiedzi całkowitej w populacji ogólnej – w grupie badanej 1 pacjent na 179 uzyskał odpowiedź całkowitą, a w grupie komparatora 8 z 177.

Wykazano natomiast, że AKA vs OBI+CHB wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) w ocenie niezależnej komisji [redacted] w populacji ogólnej [redacted]. Mediana PFS dla ramienia interwencji nie została osiągnięta zarówno w krótszym okresie obserwacji (28,3 mies.) jak i w dłuższym (46,9 mies.) natomiast w grupie kontrolnej mediana wynosiła odpowiednio 22,6 mies. oraz 27,8 mies.

I linia – pozostałe komparatory

Ze względu na brak bezpośrednich badań porównujących AKA z pozostałymi komparatorami w I linii przeprowadzono metaanalizę sieciową poprzez wspólne komparatory.

AKA vs CHB+R

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej wykazano wyższość AKA nad CHB+R w zakresie: przeżycia całkowitego; przeżycia wolnego od progresji ([redacted] populacja ogólna), ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Przy uwzględnieniu powyższej skuteczności oszacowany ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] PLN/QALY z RSS.

AKA vs B+R

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej wykazano wyższość AKA nad B+R w zakresie: przeżycia wolnego od progresji ([redacted] ; populacja ogólna). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie: przeżycia całkowitego, ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Przy uwzględnieniu powyższej skuteczności oszacowany ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] PLN/QALY z RSS.

AKA vs FCR

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej wykazano wyższość AKA nad FCR w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (w populacji ogólnej [redacted] ; [redacted]). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie: przeżycia całkowitego, ogólnej odpowiedzi na leczenie, [redacted]

Przy uwzględnieniu powyższej skuteczności oszacowany ICUR wyniósł [redacted] PLN/QALY bez RSS oraz [redacted] PLN/QALY z RSS.

≥II linia – AKA vs IBR

Zgodnie z wynikami badania porównującego bezpośrednio obie terapie nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w założonym 1-rocznym horyzoncie czasowym, stosowanie akalabrutynibu jest [redacted] w wariancie uwzględniającym zaproponowany RSS natomiast [redacted] w wariancie bez RSS.

≥II linia – AKA vs WEN+R

Ze względu na brak bezpośrednich badań oceniających stosowanie AKA vs WEN+R zdecydowano się przeprowadzić metaanalizę sieciową. Przeprowadzone porównanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie: przeżycia całkowitego; przeżycia wolnego od progresji; ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszt pojedynczej pacjento-terapii akalabrutynibem jest [redacted]

Wpływ na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted]

Ograniczenia analiz

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że ze względu na dostępność danych analiza skuteczności i bezpieczeństwa w I linii leczenia została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana. [redacted]

[redacted] Jednocześnie w opornej/nawrotowej CLL populacja badania ELEVATE-RR nie obejmuje pełnej populacji chorych, która będzie się kwalifikowała do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted]

Dnia 1 listopada 2021 roku, a więc po dacie złożenia wniosku, refundacją w I linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*) został objęty schemat wenetoklaks +obinutuzumab (WEN+OBI).

Natomiast ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność danych z głównego badania klinicznego (ELEVATE-TN), na wynikach którego oparto model analizy ekonomicznej. Wnioskodawca uznał dane dotyczące przeżycia całkowitego z tego badania za niewystarczająco wiarygodne, a zamiast tego czas przeżycia całkowitego wyznaczył jako sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, łącząc dane (pooled analysis) z badania ELEVATE-TN z danymi z badania ASCEND, które przeprowadzono

w populacji niezgodnej z kryteriami włączenia dla CUA, tj. wśród pacjentów z oporną/nawrotową CLL.

W modelu nie wykorzystano także danych z dłuższego okresu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN (o medianie czasu obserwacji równej 47 miesięcy), które opublikowano już po dacie wykonania analizy. Dane te wykorzystano jedynie do walidacji przyjętych założeń.

Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet jest fakt, iż prognozowanie struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym oparte zostało na opinii dwóch ekspertów klinicznych, co może wiązać się z niepewnością. Dodatkowo wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu duże dawki metylprednizolonu+ rytuksymab (HDMP + R), który jest refundowany oraz rekomendowany przez polskie wytyczne kliniczne jako jedna z opcji I linii terapii dla pacjentów z PBL, [REDAKTOWANE] w przypadku braku dostępności do terapii celowanych.

Wśród rekomendacji Agencji HTA jest negatywna rekomendacja IQWiG, negatywna rekomendacja dla I linii i pozytywna rekomendacja dla II linii PBAC i HAS, pozytywna rekomendacja CADTH, SMC i NICE.

Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz [REDAKTOWANE] Prezes Agencji uważa [REDAKTOWANE] pod warunkiem [REDAKTOWANE] pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu, który zabezpieczy budżet płatnika poprzez ustalenie maksymalnego pułapu wydatków płatnika na wnioskowany produkt leczniczy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence, akalabrutynib, kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL – ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*; kod ICD-10 C91.1) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi ~20/100 tys.

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory należy uznać:

- w pierwszej linii leczenia:
 - obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB);
 - bendamustynę + rytuksymab (B+R);
 - rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB);
 - fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR);
- w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL drugiej linii leczenia:
 - ibrutynib (IBR);
 - wenetoklaks + rytuksymab (WEN+R).

Dodatkowo należy wskazać dwa komparatory, których wnioskodawca nie uznał:

- kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab (CCR);
- duże dawki metylprednizolonu+ rytuksymab (HDMP+R).

Wnioskodawca uzasadnił brak wyboru schematu HDMP+R jako komparatora faktem, że najnowsze europejskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO 2020, DGHO 2020, HOVON 2020, FILO 2020, GELLC 2020) nie wskazują, aby schemat HDMP + rytuksymab mógł być stosowany u chorych na CLL. Schemat ten jest wskazywany w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT_PALG-CLL 2021, PTOK 2020) jako opcja w leczeniu I linii chorych na CLL, [REDAKTOWANE] z uwagi na brak refundacji inhibitorów BCR i BCL2 w warunkach polskich. Wnioskodawca wskazał również, że w odnalezionych wytycznych klinicznych schemat CCR opisywany jest wyłącznie w polskich wytycznych praktyki klinicznej, a dodatkowo jego stosowanie traktowane jest w nich równorzędnie (zamiennie) ze schematem FCR.

Nie uwzględniono również objętego refundacją od 1 listopada 2021 r. (a więc po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) w I linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*) schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI).

Opis wnioskowanego świadczenia

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK ang. *Bruton tyrosine kinase*). BTK jest częścią sygnałową receptora antygeny limfocyty B (BCR – ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji.

Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Calquence jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali, co najmniej jedną terapię.

Zgodnie z treścią wnioskowanego PL lek Calquence w pierwszej linii leczenia [REDAKTOWANE]

W opornej/nawrotowej PBL
stosowanie akalabrutynibu

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną oraz ekonomiczną oparto w głównej mierze na:

- ELEVATE-TN – randomizowane badanie III fazy porównujące AKA vs OBI+CHB. W badaniu monoterapię AKA stosowało 179 pacjentów, a schemat OBI+CHB 177 pacjentów. Okres obserwacji wynosił:
 - 28,3 mies. (dane z publikacji pełnotekstowej);
 - 46,9 mies. (dane z doniesień konferencyjnych)
- ELEVATE-RR – randomizowane badanie III fazy porównujące AKA vs IBR. Do badania włączono 533 pacjentów (Grupa AKA: 268; Grupa IBR: 265). Okres obserwacji wynosił 40,9 mies.

Dodatkowo celem porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami do analizy klinicznej włączono:

- 8 badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego AKA z pozostałymi komparatorami:
 - Ibrutinib vs chlorambucyl – RESONATE-2 (4 publikacje: Barr 2018, Burger 2020, Burger 2015, Coutre 2018);
 - Bendamustyna + rytuksymab vs chlorambucyl + rytuksymab – MaBL (1 publikacja: Michallet 2018);
 - Ibrutinib + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab – E1912 (1 publikacja: Shanafelt 2019);
 - Ibrutinib lub ibrutinib + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab – ALLIANCE (1 publikacja: Woyach 2018);
 - Fludarabina + cyklofosfamid vs chlorambucyl – LRF CLL4 (7 publikacji: Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010)

- Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid – CLL8 (4 publikacje: Fischer 2016, Gobbi 2009, Hallek 2010 i Kutsch 2017);
- Bendamustyna + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab – CLL10 (2 publikacje: Eichhorst 2016 i Kutsch 2020);
- Chlorambucyl + obinutuzumab vs chlorambucyl vs chlorambucyl + rytuksymab – CLL11 (2 publikacje: Goede 2014, Goede 2015);
- 2 badania RCT w populacji chorych na oporną/nawrotową CLL umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego AKA z WEN+R:
 - AKA vs Bendamustyna+Rytuksymab – ASCEND (1 publikacja: Ghia 2020)
 - wenetoklaks + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab – MURANO (3 publikacje: Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2018).

Zgodnie z oceną wg zaleceń Cochrane Collaboration badania ELEVATE-TN oraz ELEVATE-RR charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości ocenianych domen. Oba badania były prowadzone bez zaślepienia, jednak w przypadku oceny obiektywnych zdarzeń (takich jak przeżycie całkowite) lub oceny punktu końcowego przez niezależną, zaślepioną komisję, ryzyko popełnienia błędu systematycznego uznano za niskie.

Skuteczność kliniczna

I linia – AKA vs OBI+CHB

Zgodnie z wynikami badania ELEVATE-TN stosowanie AKA vs OBI+CHB wiązało się z istotną statystycznie wyższą skutecznością w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*):
 - w ocenie niezależnej komisji:
 - populacja ogólna, okres obserwacji 46,9 mies. – w grupie badanej mediana nie została osiągnięta, w grupie kontrolnej wynosiła 27,8 mies. – HR=0,19 (95%CI: 0,13; 0,28);
 - populacja ogólna, okres obserwacji 28,3 mies. – w grupie badanej mediana nie została osiągnięta, w grupie kontrolnej wynosiła 22,6 mies. – HR=0,20 (95%CI: 0,13; 0,30);
 - w ocenie badaczy:
 - populacja ogólna, okres obserwacji 46,9 mies. – w grupie badanej mediana nie została osiągnięta, w grupie kontrolnej wynosiła 27,8 mies. – HR=0,19 (95%CI: 0,13; 0,28);
 - populacja ogólna, okres obserwacji 28,3 mies. – w grupie badanej mediana nie została osiągnięta, w grupie kontrolnej wynosiła 27,8 mies. – HR=0,16 (95%CI: 0,10; 0,27);

- odpowiedzi na leczenie:

- odpowiedzi częściowej w populacji ogólnej - RR=1,16 (95% CI: 1,04; 1,30), a NNT=8 (95% CI: 5; 27).

Zgodnie z wynikami badania ELEVATE-TN stosowanie AKA vs OBI+CHB wiązało się z istotną statystycznie niższą skutecznością w zakresie uzyskania odpowiedzi całkowitej w populacji ogólnej – 1/179 (0,6%) vs 8/177 (4,5%) RR=0,12 (95% CI: 0,02; 0,98), a NNT=26 (95% CI: 14; 141).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania AKA vs OBI+CHB w zakresie:

- przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*);
- odpowiedzi na leczenie:
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie:
 - w populacji ogólnej;
 - częściowej odpowiedzi z guzkami limfoidalnymi w populacji ogólnej;
 - choroby stabilnej w populacji ogólnej;
 - całkowitej odpowiedzi z niepełną odbudową hematologiczną;

W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta, w której wykonano ocenę za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) (skala 0-52, niższa wartość oznacza większe zmęczenie, klinicznie znacząca poprawa $\geq +3$) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) (skala 0-100, niższa wartość oznacza gorszą jakość życia, klinicznie znacząca poprawa $> +8$). Ocenę wykonano u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem tych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punkcja GFS ≤ 34). Ciężkie zmęczenie występowało u 56/157 (36%) pacjentów z grupy AKA i 42/141 (30%) chorych z grupy OBI+CHB.

W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem.

W ramach analizy post-hoc wykonano także analizę czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS (TTD, z ang. *clinically meaningful deterioration*, zmiana ≤ -3). Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była istotnie statystycznie dłuższa podczas monoterapii AKA (16,9 miesiąca) w porównaniu do OBI+CHB (5,7 miesiąca).

I linia – AKA vs pozostałe komparatory (metaanaliza sieciowa)

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej wykazano wyższość AKA nad pozostałymi komparatorami w zakresie:

- przeżycia całkowitego **względem CHB+R** – HR=0,39 (95% CI: 0,16; 0,96);
- przeżycia wolnego od progresji:
 - AKA vs CHB+R:

- populacja ogólna – HR=0,08 (95% CI: 0,05; 0,13);
- AKA vs B+R:
 - populacja ogólna – HR=0,08 (95% CI: 0,05; 0,13);
- AKA vs FCR:
 - populacja ogólna – HR=0,17 (95% CI: 0,10; 0,30).
- ogólnej odpowiedzi na leczenie:
 - AKA vs CHB+R:
 - populacja ogólna – HR=2,75 (95% CI: 1,39; 5,47);

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla stosowanie AKA w zakresie:

- przeżycia całkowitego względem: AKA vs B+R; AKA vs FCR;

- ogólnej odpowiedzi na leczenie: AKA vs B+R; AKA vs FCR.

≥II linia – AKA vs IBR

Zgodnie z wynikami badania ELEVATE-RR stosowanie AKA vs IBR nie wykazano różnic w zakresie:

- przeżycia całkowitego;
- przeżycia wolnego od progresji.

≥II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla stosowanie AKA vs WEN+R w zakresie:

- Przeżycia całkowitego;
- Przeżycia wolnego od progresji;
- Ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

I linia – AKA vs OBI+CHB

W grupie AKA odnotowano 12 zgonów (7% pacjentów), a w grupie OBI+CHB 15 zgonów (9% pacjentów). Najczęstszą przyczyną zgonu w obu grupach były zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 3,4% chorych z grupy AKA i 6,5% pacjentów z grupy OBI+CHB.

W grupie AKA wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie OBI+CHB ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych:

- ogółem – RR=1,45 (95% CI: 1,02; 2,08), a NNH=11 (95% CI: 6; 142);
- ≥3. stopniu nasilenia – RR=1,52 (95% CI: 1,04; 2,22), a NNH=10 (95% CI: 6; 90).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie większe niż w grupie OBI+CHB ryzyko wystąpienia zaobserwowano w przypadku: krwawienia, zakażenia, bólu głowy, biegunki, urazów, bólu stawów, kaszlu, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i wysypki.

Jednocześnie w grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie OBI+CHB ryzyko wystąpienia działań niepożądanych:

- Ogółem – RR=0,96 (95% CI: 0,93; 1,00), a NNT=27 (95% CI: 14; 397);
- ≥ 3 . stopniu nasilenia – RR=0,71 (95% CI: 0,60; 0,85), a NNT=5 (95% CI: 4; 10).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie niższe niż w grupie OBI+CHB ryzyko wystąpienia zaobserwowano w przypadku: zespołu rozpadu guza, neutropenii, reakcji związanych z wlewem, gorączki i małopłytkowości.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

I linia – AKA vs pozostałe komparatory (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie CHB+R (OR=2,29 (95%CI: 1,24; 4,25)) i istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia (OR=0,26 (95%CI: 0,13; 0,51)). Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania nie umożliwiły przeprowadzenia porównania AKA z B+R i z FCR.

\geq II linia – AKA vs IBR

W grupie AKA odnotowano 62 zgony (23% pacjentów), a w grupie IBR 73 zgony (28% pacjentów). Najczęstszą przyczyną zgonu w obu grupach były zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 10,5% chorych z grupy AKA i 12,5% pacjentów z grupy IBR.

W grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – RR=0,69 (95% CI: 0,47; 1,00), a NNT=16 (95% CI: 8; 924).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia: migotania/trzepotania przedsionków, krwotoków, choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc, biegunki, bólu stawów, nadciśnienia tętniczego, urazów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczu mięśni i zaburzeń trawienia.

Natomiast w grupie AKA wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia bólu głowy i kaszlu.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi ($>30\%$ pacjentów) w obu grupach były biegunka i ból głowy.

\geq II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neutropenii o nasileniu 3-4. stopnia w grupie AKA niż w grupie WEN+R. Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między AKA i WEN+R.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- Ze względu na dostępność danych analiza skuteczności i bezpieczeństwa w I linii leczenia została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana. [redacted]

[redacted] Nie odnaleziono badań pozwalających bezpośrednio porównać akalabrutynib z pozostałymi komparatorami stosowanymi w I linii leczenia systemowego: R+B, FCR oraz CHB+R, a także z WEN+R w odpornej/nawrotowej CLL. Z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej NMA, które to podejście z założenia charakteryzuje się niższą wiarygodnością;

- Zarówno w badaniu ELEVATE-TN jak i ELEVATE-RR, zdecydowana większość badanej populacji (92,2% w AKA i 94,4% w OBI+CHB oraz 92,2% w AKA i 91,7% w IBR) stanowili pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ECOG 0-1, a więc stosunkowo dobrym, który skutkować może lepszym rokowaniem. Natomiast do programu kwalifikowani są pacjenci ze stanem sprawności ECOG 0-2;

Badanie ELEVATE-RR [redacted]

- W badaniu ELEVATE-TN pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS oceniane przez niezależną komisję dla porównania grup AKA+OBI vs OBI+CHB, które nie stanowiło przedmiotu oceny niniejszego postępowania;
- Najczęściej stosowanymi schematami wcześniejszej terapii w badaniu ELEVATE-RR były leki alkilujące (do których należą m.in. bendamustyna, chlorambucyl i cyklofosfamid; odpowiednio 90,3% w grupie AKA i 90,6% w grupie IBR), przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab i obinutuzumab; odpowiednio 84,7% i 86,4%), analogi puryn (fludarabina i kladrybina; odpowiednio 64,2% i 59,6%) i steroidy (odpowiednio 23,1% oraz 23,4%). Schematy te pokrywają się ze schematami rekomendowanymi i refundowanymi obecnie w Polsce. Warto jednak zwrócić uwagę, że od 1 listopada 2021 roku w pierwszej linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*) finansowany ze środków publicznych jest również schemat wenetoklaks (inhibitor białka antyapoptotycznego BCL-2) + obinutuzumab. U pacjentów w badaniu ELEVATE-RR nie stosowano inhibitorów BCL-2 przed AKA, [redacted]
- Nie odnaleziono badań porównujących jakość życia pacjentów leczonych AKA w porównaniu do komparatorów innych niż OBI+CHB. Jednocześnie dane dla porównania AKA vs OBI+CHB pochodzą jedynie z abstraktu konferencyjnego i nie umożliwiają pokazania różnicy w skuteczności za pomocą parametru MD, przez co możliwość wnioskowania na ich podstawie jest ograniczona;

- Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania nie umożliwiły przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa dla porównania AKA z B+R i z FCR;
- Porównanie pośrednie zostało wykonane za pomocą metaanalizy sieciowej, która nie umożliwia pełnej weryfikacji wyników ze względu na brak dostępu do wykorzystanych kodów.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)” w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia. Analizę ekonomiczną w ramach pierwszej linii leczenia we wnioskowanym PL przeprowadzono techniką użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 letni), natomiast w drugiej linii leczenia - techniką minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (AKA i komparatorów),
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty administracji i podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,
- koszt opieki terminalnej.

CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy oszacowany ICUR wynosił:

- AKA vs CHB+OBI:
 - [REDACTED] PLN/QALY bez RSS;
 - [REDACTED] PLN/QALY z RSS;
- AKA vs CHB+R:
 - [REDACTED] PLN/QALY bez RSS;
 - [REDACTED] PLN/QALY z RSS;
- AKA vs B+R:
 - [REDACTED] PLN/QALY bez RSS;
 - [REDACTED] PLN/QALY z RSS;
- AKA vs FCR:
 - [REDACTED] PLN/QALY bez RSS;
 - [REDACTED] PLN/QALY z RSS.

Mając na względzie powyższe wartości ICUR, cena progowa wynosi:

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

Zgodnie z jednokierunkową analizą wrażliwości żaden z testowanych scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania - [REDACTED]

Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej ([REDACTED]) wystąpiła przy uwzględnieniu:

- zmiany źródła danych pierwotnych dla ekstrapolacji czasu przeżycia po progresji (PPS) na badanie ELEVATE-TN ([REDACTED] względem analizy podstawowej);
- górnego zakresu przedziału ufności wartości użyteczności (do progresji i po progresji) z analizy podstawowej ([REDACTED]);
- dolnego zakres przedziału ufności wartości użyteczności (do progresji i po progresji) z analizy podstawowej ([REDACTED]);

[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, że akalabrutynib jest terapią kosztowo opłacalną przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności równego 166 758 zł/QALY [REDACTED]

CMA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w założonym 1-rocznym horyzoncie czasowym, stosowanie akalabrutynibu jest [REDACTED] w wariacie uwzględniającym zaproponowany RSS natomiast [REDACTED] w wariacie bez RSS.

Zgodnie z jednokierunkową analizą wrażliwości [REDAKTOWANE]

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości CMA wnioskodawca przedstawił porównanie wnioskowanej interwencji do kosztów terapii skojarzonej wenetoklaksu z rytuksymabem wśród pacjentów z przewlekłą, oporną lub nawrotową białaczką limfocytową. Porównanie przeprowadzono (inaczej niż w przypadku porównania z IBR) w horyzoncie pełnej pacjento-terapii tj. założono długość leczenia w przypadku AKA 38,3 mies. (mediana czasu ekspozycji na leczenie w badaniu ELEVATE-RR), a dla WEN+R 24,9 mies. (maks. czas leczenia w ramach PL B.103).

Wyniki porównania przeprowadzonego przez wnioskodawcę wskazują, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszt pojedynczej pacjento-terapii akalabrutynibem jest [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych analiz mają wpływ następujące aspekty:

- [REDAKTOWANE] przeprowadzono analizę łączną obu ramion zawierających akalabrutynib w badaniu ELEVATE-TN (ramienia monoterapii oraz terapii skojarzonej z obinutuzumabem). Wyniki ramienia AKA+OBI były zdecydowanie korzystniejsze niż w przypadku monoterapii AKA, co powoduje zawyżenie wyników skuteczności wnioskowanej interwencji. Dodatkowo wnioskodawca zaznaczył, że w związku z „niedojrzałością wyników” dotyczącą niektórych punktów końcowych z badania ELEVATE-TN do walidacji modelowanych krzywych wykorzystano wyniki z dłuższego okresu obserwacji (46,9 mies.). Jednakże modelowanie krzywych na podstawie wyników z krótszego okresu obserwacji (28,3 mies.) nie zawsze odpowiadało wynikom z dłuższego okresu ([REDAKTOWANE]).
- ze względu na brak dostępu do wszystkich danych wykorzystanych do przeprowadzenia metaanalizy w ramach porównania pośredniego, nie można było zweryfikować przyjętych w ramach modelu danych dotyczących efektów zdrowotnych ([REDAKTOWANE])
- W założeniach analizy nie wyjaśniono przyjęcia w scenariuszu podstawowym maksymalnych czasów leczenia terapiami w ramach kolejnej linii leczenia po progresji choroby. Zwłaszcza przyjęcie aż 220 cykli jako czasu leczenia ibrutynibem w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas leczenia OBI+CHB jest wątpliwe i powoduje zawyżenie kosztów leczenia w ramieniu komparatora. Testowane w ramach analizy wrażliwości skrócenie długości terapii IBR (do 35,5 cykli) doprowadziło do [REDAKTOWANE] w przypadku pozostałych porównań.
- Wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji modelowano poprzez bezpośredni dostęp autorów modelu globalnego do danych z poziomu pacjenta badania ELEVATE-TN, co powoduje trudność weryfikacji poprawności tych założeń.
- Dla części modelowanych danych (prawdopodobieństwo przejścia pacjentów od stanu „przed progresją” do stanu „zgon pacjenta”) krzywa przeżycia w modelu pokrywa się z krzywą

przeżycia w populacji ogólnej ze względu na niską śmiertelność uzyskaną z prognozy modelem parametrycznym.

- Przy uwzględnianiu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach analizy CUA nie wzięto pod uwagę częstszego niż w przypadku komparatorów występowania migotania przedsionków wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia podano w oparciu o preferencje społeczne populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, przy użyciu zestawów wartości opracowanych dla agencji NICE.

Obliczenia własne Agencji

W związku z opublikowaniem nowych danych NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. (komunikat DGL z 28.10.2021 r.), analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne analizy CUA uwzględniając nowe dane kosztowe dla rytuksymabu i bendamustyny.

Wszystkie wartości ICUR (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS) dla porównania AKA z uwzględnionymi komparatorami wzrosły w porównaniu do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy.

Dodatkowo w związku z objęciem refundacją od 1 listopada 2021 roku terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić szacunkowe zestawienie rocznych kosztów stosowania akalabrutynibu oraz schematu WEN+OBI.

W ramach oszacowań przyjęto wg zapisów PL B.103 dawkowanie schematu WEN+OBI oraz maksymalny czas trwania leczenia tą terapią, który wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli wenetoklaks podawany jest wraz z obinutuzumabem, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) wenetoklaks podawany jest w monoterapii.

Koszty wenetoklaksu i obinutuzumabu przyjęto na podstawie cen przetargowych uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy.

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS roczny koszt wnioskowanej terapii jest [] niż szacunkowy koszt terapii WEN+OBI [], natomiast w wariancie bez RSS koszt terapii akalabrutynibem jest [] rocznie. Należy wziąć pod uwagę, że powyższe zestawienie obejmuje jedynie koszty poszczególnych leków, pomijając inne koszty (podania, diagnostyki, zdarzeń niepożądanych, itp.) oraz efekty zdrowotne obu terapii. Należy też zwrócić uwagę, że schemat WEN+OBI wg zapisów PL B.103 stosowany jest jedynie w I linii leczenia CLL.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości AKA vs CHB+OBI w ramach I linii leczenia CLL, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem wśród pacjentów z oporną/nawrotową CLL zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Calquence, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ibrutynibu, wynosi [redacted]. Dla porównania ze schematem WEN+R cena progowa wyniosła [redacted].

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji Calquence (akalabrutynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (AKA, schematy: FCR, BR, OBI+CHB, CHB+R oraz IBR, WEN+R);
- koszty podania leków;
- koszt diagnostyki i monitorowania, w tym koszty diagnostyki migotania przedsionków (koszt pojedynczej hospitalizacji diagnostycznej uwzględniono wyłącznie dla akalabrutynibu i ibrutynibu w opornej/nawrotowej PBL, zgodnie z wynikami badania ELEVATE-RR).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika [redacted]:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań wpływają następujące aspekty:

- prognozowanie struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym oparte zostało na opinii dwóch ekspertów klinicznych, co może wiązać się z niepewnością.
- Wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu HDMP + rytuksymab, argumentując to brakiem wskazania tego schematu przez ankietowanych dwóch ekspertów klinicznych oraz aktualne wytyczne europejskie m.in. ESMO. Jednak schemat ten jest refundowany oraz rekomendowany przez polskie wytyczne kliniczne PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOk 2020 jako jedna z opcji I linii terapii dla pacjentów z PBL, [REDAKTOWANE] w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Warto wskazać ponadto, iż od 11.2021 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.10.2021 r. refundacją objęty został schemat WEN+OBI w I linii leczenia PBL co może wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku. Schemat ten nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w oszacowaniach, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

- Podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej z oporną/nawrotową PBL [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne uwzględniające aktualne dane przedstawione w Komunikacie DGL z dnia 28 października 2021 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. zgodnie, z którym dokonano aktualizacji (wariant z RSS) ceny za 1 mg substancji czynnych: rytuksymab i bendamustyna. Koszt tych substancji za 1 mg wyniósł w sierpniu 2021 r. odpowiednio 3,31 zł i 2,18 zł, co wiąże się z obniżeniem kosztów odpowiednio o 0,51 zł i 0,09 zł w porównaniu z wartościami (3,82 i 2,268 zł) przyjętymi w analizie wnioskodawcy.

Uwzględnienie kosztów rytuksymabu i bendamustyny na podstawie Komunikatu DGL z dnia 28.10.2021 r. skutkuje [REDAKTOWANE]

).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHIT PALG-CLL) 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020.

Terapia akalabrutynibem rekomendowana jest przez wytyczne PTHIT PALG-CLL 2021, NCCN 2021, NICE 2021 oraz ESMO 2020 w ramach I linii leczenia PBL, [REDAKTOWANE]. W wytycznych NCCN 2021 rekomendowana jest zarówno monoterapia AKA, jak również stosowanie w skojarzeniu z obinutuzumabem. W ramach leczenia PBL nawrotowej/opornej wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie AKA zarówno u pacjentów z mutacją TP53 / delecją 17p, jak i bez.

Wytyczne polskie PTOK 2020 nie odnoszą się do zastosowania akalabrutynibu, należy jednak zaznaczyć, że zostały wydane przed zatwierdzeniem leku przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. European Medicines Agency).

Najczęściej zalecanymi przez odnalezione wytyczne schematami leczenia pacjentów z PBL, o najwyższej sile zaleceń są:

- w ramach I linii leczenia:
 - u pacjentów z mutacją TP53 / delecją 17p: akalabrutynib ± obinutuzumab, ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: schematy FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab, chlorambucyl ± obinutuzumab, alemtuzumab + metylprednizolon/± rytuksymab, RCD;
 - u pacjentów bez mutacji TP53 / delecji 17p i niezmutowanym genem IGHV: ibrutynib, akalabrutynib, alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: immunochemioterapię: FCR/CCR, BR (jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących) oraz obinutuzumab + chlorambucyl (jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi).
- kolejne linie leczenia: akalabrutynib, ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab, wenetoklaks ± rytuksymab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą m.in. FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 7 agencji:

- NICE 2021 – Akalabrutynib jest zalecany w monoterapii jako opcja leczenia osób dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczoną, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Haute Autorite de Sante (HAS) 2021:
 - Komitet HAS rekomenduje akalabrutynibu w:
 - 1 linii leczenia PBL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii:
[REDACTED]
[REDACTED]
 - ≥ 2 linii leczenia w monoterapii, jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji TP53.
 - Komitet HAS nie rekomenduje akalabrutynibu w:
 - 1 linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii [REDACTED]
[REDACTED]
 - 2 linii leczenia w monoterapii, [REDACTED]
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2021) – rekomenduje akalabrutynib w:
 - monoterapii w leczeniu chorych na PBL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia, [REDACTED]
[REDACTED] monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, [REDACTED]
[REDACTED] monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z PBL wcześniej nieleczonych [REDACTED]
[REDACTED]
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):
 - Rekomendacja z 2021 – Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) rekomenduje finansowanie akalabrutynibu w monoterapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczonych, [REDACTED]
[REDACTED] pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu, co poprawiłoby prawdopodobieństwo, że jest to leczenie opłacalne;
 - Rekomendacja z 2020 – Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) rekomenduje akalabrutynib w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z aktywną, oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej, wcześniej stosujących ≥ 1 linię leczenia pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii. Leczenie akalabrutynibem należy kontynuować do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- IQWiG 2021a – Niemiecki Komitet IQWiG nie rekomenduje akalabrutynibu:
 - w leczeniu chorych na PBL wcześniej nieleczonych:
[redacted]
 - w leczeniu chorych na PBL wcześniej leczonych:
[redacted]
- NCPE 2021 – Komitet NCPE nie rekomenduje akalabrutynibu we wskazaniach:
 - w monoterapii w leczeniu chorych na PBL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia;
[redacted]
 - w monoterapii w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych [redacted]
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC):
 - Rekomendacja 2020a – Komitet rekomenduje akalabrutynib w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL, niekwalifikujących się do kolejnego leczenia z zastosowaniem analogów purynowych;
 - Rekomendacja 2020b – Komitet nie rekomenduje akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do terapii analogami purynowymi lub, [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1428.2021.15.APR) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”
2. Raport nr OT.4231.45.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”. Analiza weryfikacyjna