



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Calquence (akalabrutynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
(ICD-10 C91.1)”
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.37.2023

Data ukończenia: 17.10.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AF	migotanie przedsionków
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKA	Akalabrutynib
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
B	Bendamustyna
BCL2	białka antyapoptotyczne
bd	brak danych
BCR	receptor limfocytu B
BTK	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCR	kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
CD	cena detaliczna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
GER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30 (GHS)	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową (ang. Quality of Life of Cancer Patients Global Health Status)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBR	ibrutynib
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NO	nie osiągnięto
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PALG-CLL	Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
p.o.	podanie doustne
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R	Rytuksymab
R/R CLL	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	terapia standardowa (ang. standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
VEN	Wenetoklaks
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	14
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – AKA vs IBR	27
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – AKA vs VEN + R	29
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AKA vs IBR	31
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AKA vs VEN+R	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	35
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	35

5. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	39
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2. Wyniki analizy progowej	39
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	41
5.3.3. Ocena walidacji.....	41
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	41
6. Ocena analizy wpływu na budżet	42
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	46
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	47
8. Uwagi do zapisów programu lekowego	48
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	49
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	52
11. Kluczowe informacje i wnioski	53
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	56
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	57
14. Źródła	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 18.08.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.935.2023.16.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116

Wnioskowane wskazanie:

- „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto: 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 18.08.2023 r., znak PLR.4500.935.2023.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 18.08.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116

w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7 września 2023 r., znak OT.423.1.37.2023.2.DR. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 28.09.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.01, Aestimo s.c., Kraków, 30.06.2023 r.

Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza kliniczna, wersja 1.01, Aestimo s.c., Kraków, 30.06.2023 r.

Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza ekonomiczna, wersja 1.01, Aestimo s.c., Kraków, 09.05.2023 r.

Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza wpływu na budżet płatnika, wersja 1.01, Aestimo s.c., Kraków, 30.06.2023 r.

Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.01, Aestimo s.c., Kraków, 30.06.2023r.

Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.37.2023.2.DR z dnia 7 września 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Calquence, tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116
Kod ATC	L01EL02 (Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej)
Substancja czynna	Akalabrutynib
Kryteria kwalifikacji	<p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej; 4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL)); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II i kolejnych liniach leczenia</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>1.4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
Kryteria wyłączone	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Jonhsona) – w przypadku terapii wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;

	<p>5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii wenetoklaksem w monoterapii lub wenetoklaksem w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia (...).
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyty B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) 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.

Źródło: ChPL Calquence, projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia MZ

Niniejszy wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Calquence o pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych w 2. i kolejnych liniach, którzy nie spełniają następujących kryteriów:

- nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub
- przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20), lub
- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Oznacza to zrównanie kryteriów włączenia do programu lekowego w tej podgrupie chorych z kryteriami włączenia dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 listopada 2020 (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Calquence, EMA 2023

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL) to indolentna choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Etiologia choroby pozostaje nieznana. PBL to najczęstsza postać białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata, może występować rodzinie.

Głównym kryterium rozpoznania PBL jest obecność co najmniej 5 G/l klonalnych limfocytów B w krwi obwodowej, potwierdzonych badaniem immunofenotypu (potwierdzenie klonalności łańcuchów lekkich: κ lub λ). W rozmazie krwi obwodowej widoczna jest obecność małych dojrzałych limfocytów z niewielką obwódką cytoplazmy i gęstym jądrem bez widocznych jąder.

Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg choroby można przewidywać na podstawie stopnia zaawansowania choroby wg klasyfikacji Raia lub klasyfikacji Bineta. Obie klasyfikacje opierają się na wynikach morfologii krwi i badania fizykalnego.

Stopień zaawansowania PBL jest nadal istotnym czynnikiem prognostycznym, ale wraz z wprowadzeniem coraz skuteczniejszych terapii jego rola maleje. Żaden z systemów klasyfikacji nie pozwala zidentyfikować pacjentów z niekorzystnym rokowaniem we wczesnym stadium białaczki. Wśród parametrów o istotnym znaczeniu prognostycznym wymienia się obecność mutacji del17p/TP53 oraz IGVH. Obecność mutacji del17p/TP53 jest związana z najgorszym rokowaniem u pacjentów leczonych immunochemioterapią, co skutkuje przeżyciem całkowitym wynoszącym 2-5 lat. Częstość występowania mutacji del17p/TP53 wzrasta wraz z progresją choroby, więc oznaczanie mutacji powinno odbywać się przed każdą wprowadzoną linią leczenia.

Źródło: PTHIT i PALG-CLL 2021, Interna Szczeklika 2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, u których w bazie SWIAD zareportowano ostrą białaczkę szpikową (C91.1 w klasyfikacji ICD-10) jako rozpoznanie główne lub współistniejące. Liczbę tę stanowią sumy unikalnych numerów PESEL pacjentów, dla których zareportowano rozpoznanie C91.1 w poszczególnych latach, dlatego nie należy sumować liczb z kolejnych lat (ten sam numer pesel może występować w kolejnych latach).

Ogółem, liczba chorych z rozpoznaniem C91.1 na przestrzeni lat stale wzrasta. W 2014 r. liczba chorych wynosiła ok. 16 tys., w roku 2018 ok. 20 tys., a w 2022 ok. 21 tys.

Z każdym kolejnym rokiem wzrasta również całkowita liczba chorych leczonych w ramach chemioterapii lub programu lekowego:

- ogółem liczba chorych leczonych chemioterapią w 2014 r. wyniosła ok 3,4 tys. i liczba ta utrzymywała się na porównywalnym poziomie do 2018 r., a od 2019 r. widoczny jest niewielki spadek liczby chorych otrzymujących chemioterapię. W 2022 r. ogółem u ok. 2,7 tys. pacjentów z rozpoznaniem C91.1 zastosowano chemioterapię;
- ogółem liczba chorych leczonych w ramach programu lekowego ibrutynibem, wenetoklaksem lub obinutuzumabem (terapię stosowane niezależnie od obecności delecji 17p i mutacji w genie TP53) stale rośnie. W 2022 r. leki te stosowało 2,3 tys. chorych z rozpoznaniem C91.1.

Tabela 5. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10 C91.1 (główny lub współwystępujący)

Liczebność pacjentów (unikalne numer PESEL), U których sprawozdano kod ICD-10: C91.1 (główny lub współwystępujący)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Ogółem	15 742	16 706	17 979	18 900	19 807	20 793	20 025	20 483	20 989
U których sprawozdano świadczenie w ramach chemioterapii* ogółem	3 386	3 346	3 530	3 439	3 439	3 303	3 017	2 932	2 696
U których sprawozdano lek stosowany w ramach PL: Ibrutynibum** – p.o. 1 mg lub/i Venetoclaxum - p.o. 1 mg*** lub/i Obinutuzumabum - inj. 1 mg^	nie dotyczy	nie dotyczy	4	144	519	888	1 216	1 645	2 289

* Produkty kontraktowe o kodach:

03.0000.087.02 PROGRAM LECZENIA W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ

03.0000.111.02 CHEMIOTERAPIA W WARUNKACH AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0000.113.02 CHEMIOTERAPIA - HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0000.112.02 CHEMIOTERAPIA W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0000.115.02 CHEMIOTERAPIA

03.0001.087.02 SUBSTANCJE CZYNNNE W PT W RAMACH ŚWIADCZENIA CHEMIOTERAPII NIESTANDARDOWEJ

03.0001.111.01 SUBSTANCJE CZYNNNE Z 1T - CHEMIOTERAPIA W WAR. AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0001.111.02 SUBSTANCJE CZYNNNE W CHEMIOTERAPII W WAR. AMBULATORYJNYCH Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0001.113.01 SUBSTANCJE CZYNNNE Z 1T - CHEMIOTERAPIA - HOSPITALIZACJA Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0001.112.02 SUBSTANCJE CZYNNNE W CHEMIOTERAPII W TRYBIE JEDNODNIOWYM Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0001.113.02 SUBSTANCJE CZYNNNE W CHEMIOTERAPII - HOSPITALIZACJI Z ZAKRESEM SKOJARZONYM

03.0001.115.02 SUBSTANCJE CZYNNNE W CHEMIOTERAPII

** substancja czynna sprawozdana w ramach produktu kontraktowego o kodzie:

03.0001.392.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - IBRUTYNIB W LECZENIU CHORYCH NA PRZEWL. BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ

*** substancja czynna sprawozdana w ramach produktu kontraktowego o kodzie:

03.0001.403.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ

WENETOKLAKSEM LUB WENETOKLAKSEM W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM

^ substancja czynna sprawozdana w ramach produktu kontraktowego o kodzie:

03.0001.379.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ OBINUTUZUMABEM

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi na przestrzeni lat.

Ogółem (niezależnie od linii leczenia i obecności mutacji), spośród substancji czynnych dostępnych w katalogu chemioterapii najczęściej stosowano rytuksymab (ok. 1800 pacjentów w 2022 r.), cyklofosfamid (ok. 600 pacjentów w 2022 r.) oraz bendamustynę (ok. 500 pacjentów w 2022 r.). Spośród substancji czynnych dostępnych w programie lekowym najczęściej stosowano wenetoklaks, który otrzymało ok. 1400 osób w 2022 r., ibrutynib otrzymało ok. 770 osób w 2022 r., zaś obinutuzumab otrzymało ok. 560 osób w 2022 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C91.1, u których sprawozdano zastosowanie poszczególnych substancji czynnych

Liczebność pacjentów (unikalne numer PESEL), U których sprawozdano kod ICD-10: C91.1 (główny lub współwystępujący)	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Substancje w ramach katalogu chemioterapii									
Rituximabum	2051	2265	2580	2500	2515	2341	2169	2106	1798
Cyclophosphamidum	2056	1833	1760	1566	1550	1274	1043	921	579
Bendamustinum hydrochloridum	741	836	1094	1083	1032	950	839	790	473
Chlorambucilum	254	332	378	424	467	547	516	481	269
Vincristini sulfas	899	748	674	578	561	436	389	385	235
Fludarabini phosphas	1049	864	852	723	692	462	310	266	161
Substancje stosowane w ramach programu lekowego									
Ibrutynibum** – p.o. 1 mg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	253	492	571	710	767
Venetoclaxum - p.o. 1 mg***	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	71	320	645	1387
Obinutuzumabum - inj. 1 mg^	nie dotyczy	nie dotyczy	4	144	268	356	350	357	561

** substancja czynna sprawozdana w ramach produktu kontraktowego o kodzie: 03.0001.392.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - IBRUTYNIB W LECZENIU CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ

*** substancja czynna sprawozdana w ramach produktu kontraktowego o kodzie: 03.0001.403.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ WENETOKLAKSEM LUB WENETOKLAKSEM W SKOJARZENIU Z RYTUKSYMABEM

^ substancja czynna sprawozdana w ramach produktu kontraktowego o kodzie: 03.0001.379.02 LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM - LECZENIE PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI LIMFOCYTOWEJ OBINUTUZUMABEM

W tabeli poniżej przedstawiono liczebność pacjentów stosujących poszczególne terapie wymienione w proponowanym programie lekowym. Należy zwrócić uwagę na ograniczenie bazy danych NFZ (można zidentyfikować pacjenta, któremu podano leki w skojarzeniu w tym samym dniu, ale możliwość bardziej szczegółowego dopasowania schematu dawkowania poszczególnych substancji czynnych jest ograniczona). Nie ma danych dla akalabrutynibu z uwagi na brak refundacji do roku 2023.

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Nie otrzymano żadnej odpowiedzi od ankietowanych ekspertów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 12.09.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w II i kolejnych liniach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://www.pthit.pl/>;
- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL): <https://palg.pl/>;
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
- Polska Unia Onkologii (PUO): <http://www.puo.pl/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
- British Society for Haematology (BSH): <https://b-s-h.org.uk/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: "chronic lymphocytic leukaemia", "chronic lymphocytic leukemia", "european", "international", "world", "guideline", "management", "recommendation", "consensus", "przewlekła białaczka limfocytowa", "europejskie", "międzynarodowe", "wytyczne", "zalecenia", "rekomendacje" i "konsensus". Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2020-2023, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych dotyczących leczenia II i kolejnych linii przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2022 oraz europejskie ESMO 2020.

W przypadku choroby odpornej lub nawrotowej dobór leczenia zależy od wielu czynników takich jak czas od zakończenia poprzedniej terapii, rodzaj wcześniej stosowanej terapii, ogólny stan pacjenta czy obecność del17p/mutacji TP53.

W polskich wytycznych PTHiT PALG-CLL 2021, PTOK 2020 oraz europejskich wytycznych ESMO 2021 w kolejnych liniach u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53 można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24–36 miesięcy.

W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia. W wytycznych wymieniono przy tym poniższe terapie: inhibitory BTK (ibrutinib, akalabrutynib), inhibitory BCR, wenetoklaks, a także leczenie skojarzone rytuksymabem i wenetoklaksem, idelalizybem, bendamustyną lub HDMP. Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53 wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia lub w przypadku braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR.

Dodatkowo, należy wskazać, że w wytycznych ESMO wnioskowana substancja czynna (akalabrutynib) została wymieniona wśród terapii zalecanych zarówno w przypadku wczesnego jak i późnego nawrotu choroby (poniżej lub powyżej 36 miesięcy).

W przypadku najaktualniejszych wytycznych pochodzących z 2023 r. (NCCN 2023) wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL bez delecji 17p/mutacji TP53 wskazano akalabrutynib, zanubrutynib oraz wenetoklaks z rytuksymabem. Wszystkie wymienione wyżej otrzymały najwyższy poziom rekomendacji – 1).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHIT PALG-CLL 2021 (Polska) <u>Źródło</u> finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacje terapeutyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej:</u> Leczenie choroby nawrotowej/opornej: W leczeniu w II i kolejnych liniach leczenia decyzja terapeutyczna zależy od czasu trwania remisji, rodzaju wcześniejszego leczenia, obecności del17p/mutacji TP53, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących, preferencji chorego oraz dostępności leków. Zgodnie z zaleceniami międzynarodowych towarzystw naukowych optymalną metodą leczenia pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie CLL są nowe terapie celowane, czyli inhibitory BCR i BCL2. Terapia z pierwszej linii może zostać powtórzona, jeśli w ciągu 3 lat po leczeniu nie obserwowano nawrotu. W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab (przez 24 miesiące), • inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib jako leczenie ciągłe), • alternatywą jest zastosowanie skojarzenia idelalizy + rytuksymab (leczenie ciągłe). <p>Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53 wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia. <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska) <u>Źródło</u> finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej:</u> Choroba oporna i nawrotowa Wybór schematu leczenia zależy od obecności del17p/mutacji TP53 oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Istotne znaczenie — podobnie jak przy leczeniu pierwszej linii — mają również stan wydolności fizycznej i choroby współistniejące. U chorych bez delekcji 17p/mutacji TP53 można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24–36 miesięcy (IIB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR/CCR (ew. w zmniejszonych dawkach), • BR, • inhibitory BCR, • HDMP + rytuksymab, • badania kliniczne. <p>Gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie wynosi <24–36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR, • schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR), • HDMP + rytuksymab, • wenetoklaks (chorzy bez del17p/mutTP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inh bitorem BCR), • badania kliniczne, • allo-HSCT zalecana w przypadku braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR (IVB). <p><i>Poziom dowodów naukowych</i> 1 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, 2 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), 3 - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. 4 - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C - wskazania określone indywidualnie</p>
<p>NCCN wersja 3.2023 (Stany Zjednoczone) <u>Źródło</u> finansowania: brak informacji</p>	<p><u>Proponowane schematy leczenia u chorych bez potwierdzonej delekcji 17p lub mutacji w TP53 w ramach II i kolejnych linii:</u> Leczenie chorych bez obecnej delekcji 17p/mutacji TP53 zależy od stanu ogólnego chorego (możliwość zastosowania analogów purynowych) oraz wieku. Wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL bez delekcji 17p/mutacji TP53 wskazano akalabrutynib [kategoria 1], zanubrutynib [kategoria 1]* oraz wenetoklaks + rytuksymab [kategoria 1]. Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib [kategoria 1]**, • wenetoklaks.

	<p>Przydatne w określonych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ponowne leczenie wenetoklaksem + obinutuzumabem (w przypadku nawrotu po okresie remisji, jeśli wcześniej stosowano go jako terapię pierwszego rzutu), pirtobrutynib (oporność lub nietolerancja na wcześniejszą terapię kowalencyjną BTKi). <p>Wszystkie rekomendacje NCCN stanowią zalecenia kategorii 2A o ile nie wskazano inaczej.</p> <p>*Nie wykazano skuteczności akalabrutynibu ani zanubrutynibu w leczeniu CLL odpornej na ibrutynib z mutacjami BTK C481S. Pacjenci z nietolerancją ibrutynibu byli skutecznie leczeni akalabrutynibem lub zanubrutynibem bez nawrotu objawów.</p> <p>**Konsensus panelu ekspertów dotyczący umieszczenia ibrutynibu w „innych zalecanych schematach” opiera się na profilu toksyczności tego leku. Przed rozpoczęciem leczenia ibrutynibem należy przeprowadzić podstawową ocenę czynności serca. U pacjentów bez nietolerancji podawanie ibrutynibu można kontynuować do czasu progresji choroby.</p> <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></p> <p>Podobnie jak w przypadku terapii pierwszego rzutu, leczenie w przypadku nawrotu choroby należy rozpoczynać wyłącznie u pacjentów z objawami, a nie dopiero w momencie ponownego pojawienia się choroby. Wielu pacjentów z nawrotową, ale bezobjawową CLL można obserwować bez leczenia przez długi okres czasu. Nawet zaprzestanie ciągłego leczenia BCRi (ibrutynibem lub innym BTKi lub idelalizybem) lub wenetoklaksem (na przykład ze względu na skutki uboczne) niekoniecznie wymaga natychmiastowego leczenia alternatywnego, szczególnie jeśli CLL jest w remisji. W przypadku szybkiej progresji leczenia celowanymi lekami zaleca się natychmiastową zmianę terapii.</p> <p>W przypadku nawrotu objawowego w ciągu 3 lat po leczeniu o ustalonym czasie trwania lub braku odpowiedzi na terapię, należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od rodzaju terapii pierwszego rzutu (CIT lub terapie nowe):</p> <p><u>Wczesny nawrót (<36 miesięcy):</u> ibrutynib lub akalabrutynib [I, A], wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowaniu wcześniej ibrutynibie, preferowana terapia) [I, A], wenetoklaks (po zastosowaniu wcześniej chemioimmunoterapii i BCRi) [III, B], idelalizyby + rytuksymab [II, B].</p> <p><u>Późny nawrót (>36 miesięcy):</u> powtórzenie terapii pierwszej linii [II, B] lub zmiana na ibrutynib lub akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowaniu wcześniej ibrutynibie, preferowana terapia), idelalizyby + rytuksymab, chemioimmunoterapia (nie zaleca się powtarzania FCR).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</i></p> <p><i>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>

Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, PTHiTPALG-CLL - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, BR – bendamustyna, rytuksymab CCR – kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, HDMP – wysokie dawki metylprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone), CIT – chemioimmunoterapia CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation), BCRi - inhibitor receptora komórek B (ang. B-cell receptor inhibitor), BCL2 - białka antyapoptotyczne (ang. B-cell lymphoma 2), BTKi – inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase inhibitors);

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Ocenianym wskazaniem jest leczenie pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (II i kolejne licznie leczenia) w przypadku braku delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Aktualnie w tym wskazaniu refundowane są rytuksymab, wenetoklaks oraz ibrytunib. Akalabrutynib jest natomiast refundowany wyłącznie u pacjentów po lub niekwalifikujących się do leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Tabela 8. Refundowane produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Katalog chemioterapii						
Rituximabum	MabThera, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	2199,64	2309,62	1087,51
	MabThera, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824	5500,55	5775,58	2718,77
	Riximyo, konc. do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035,72	1087,51	1087,51
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	2589,30	2718,77	2718,77
	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	476,28	500,09	500,09
	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	2381,40	2500,47	2500,47
Program lekowy B.79						
Acalabrutin bum	Calquence, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05000456061698	24840,00	26082,00	26082,00
Ibrutinibum	Imbruvica, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	05413868117011	10908,00	11453,40	8164,80
	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	23328,00	24494,40	24494,40
	Imbruvica, tabl. powl., 280 mg	30 szt.	05413868117028	21816,00	22906,80	16329,60
	Imbruvica, tabl. powl., 420 mg	30 szt.	05413868117035	32724,00	34360,20	24494,40
Venetoclaxum	Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	08054083013688	258,26	271,17	271,17
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	08054083013916	20660,83	21693,87	21693,87
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	08054083013701	2582,60	2711,73	2711,73
	Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	08054083013695	1291,30	1355,87	1355,87
	Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	08054083013718	645,66	677,94	677,93

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>ibrutynib oraz skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab</p>	<p>W chwili obecnej, zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1.)” (akalubrytynib w monoterapii w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany:</p> <p>pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) oraz chorym bez delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) pod warunkiem spełniania jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub • przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (tj. niespełnienie odpowiednich kryteriów kwalifikacji do terapii wenetoklaksem z przeciwciałem anti-CD20) lub • toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20. <p>Z kolei w programie B.79 ibrutynib w monoterapii oraz wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w II i kolejnych liniach leczenia jest udostępniany pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).</p> <p>Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym proponowane jest zastosowanie akalabrutynibu z przewlekłą białaczką limfocytową ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Oznacza to zniesienie dodatkowych kryteriów zawartych w programie dotyczących chorych bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 (wymóg nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazań medycznych do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczności niepozwalającej na kontynuację leczenia).</p> <p>W chwili obecnej w ramach programu lekowego refundacją dla pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (bez wspomnianych ograniczeń) objęte są wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem i ibrutynib w monoterapii. Należy więc uznać, że właściwym komparatorem dla akalabrutynibu we wnioskowanej populacji są ibrutynib w monoterapii oraz skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab. W każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji.</p>	<p>wybór prawidłowy, komentarz pod tabelą</p>

Komentarz Analityków:

Analitycy w ramach wezwań wnioskodawcy do uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych zwrócili uwagę, że interwencją opcjonalną, którą dodatkowo można było uwzględnić jest bendamustyna. Wnioskodawca w ramach uzupełnień przytoczył najnowsze wytyczne kliniczne, wg których schematy oparte na bendamustynie nie stanowią obecnie preferowanej opcji leczenia. Agencja przyjmuje stanowisko wnioskodawcy.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Kryteria ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. stan sprawności według WHO/ECOG 0 - 2 rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) <p>Kryteria szczegółowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy na oporną lub nawrotową CLL (stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia) bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 <p>dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów (tj. bez wykluczania delecji 17 p lub mutacji TP53), dopuszczano badania nie precyzujące szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych (czyli definiujących populację nie spełniającą obecne kryteriów włączających - nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks (...))</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.	Populacja wybrana prawidłowo.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL 	Inne niż wymienione.	Interwencja wybrana prawidłowo.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> ibrutin b (IBR) wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R) <p>w przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami uwzględniano analizy pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (opublikowane pełnotekstowo dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz dodatkowo oceniano możliwość stworzenia klasycznego porównania pośredniego</p>	Niezgodny z założonym.	Wybór prawidłowy.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycia bez zdarzenia (EFS), czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia; bezpieczeństwo 	Niezgodne z założonymi.	Punkty końcowe wybrane prawidłowo.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC - opublikowane pełnotekstowo, dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę 	Niezgodne z założonymi.	Prawidłowe założenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE,
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Jako datę wyszukiwania podano 22.06.2023 r. Ponadto, wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązał kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonał przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) oraz przeszukał abstrakty z doniesień konferencyjnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem strategii wyszukiwania wnioskodawcy. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 26 września 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa AKA w porównaniu z IBR: ELEVATE-RR (Byrd 2021);
- 6 publikacji umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera AKA vs VEN+R – 2 dla badania ASCEND (Ghia 2020 i Ghia 2022), w którym oceniano AKA vs IC (IDEL+R/B+R) i 4 dla próby MURANO (Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2018 i Seymour 2022), w której stosowano VEN+R vs B+R.

Dodatkowo przedstawiono 2 dokumenty opisujące analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (z ang. matching-adjusted indirect comparisons) dla porównań AKA vs IBR lub VEN+R, jednej dostarczona przez Podmiot odpowiedzialny (MAIC AstraZeneca 2020), druga to część wniosku refundacyjnego w ramach oceny przez Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, dostępnej w domenie publicznej (MAIC PBAC 2020).

Wnioskodawca włączył także 6 doniesień konferencyjnych zidentyfikowanych w ramach przeszukiwania abstraktów z konferencji naukowych: 4 do badania ASCEND (Ghia 2019, Ghia 2020a, Ghia 2020b i Jurczak 2021) oraz 2 do próby ELEVATE-RR (Hillmen 2021 i Hillmen 2021a).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ELEVATE-RR Źródło finansowania: Acerta Pharma</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 124 w 15 krajach (9 w PL)</p> <p>Randomizacja: centralna przy pomocy interaktywnego systemu internetowego</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Typ hipotezy: non-inferiority</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKA p.o. 100 mg, 2 × dzień <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR p.o. 420 mg, 1 × dzień <p>Mediana czasu obserwacji: 40,9 (zakres: 0,0-59,1) miesiąca</p> <p>Liczba pacjentów ITT: AKA: 268 IBR: 265</p>	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) według ogólnie przyjętych kryteriów (...) • Obecność ≥ 1 z następujących czynników prognostycznych wysokiego ryzyka: Obecność 17p del potwierdzona przez laboratorium centralne, obecność 11q del potwierdzona przez laboratorium centralne, otrzymanie ≥ 1 wcześniejszej terapii CLL • Wiek ≥ 18 lat • Stan sprawności wg ECOG od 0 do 2 • Aktywna choroba spełniająca ≥ 1 z kryteriów iwWCLL 2008 dot. rozpoczęcia leczenia • Dowody postępującej niewydolności szp ku kostnego w postaci rozwoju lub pogorszenia niedokrwistości (hemoglobina < 10 g/dl) lub trombocytopenii (płytki $< 100\ 000/\mu\text{l}$) • Duży przerost śledziony (≥ 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujący lub objawowy • Postępujące lub objawowe, duże powiększenie węzłów chłonnych (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze) • Postępująca limfocytoza ze zwiększeniem $> 50\%$ w okresie 2 miesięcy, lub czas podwojenia liczby limfocytów < 6 miesięcy (mógł być wyznaczony w modelu regresji liniowej), przy wykluczeniu innych niż CLL przyczyn limfocytozy • Niedokrwistość lub małopłytkowość wynikające z czynników autoimmunologicznych, ze słabą odpowiedzią na standardowe leczenie • Objawy zgodne z obrazem klinicznym CLL, udokumentowane w karcie pacjenta, potwierdzone dodatkowymi, obiektywnymi pomiarami, zdefiniowane jako obecność ≥ 1 z następujących objawów: Niezamierzona utrata masy ciała $\geq 10\%$ w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skryning do badania • Istotne zmęczenie (tzn. wynik oceny ECOG 2 lub gorzej, niezdolność do wykonywania pracy lub codziennych czynności) • Gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ w ciągu ≥ 2 tygodni przed skryningiem, przy braku dowodów infekcji • Nocne poty w ciągu > 1 miesiąca przed 	<p>Główne punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC. <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia; • Częstość występowania zakażeń wymagających leczenia ≥ 3 stopnia nasilenia; • Częstość występowania transformacji Richtera; • Przeżycie całkowite (OS); • PFS w ocenie badaczy; • Przeżycie bez zdarzenia (EFS); • Ocena odpowiedzi na leczenie (w ocenie IRC i badaczy); • Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej; • Ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		skryningiem, bez dowodów infekcji <ul style="list-style-type: none"> • Spełnienie określonych warunków dot. parametrów laboratoryjnych (...) • Możliwość zastosowania przewidzianego leczenia, wykonania niezbędnych badań laboratoryjnych oraz oceny radiologicznej • Mężczyźni i kobiety, zdolni do posiadania potomstwa powinni powstrzymać się od stosunków seksualnych, lub stosować uznane metody antykoncepcji (...) • Wyrażenie zgody na przestrzeganie ustalonych terminów wizyt (...) Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • AKL s. 320 	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania ELEVATE-RR zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań w skali Jadad dla poszczególnych punktów końcowych. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów, ocenę obniżono ze względu na brak zaślepienia.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 12. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu ELEVATE-RR według narzędzia RoB2

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS ocena niezależnej komisji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź na leczenie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ze względu na brak zaślepienia, w zakresie bezpieczeństwa, ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako średnie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- W próbie ELEVATE-RR nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiona komisja centralna IRC; ponadto wpływ na przerwanie leczenia został zminimalizowany, gdyż obie stosowane interwencje należały do tej samej grupy leków, a cross-over nie był dozwolony; w dodatku autorzy badania zaznaczyli, że ocena toksyczności, takiej jak migotanie przedsionków i nadciśnienia, powinno być niezależne od błędu systematycznego;
- Dla badania ELEVATE-RR nie odnaleziono informacji na temat oceny jakości życia wśród włączonych pacjentów zarówno w publikacji głównej, jak i doniesieniach konferencyjnych.
- Przeprowadzone porównanie pośrednie umożliwiło w większości zestawienie wyników dla AKA i VEN+R z badań ASCEND i MURANO w ich populacjach ogólnych, a tylko w analizie PFS w ocenie badaczy i OS dostępne były dane dla docelowej populacji chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji TP53; nie mniej jednak odsetki chorych bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji w genie TP53

stanowiły odpowiednio w badaniu ASCEND 83% i 76%, a w próbie MURANO 86% i 74% włączonych chorych, a odsetek chorych bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53 w próbie ASCEND wynosił 72%, a w badaniu MURANO 88%, można więc uznać, że rezultaty dla populacji ogólnej badań są w dużym stopniu reprezentatywne również dla poszukiwanej w niniejszym raporcie podgrupy;

- W badaniu ASCEND grupę kontrolną stanowiła terapia z wyboru lekarza (IC), na którą składało się leczenie B+R (36/155 chorych, 23%) oraz IDEL+R (119/155, 77%), a wyniki w podgrupie B+R przedstawiono jedynie dla oceny PFS i analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania, podczas gdy w pozostałych analizach w porównaniu pośrednim konieczne było wykorzystanie wyników z całej grupy IC, ale założenie to wydaje się uzasadnione, biorąc pod uwagę podobne wyniki PFS prezentowane w publikacjach do tego badania w podziale na otrzymane leczenie kontrolne;
- Ani w badaniu ASCEND, ani w próbie MURANO zarówno w publikacjach pełnotekstowych, jak i doniesieniach konferencyjnych nie odnaleziono informacji na temat oceny jakości życia wśród włączonych chorych;
- Populacja badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych (≥ 1 linii leczenia), przy czym w próbie ASCEND około 11% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie takich pacjentów nie było w badaniu MURANO; w dodatku w próbie MURANO uwzględniano tylko pacjentów z ECOG 0-1 (stopień 2 miał tylko 1 chorych w grupie VEN+R i 2 pacjentów w grupie B+R), a w badaniu ASCEND również z ECOG 2, których było około 13%; wskazuje to, że w badaniu ASCEND brali udział chorzy bardziej przeleczeni i z większym stopniem niepełnosprawności, co może prowadzić do tego, że uzyskane wyniki porównanie pośredniego są konserwatywne dla AKA;
- W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiena komisja centralna IRC;
- W obu próbach włączonych do porównania pośredniego dopuszczono przechodzenie pacjentów na leczenie przypisane w wyniku randomizacji do innej grupy badania, tj. cross-over; takie podejście nie ma wpływu na wyniki analizy PFS, gdyż zmiana leczenia w obu badaniach była dokonywana po wystąpieniu progresji choroby, jednak może zakłócać wyniki długoterminowej analizy OS, gdyż dopuszczenie możliwości przejścia chorych z grupy kontrolnej do grupy nowszej, skuteczniejszej terapii, może prowadzić częściowo do niwelowania różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Kluczowym ograniczeniem jest fakt, że w badaniu RCT ELEVATE-RR populacja jest szersza niż populacja wnioskowana (tj. bez wykluczenia delekcji 17 p lub mutacji TP53). W badaniu nie uwzględniano także wymogu nawrotu/progresji choroby po lub braku odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks (...).

Dodatkowo zdecydowaną większość badanej populacji (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.

Wniosek dotyczy Calquence w postaci tabletek powlekanych, natomiast w protokole badania NCT02477696 wskazano, że uczestnicy otrzymywali lek w formie kapsułek.

Według ChPL Calquence tabletki i kapsułki są biorównoważne, jednakże postać farmaceutyczna wpływa na wchłanianie leku w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (tabletki zawierają maleinian akalabrutynibu, będący solą akalabrutynibu, która wykazuje większą rozpuszczalność przy wyższym pH niż zasada akalabrutynibu będąca substancją czynną zawartą w kapsułkach). Z tego powodu akalabrutynib w postaci tabletek może być podawany jednocześnie z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami receptora H₂, lekami zobojętniającymi sok żołądkowy), w przeciwieństwie do akalabrutynibu w postaci kapsułek.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- W wyniku wyszukiwania systematycznego pierwotnych badań klinicznych zidentyfikowano tylko jedną próbę z randomizacją oceniającą bezpośrednio akalabrutynib z jednym z dwóch wybranych komparatorów, tj. ibrutinibem w monoterapii, w populacji dorosłych chorych z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, otrzymujących wcześniej ≥ 1 terapię na CLL, z potwierdzoną obecnością delecji 17p lub 11q: ELEVATE-RR. Odnaleziono w niej dane dla oceny PFS w docelowych dla niniejszego raportu podgrupach, czyli pacjentów bez delecji 17p i chorych bez mutacji w genie TP53; a pacjenci ci stanowili odpowiednio 55,0% i 60,0%, natomiast odsetek chorych bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 wyniósł 49,2%. Należy jednak pamiętać, że warunkiem włączenia do próby była w takiej sytuacji obecność delecji 11q, zatem podgrupa badania bez delecji 17p/mutacji TP53 nie obejmowała łącznej populacji w jakiej będzie mógł być stosowany akalabrutynib, stąd zdecydowano się dodatkowo na uwzględnienie wyników odnalezionej analizy pośredniej skorygowanej charakterystykami wyjściowymi MAIC (z ang. matching-adjusted indirect comparisons) (MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020). Podjęto także próbę wykonania klasycznego porównania pośredniego, ale nie odnaleziono badań umożliwiających takie postępowanie;
- Nie odnaleziono żadnego badania, które prezentowałoby wyniki porównania head-to-head akalabrutynibu z wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem, co spowodowało konieczność wykorzystania wyników odnalezionej analizy pośredniej skorygowanej charakterystykami wyjściowymi MAIC (z ang. matching-adjusted indirect comparisons) (MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020) oraz dodatkowo wykonano klasyczne porównanie pośrednie metodą Buchera;
- Odnalezione skorygowane analizy pośrednie MAIC (MAIC AstraZeneca 2020 i MAIC PBAC 2020) prezentowały dane jedynie dla populacji ogólnej, nie wyróżniając podgrupy bez delecji 17p i bez mutacji w genie TP53, biorąc jednak pod uwagę przeprowadzone w nich wiarygodne zestawienie populacji prób klinicznych, a także szeroką ocenę heterogeniczności, potwierdziły one wyniki badania ELEVATER-RR oraz klasycznego porównania pośredniego metodą Buchera; zaznaczyć przy tym trzeba, że autorzy MAIC wskazali, że jej ograniczeniami mogą być np.: różne definicje niektórych punktów końcowych, różny czas trwania terapii oraz fakt, że populacje uwzględnione w badaniach włączonych do analizy mogą nie być reprezentatywne dla szerszej populacji chorych na oporną/nawrotową CLL w świecie rzeczywistym;
- Klasyczne porównanie pośrednie metodą Buchera, które wykonano jako ocenę dodatkową, z natury odznacza się ograniczoną wiarygodnością i wymaga ostrożnej interpretacji wyników;
- Nie udało się odnaleźć badań celowanych (w zakresie kryteriów włączenia) dokładnie na populację, dla której nastąpi rozszerzenie zapisów refundacyjnych, tj. bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, jednocześnie nie spełniającą obecnych kryteriów refundacyjnych, tj. nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 lub przeciwwskazania medyczne do zastosowania takiego schematu lub jego toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia, należy jednak podkreślić, że we włączonych badaniach dla akalabrutynibu oraz do porównania pośredniego w kryteriach wykluczenia zawarto wcześniejsze zastosowanie inhibitorów Bcl-2, co potwierdzają także charakterystyki wyjściowe populacji dotyczące wcześniejszego leczenia, zatem można jednoznacznie stwierdzić, że pacjenci poddani ocenie nie stosowali wcześniej wenetoklaksu (ani ogólnie inhibitorów Bcl-2) i jest to populacja w pełni zgodna populacją docelową (u której doszło do progresji/nawrotu choroby po lub braku odpowiedzi na innym leczeniu, lub schemat z wenetoklaksem nie mógł być zastosowany).

Komentarz analityków Agencji

Podsumowując, najważniejsze ograniczenie stanowi brak badań head-to-head dla porównania z drugim wybranym komparatorem, tj. wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R). Przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – AKA vs IBR

Porównanie bezpośrednie - badanie ELEVATE-RR

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej monoterapii akalabrutynibem (AKA) z ibrutynibem (IBR) u wcześniej leczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, z obecnością delecji 17p lub 11q, w oparciu o randomizowane badanie ELEVATE-RR.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Charakterystyka populacji

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 66 lat w grupie AKA i 65 w grupie IBR. Mężczyźni stanowili 69% w grupie badanej i 73,2% w grupie kontrolnej. U ok. 88% pacjentów liczba poprzednich terapii wyniosła od 1 do 3.

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w badaniu *ELEVATE-RR* planowano wykonać po wystąpieniu około 250 zdarzeń progresji.

Wyniki PFS przedstawiono dla populacji ogólnej badania oraz dla podgrup będących docelową populacją dla analizy, a więc chorych bez delecji 17p lub bez mutacji *TP53*.

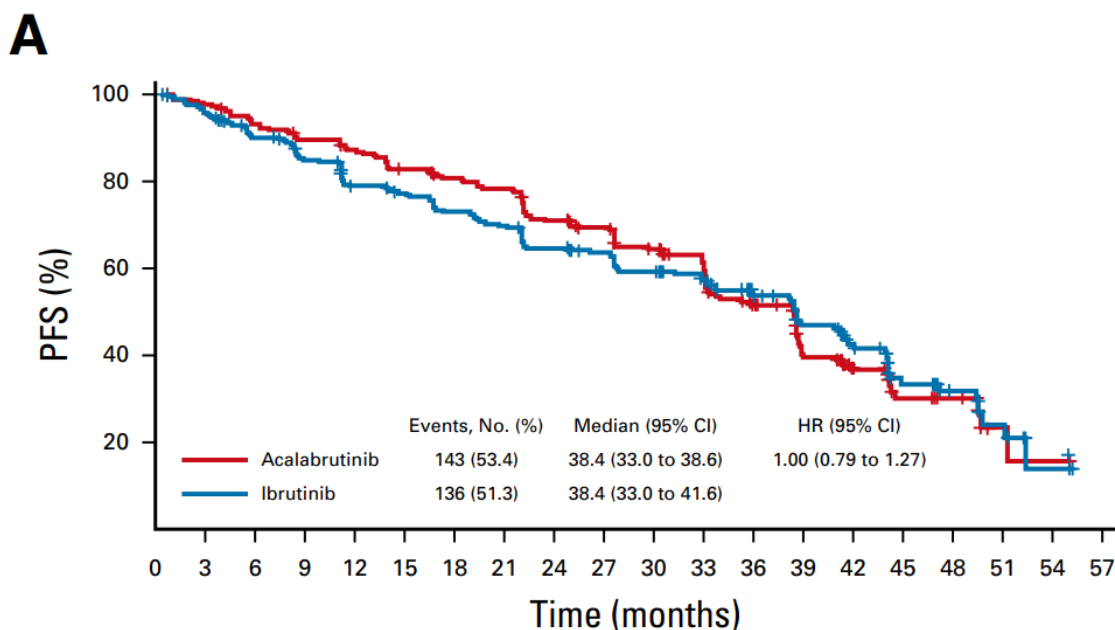
Zgodnie z wynikami dla mediany okresu obserwacji 40,9 miesiąca w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej, w grupie leczonej AKA mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 38,6), w grupie IBR także 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 41,6). Wykazano non-inferiority w zakresie opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu dla AKA w odniesieniu IBR, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27). Podobnie wyniki odnotowano w analizie badaczy, HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16), choć mediany PFS były dłuższe, 46,9 miesiąca w grupie AKA i 44,1 miesiąca w grupie IBR.

Dla podgrupy chorych bez delecji 17p HR wyniósł 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41), a dla podgrupy chorych bez mutacji *TP53* HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55). W przypadku tych podgrup wyniki także spełniały kryterium non-inferiority.

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), AKA vs IBR; badanie ELEVATE-RR

Punkt końcowy / populacja	AKA		IBR		HR (95% CI); p
	n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Ocena niezależnej komisji					
PFS Populacja ogólna	143 /268 (53,4%)	38,4 (95% CI: 33,0; 38,6)	136 /265 (51,3%)	38,4 (95% CI: 33,0; 41,6)	1,00 (95% CI: 0,79; 1,27)
PFS Brak delecji 17p	67/144 (46,5%*)	bd.	64/144 (44,4%*)	bd.	1,00 (95% CI: 0,71; 1,41)
PFS Brak mutacji TP53	79/167 (47,3%*)	bd.	63/153 (41,2%*)	bd.	1,11 (95% CI: 0,80; 1,55)
Ocena badaczy					
PFS Populacja ogólna	114/268 (42,5%)	46,9 (42,4; no.)	114/265 (43,0%)	44,1 (41,5; no.)	0,90 (0,69; 1,16)

* oszacowania wnioskodawcy; bd – brak danych



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) w ocenie niezależnej komisji

Drugorzędowe punkty końcowe

W żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15) i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

Mediana przeżycia bez zdarzenia (EFS) w obu grupach była podobna, w ocenie badaczy wyniosła w grupie AKA 44,0 miesiąca, w grupie IBR 39,2 miesiąca, HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,66; 1,06). W analizie niezależnej komisji EFS wynosiło odpowiednio 33,2 vs 33,0 miesiąca.

Mediana czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT, z ang. time to next treatment) w ocenie badaczy była zbliżona między analizowanymi terapiami, 47,1 miesiąca w grupie AKA i 51,7 miesiąca w grupie IBR. W publikacji podano także, że w 36 miesiącu 72,2% (95% CI: 66,2%; 77,4%) chorych z grupy AKA i 60,7% (95% CI: 54,3%; 66,4%) z grupy IBR nie rozpoczęło kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

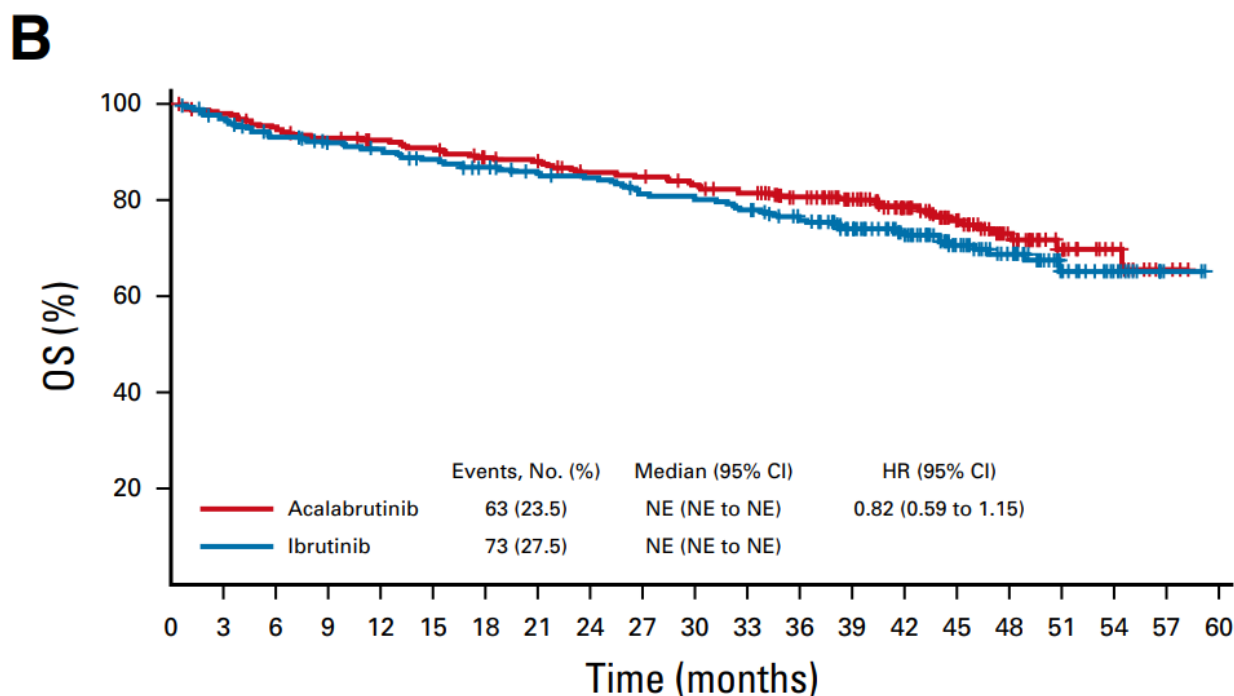
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby (OS, EFS, TTNT), AKA vs IBR; badanie ELEVATE-RR

Punkt końcowy / populacja	AKA		IBR		HR (95% CI)
	n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	
Przeżycie całkowite (OS)	63/268 (23,5%)	No	73/265 (27,5%)	no	0,82 (0,59; 1,15)
Przeżycie bez zdarzenia (EFS)	134/268 (50,0%)	44,0 (38,5; 49,1)	143/265 (54,0%)	39,2 (32,9; 44,1)	0,84 (0,66; 1,06) [^]
Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT)	108/268 (40,3%)	47,1 (44,9; no.)	115/265 (43,4%)	51,7 (41,1; no.)	bd.

no - nie osiągnięto

bd – brak danych

[^] dane z doniesienia konferencyjnego Hillmen 2021



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS (drugorzędowy punkt końcowy)

Dodatkowo, w ramach oceny niezależnej komisji ORR stwierdzono u 81,0% pacjentów z grupy akalabrutynibu w porównaniu do 77,0% chorych leczonych ibrytunibem.

Porównanie pośrednie - analiza MAIC

Badanie *ELEVATE-RR* nie spełniało do końca kryteriów docelowej populacji (wymagany brak delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53* występował u 49,2% pacjentów). W celu weryfikacji wniosków z badania *ELEVATE-RR* wnioskodawca zdecydował się na włączenie analiz MAIC prezentujących porównanie pośrednie dla AKA vs IBR w populacji ogólnej, na podstawie danych z badań *ASCEND* i *RESONATE*. Wnioskodawca odnalazł dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny i *MAIC PBAC 2020*.

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – AKA vs VEN + R

Porównanie pośrednie - metodą Buchera

Z powodu braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs VER+R wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji w genie *TP53* (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej badań na podstawie dwóch badań klinicznych: *ASCEND* (porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza [IC]: B+R lub IDEL+R) oraz próby *MURANO* (porównanie VEN+R z B+R). Były to duże, wieloośrodkowe próby kliniczne III fazy z randomizacją, prowadzone bez zaślepienia (odpowiednio 310 oraz 389 chorych poddanych randomizacji). W AKL w rozdziale 7. wnioskodawca przeprowadził szczegółową analizę heterogeniczności dla obu badań.

Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie oceny PFS w analizie badaczy i OS w populacji ogólnej badania oraz w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu *TP53*. Ocena PFS w ocenie IRC oraz ORR była możliwa jedynie dla ogólnej populacji analizowanych badań. Analizy przeprowadzono dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji, dostępnych w ramach poszczególnych ocenianych punktów końcowych.

Skuteczność kliniczna

Analiza danych dotyczących PFS w ocenie badaczy umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były istotne w żadnej z nich, uzyskano odpowiednio HR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,11) i HR = 1,765 (95% CI: 0,999; 3,118).

Analiza danych dla OS umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były znamienne w żadnej z nich, uzyskano odpowiednio HR = 1,73 (95% CI: 0,95; 3,13) i HR = 2,24 (95% CI: 0,95; 5,26).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki PFS i OS dla porównania pośredniego metodą Buchera, AKA vs VEN+R (ASCEND, MURANO)

Populacja	Porównanie	Okr. obserwacji [mediana]	AKA/VEN+R vs B+R HR (95% CI)	Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, HR (95% CI)
PFS w ocenie badaczy				
Ogólna	AKA vs B+R	ok. 4 lata	0,24 (0,16; 0,38)	1,26 (0,76; 2,11)
	VEN+R vs B+R	59,2 miesiące [zakres: 0-71,5]	0,19 (0,15; 0,26)	
Brak delecji 17p i/lub mutacji genu TP53	AKA vs B+R	ok. 4 lata	0,30 (0,20; 0,44)	1,765 (0,999; 3,118)
	VEN+R vs B+R	59,2 miesiące [zakres: 0-71,5]	0,17 (0,11; 0,25)	
OS w ocenie badaczy				
Ogólna	AKA vs B+R	ok. 4 lata	0,69 (0,46; 1,04)	1,73 (0,95; 3,13)
	VEN+R vs B+R	59,2 miesiące [zakres: 0-71,5]	0,40 (0,26; 0,62)	
Brak delecji 17p i/lub mutacji genu TP53	AKA vs B+R	ok. 4 lata	0,56 (0,33; 0,94)	2,24 (0,95; 5,26)
	VEN+R vs B+R	59,2 miesiące [zakres: 0-71,5]	0,25 (0,13; 0,50)	

W populacji ogólnej, w ocenie badaczy, odnotowano istotnie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania ORR, RB = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,83). Nie było możliwe przedstawienie wyników w ocenianej subpopulacji.

Tabela 16. Wyniki ORR dla porównania pośredniego metodą Buchera, AKA vs VEN+R (ASCEND, MURANO)

Populacja	Porównanie	Okr. obserwacji [mediana]	AKA/VEN+R vs B+R RB (95% CI)	Wynik porównania pośredniego AKA vs VEN+R, RB (95% CI)
ORR w ocenie badaczy				
Ogólna	AKA vs B+R	ok. 4 lata	0,98 (0,89; 1,09)*	0,71 (0,62; 0,83)*
	VEN+R vs B+R	59,2 miesiące [zakres: 0-71,5]	1,38 (1,24; 1,53)*	

* obliczenia wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki dla PFS i ORR w ocenie niezależnej komisji, dla populacji ogólnej i krótszego okresu obserwacji, niż w powyższych tabelach. Wyniki są zbieżne z wynikami z oceny badacza (brak IS dla PFS i OS, IS mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania ORR).

Porównanie pośrednie - analiza MAIC

W celu weryfikacji wniosków z porównania pośredniego na podstawie danych z badań *ASCEND* i *MURANO* wnioskodawca zdecydował się na włączenie analiz MAIC prezentujących porównanie pośrednie dla AKA vs VEN+R w populacji ogólnej, na podstawie danych z badań *ASCEND* i *MURANO*. Wnioskodawca odnalazł dwie takie analizy: *MAIC AstraZeneca 2020* – dostarczoną przez Podmiot Odpowiedzialny i *MAIC PBAC 2020*.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AKA vs IBR

Porównanie bezpośrednie - badanie ELEVATE-RR

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 wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia bólu głowy i kaszlu. Jednocześnie w grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, 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. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

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

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania AKA vs IBR (ELEVATE-RR; Byrd 2021)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	IBR		
Zgon	Nd.	62/266 (23,3)	73/263 (27,8)	0,84 (0,63; 1,13) p=0,242	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	bez względu na stopień nasilenia	39/266 (14,7)	56/263 (21,3)	0,69 (0,47; 1,00) p = 0,049	16 (8; 924)
SAEs	≥3 stopniu nasilenia	126 (47,4)	138 (52,5)	0,90 (0,76; 1,07) p = 0,241	-
	bez względu na stopień nasilenia	143 (53,8)	154 (58,6)	0,92 (0,79; 1,07) p = 0,267	-
AEs	≥3 stopniu nasilenia	183/266 (68,8)	197/263 (74,9)	0,92 (0,83; 1,02) p = 0,119	-
	bez względu na stopień nasilenia	260/266 (97,7)	256/263 (97,3)	1,00 (0,98; 1,03) p = 0,763	-
Migotanie/trzepotanie przedsionków	bez względu na stopień nasilenia	25/266 (9,4)	42/263 (16,0)	0,59 (0,37; 0,94) p = 0,025	16 (9; 109)
Zakażenia	≥ 3 stopnia	82/268 (30,8)	79/265 (30,0)	1,03 (0,79; 1,33) p = 0,763	-
Transformacja Richtera	Nd.	10/268 (3,8)	13/265 (4,9)	0,76 (0,34; 1,70) p = 0,506	-
Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane					
Krwotoki	bez względu na stopień nasilenia	101/266 (38,0)	135/263 (51,3)	0,74 (0,61; 0,90) p = 0,002	8 (5; 21)
Poważne krwotoki ¹		12/266 (4,5)	14/263 (5,3%)	0,85 (0,40; 1,80) p = 0,666	-
Cytopenie		108/266 (40,6)	113/263 (43,0)	0,94 (0,77; 1,16) p = 0,582	-
Hepatotoksyczność		15/266 (5,6)	22/263 (8,4)	0,67 (0,36; 1,27) p = 0,223	-
Zakażenia		208/266 (78,2)	214/263 (81,4)	0,96 (0,88; 1,05) p = 0,364	-
Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc		7/266 (2,6)	17/263 (6,5)	0,41 (0,17; 0,97) p = 0,041	27 (14; 343)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	IBR		
Kolejny główny nowotwór		50/266 (18,8)	36/263 (13,7)	1,37 (0,93; 2,03) p = 0,114	-
Kolejny główny nowotwór z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry		24/266 (9,0)	20/263 (7,6)	1,19 (0,67; 2,09) p = 0,555	-
Zespół rozpadu guza		1/266 (0,4)	1/263 (0,4)	0,99 (0,06; 15,72) p = 0,994	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Biegunka	bez względu na stopień nasilenia	92/266 (34,6)	121/263 (46,0)	0,75 (0,61; 0,93) p = 0,008	9 (6; 33)
Ból głowy		92/266 (34,6)	53/263 (20,2)	1,72 (1,28; 2,30) p < 0,001	7 (5; 15)
Kaszel		77/266 (28,9)	56/263 (21,3)	1,36 (1,01; 1,83) p = 0,044	14 (7; 341)
Zakażenia górnych dróg oddechowych		71/266 (26,7)	65/263 (24,7)	1,08 (0,81; 1,44) p = 0,603	-
Gorączka		62/266 (23,3)	50/263 (19,0)	1,23 (0,88; 1,71) p = 0,228	-
Niedokrwistość		58/266 (21,8)	49/263 (18,6)	1,17 (0,83; 1,64) p = 0,365	-
Neutropenia		56/266 (21,1)	65/263 (24,7)	0,85 (0,62; 1,17) p = 0,317	-
Zmęczenie		54/266 (20,3)	44/263 (16,7)	1,21 (0,85; 1,74) p = 0,292	-
Ból stawów		42/266 (15,8)	60/263 (22,8)	0,69 (0,49; 0,99) p = 0,043	15 (8; 311)
Nadciśnienie tętnicze		23/266 (8,6)	60/263 (22,8)	0,38 (0,24; 0,59) p < 0,001	8 (5; 13)
Nudności		47/266 (17,7)	49/263 (18,6)	0,95 (0,66; 1,36) p = 0,774	-
Zapalenie płuc (pneumonia)		47/266 (17,7)	43/263 (16,3)	1,08 (0,74; 1,58) p = 0,687	-
Trombocytopenia		40/266 (15,0)	35/263 (13,3)	1,13 (0,74; 1,72) p = 0,569	-
Duszność		37/266 (13,9)	23/263 (8,7)	1,59 (0,97; 2,60) p = 0,064	-
Zapalenie oskrzeli		34/266 (12,8)	23/263 (8,7)	1,46 (0,89; 2,41) p = 0,138	-
Zaparcia		31/266 (11,7)	37/263 (14,1)	0,83 (0,53; 1,29) p = 0,408	-
Urazy		31/266 (11,7)	48/263 (18,3)	0,64 (0,42; 0,97) p = 0,036	16 (8; 185)
Zapalenie nosa i gardła		29/266 (10,9)	27/263 (10,3)	1,06 (0,65; 1,74) p = 0,812	-
Zawroty głowy		28/266 (10,5)	26/263 (9,9)	1,06 (0,64; 1,77) p = 0,808	-
Wymioty		28/266 (10,5)	36/263 (13,7)	0,77 (0,48; 1,22) p = 0,267	-
Obrzęk obwodowy	26/266 (9,8)	38/263 (14,4)	0,68 (0,42; 1,08) p = 0,102	-	

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	IBR		
Wysypka		26/266 (9,8)	33/263 (12,5)	0,78 (0,48; 1,27) p = 0,313	-
Bóle mięśni		25/266 (9,4)	27/263 (10,3)	0,92 (0,55; 1,53) p = 0,738	-
Migotanie przedsionków		24/266 (9,0)	41/263 (15,6)	0,58 (0,36; 0,93) p = 0,024	16 (9; 101)
Zakażenia dróg moczowych		22/266 (8,3)	36/263 (13,7)	0,60 (0,37; 1,00) p = 0,049	19 (10; 944)
Bóle pleców		20/266 (7,5)	34/263 (12,9)	0,58 (0,34; 0,98) p = 0,043	19 (10; 381)
Krwotok z nosa		19/266 (7,1)	28/263 (10,6)	0,67 (0,38; 1,17) p = 0,160	-
Skurcze mięśni		16/266 (6,0)	35/263 (13,3)	0,45 (0,26; 0,80) p = 0,006	14 (9; 44)
Zaburzenia trawienia (dyspepsja)		10/266 (3,8)	32/263 (12,2)	0,31 (0,16; 0,62) p < 0,001	12 (8; 27)

Porównanie pośrednie - analiza MAIC

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AKA vs VEN+R

Porównanie pośrednie - metodą Buchera

Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych różnic między AKA, a VEN+R w ocenie ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenia płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej niedokrwistości, a także AEs ≥ 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza oraz większości analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i AEs prowadzących do zgonu.

Natomiast neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związane z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), RR = 0,51 (95% CI: 0,29; 0,90) i RR = 0,082 (95% CI: 0,010; 0,683).

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego dla populacji ogólnej – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik porównania pośredniego RR (95% CI)
SAEs		
SAEs ogółem	AKA vs VEN+R	1,64 (0,87; 3,08)
ciężkie zapalenie płuc		1,76 (0,20; 15,17)
gorączka o ciężkim przebiegu		0,61 (0,03; 11,39)
ciężka niedokrwistość		0,39 (0,02; 8,60)
AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia		
AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia ogółem	AKA vs VEN+R	1,15 (0,77; 1,70)
Neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia		0,41 (0,22; 0,76)
Zapalenie płuc ≥ 3 stopnia nasilenia		5,28 (0,62; 44,67)

Niedokrwistość ≥ 3 stopnia nasilenia		1,94 (0,54; 6,93)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia		2,23 (0,25; 20,06)
Reakcje związane z wlewem ≥ 3 stopnia nasilenia		0,200 (0,007; 5,859)
AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia		
Wtórny nowotwór złośliwy	AKA vs VEN+R	1,22 (0,27; 5,61)
Zespół rozpadu guza		0,24 (0,01; 8,38)
Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia		
Reakcje związane z wlewem	AKA vs VEN+R	0,082 (0,010; 0,683)
Neutropenia		0,51 (0,29; 0,90)

Porównanie pośrednie - analiza MAIC

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz rozważyć dodatkowe monitorowanie pacjenta w kierunku przedmiotowych objawów krwawienia, gdy jednoczesne stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym.
- U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wielogniskową leukoencefalopatię (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML).
- Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Calquence. Należy ustalić status wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) przed rozpoczęciem leczenia produktem Calquence. Jeżeli wynik badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B okaże się dodatni, przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z hepatologiem, a pacjenta należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami medycznymi dotyczącymi zapobiegania reaktywacji zapalenia wątroby typu B.
- Zgłaszano przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym przypadki zakończone zgonem, po zastosowaniu produktu leczniczego Calquence w kontekście wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnej. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, a leczenie produktem Calquence należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa i przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki PML, w tym badania MRI, najlepiej z podaniem kontrastu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i ponowną ocenę neurologiczną.
- Cytopenie o nasileniu 3. lub 4. stopnia występujące podczas leczenia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi.
- Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry.
- Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi. U pacjentów, u których podczas leczenia produktem Calquence wystąpi migotanie przedsionków należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów narażonych na wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-

zatorowej należy rozważyć ściśle kontrolowane leczenie lekami przeciwzakrzepowymi i opcje leczenia alternatywne do produktu Calquence.

- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków przeciwzakaznych przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

- Spośród 1040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (66,7%), ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (33,1%), nudności (21,7%), uczucie zmęczenia (21,3%), kaszel (21%) i wysypka (20,3%). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%).

Opis wybranych działań niepożądanych:

Zakończenie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Spośród 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 9,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 4,2% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z udziałem 1 040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, 41% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat i poniżej 75 lat, a 22% było w wieku 75 lat i starszych. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w bezpieczeństwie stosowania lub skuteczności między pacjentami w wieku ≥ 65 lat a pacjentami młodszymi.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Calquence przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dokumentów związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej interwencji.

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem¹ (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Jako ważne zidentyfikowane ryzyka wymieniono krwotok z lub bez związku z trombocytopenią, poważne zakażenia z lub bez związku z neutropenią, drugi nowotwór pierwotny, migotanie/trzepotanie przedsionków. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: zdarzenia naczyniowo-mózgowe, hepatotoksyczność. Brakujące informacje dotyczą długoterminowego bezpieczeństwa oraz stosowania leku u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności serca.

W ramach uzupełnienia w dokumencie wspomniano o gromadzeniu danych dot. wielośrodkowego, otwartego badania D8220C00008 (ASSURE) fazy 3b z jedną grupą, dotyczącego leku CALQUENCE (ACP-196) u pacjentów z CLL. Głównym celem tego badania jest zebranie dodatkowych informacji dotyczących leczenia

¹RMP Calquence (acalabrutinib): https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/calquence-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (ostatnia aktualizacja: 6 marzec 2023 r.) [dostęp: 18.09.2023 r.]

akalabrutynibem chorych z umiarkowanymi do ciężkimi zaburzeniami czynności serca. Pacjenci będą uważnie monitorowani pod kątem działań niepożądanych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz będą poddawani rutynowym badaniom, które obejmują EKG, echokardiogramy i/lub MRI serca.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono dokument zawierający najważniejsze informacje dotyczące przepisywania leku² (HPI, ang. Highlights of prescribing information) zawierający informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 30\%$ osób są: niedokrwistość, neutropenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, ból głowy, biegunka oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. Wśród ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku wskazano na:

- poważne i oportunistyczne zakażenia, które należy monitorować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz niezwłocznie leczyć;
- krwotok, w tym monitorowanie krwawień i stosowanie odpowiedniego leczenia;
- cytopenie, które należy kontrolować poprzez wykonywanie pełnej morfologii krwi;
- drugie nowotwory pierwotne, w tym występowanie raka skóry i innych guzów litych oraz zalecanie stosowania przez pacjentów ochrony przeciwsłonecznej;
- migotanie i trzepotanie przedsionków, w tym monitorowanie objawów arytmii.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase³, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Z danych na dzień 19.09.2023 r. wynika, że całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Calquence od czasu wprowadzenia leku na rynek to 4 238.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1 904 [24%], w tym najczęściej: zgon – 1 038, zmęczenie – 230, ból – 92), zaburzenia układu nerwowego (n = 691 [9%], w tym najczęściej: ból głowy – 398, zawroty głowy – 69, udar naczyniowo-mózgowy – 23), badania diagnostyczne (n = 608 [8%], w tym najczęściej: zwiększona liczba krwinek białych – 75, zmniejszona liczba płytek krwi – 64, zmniejszona liczba krwinek czerwonych – 54).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących lek Calquence odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 19. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	186
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	95
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	139
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	76
Zaburzenia żołądka i jelit	130
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	123
Badania diagnostyczne	143
Zaburzenia układu nerwowego	185
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	80
Zaburzenia psychiczne	31
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	105
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Zaburzenia naczyniowe	74
Zaburzenia serca	104

²HPI Calquence (acalabrutynib): https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/216387Orig2s000Correctedlbl.pdf (ostatnia aktualizacja: sierpień 2022 r.) [dostęp: 18.09.2023 r.]

³<http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 19.09.2023 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	21
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	44
Zaburzenia w obrębie oka	27
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	171
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	41
Kwestie związane z produktem	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	5
Zaburzenia ucha i błędnika	9
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Procedury medyczne i chirurgiczne	1
Uwarunkowania społeczne	4
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1

Z danych na dzień 19.09.2023 r⁴ wśród chorych stosujących Calquence (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 186; zaburzeniami układu nerwowego – 185; zaburzeniami krwi i układu chłonnego – 171.

FAERS

W bazie FDA⁵ (stan na 30.06.2023 r.) odnotowano łącznie 3 363 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 2 675 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 320 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po stosowaniu leku Calquence należały: zgon (36%), ból głowy (7%), zmęczenie (5%), biegunka (4%), postęp nowotworu złośliwego (3%).

⁴ Number of Individual Cases for a selected Reaction Group CALQUENCE (up to 18/09/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 19.09.2023 r.]

⁵ FAERS Calquence: <https://fis.fda.gov/sense/app/calquence/june/2023> [dostęp: 19.09.2023 r.]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena zasadności ekonomicznej stosowania akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence) w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”. Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie akalabrutynibu (AKA) ze stosowaniem ibrutynibu w monoterapii (IBR) oraz ze stosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (VEN + R). Perspektywa NFZ, dwuletni horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania oraz koszty hospitalizacji z powodu migotania przedsionków w ramach JGP E61.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	AKA	IBR	VEN + R
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	234 514	390 922
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AKA jest [redacted]

Stosowanie AKA jest natomiast [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu leku Calquence, przy której koszt stosowania akalabrutynibu jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatorów wynosi [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, w której przetestowano m.in. zmianę powierzchni ciała pacjentów, kosztów leków i ich podania czy alternatywną częstość występowania migotania przedsionków (łącznie 8 scenariuszy). [redacted]

[redacted] Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przedstawiono analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	2-letni horyzont czasowy
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, komparatory i struktura modelu prawidłowe. Mimo wykazanych różnic w zakresie bezpieczeństwa na korzyść AKA wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie analizy minimalizacji kosztów. Model uwzględnia jedynie różnice w częstości hospitalizacji z powodu migotania przedsionków i koszty z tym związane. Należy jednak zaznaczyć, że koszty związane z leczeniem migotania przedsionków stanowią znikomą część kosztów inkrementalnych.

Wnioskodawca zwraca uwagę na ograniczony czas trwania zdarzeń niepożądanych, dla których odnotowano różnice, co ma przekładać się na różnice raczej w koszcie leczenia, niż generowanego zysku klinicznego. W opinii wnioskodawcy różnica QALY związana ze zdarzeniami niepożądanymi byłaby niewielka i trudna do wiarygodnego modelowania. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że zgodnie z polskimi wytycznymi HTA preferowaną techniką analityczną jest analiza użyteczności/efektywności kosztów, natomiast analiza minimalizacji kosztów może być przeprowadzona w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności porównywanych technologii. Podejście wnioskodawcy można jednak uznać za konserwatywne (niedające nieuprawnionej przewagi ocenianej interwencji) i dopuszczalne uproszczenie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł dwie inne analizy ekonomiczne dotyczące oceny AKA we wnioskowanym wskazaniu – brazylijską analizę minimalizacji kosztów Marinato 2022 oraz brytyjską analizę użyteczności kosztów Vreman 2019. W analizie Vreman 2019 oszacowano przewagę AKA nad IBR na poziomie 3,44 QALY, jednak w oparciu o źródła niższej jakości. Wnioskodawca zwraca również uwagę, że w publikacji nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem statusu mutacji 17p / delecji w genie TP53. Wynika badania RCT ELEVATE-RR porównującego AKA i IBR opublikowano w 2021 r.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu kosztów substancji czynnych w bazie NFZ uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych akalabrutynibu w całej populacji pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53, niezależnie od wcześniejszego stosowania, nietolerancji lub przeciwwskazań do podania schematu terapii zawierającej wenetoklaks.

W kalkulacjach wpływu na budżet uwzględniono wyłącznie wydatki ponoszone w populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie programu (tj. bez uwzględnienia części populacji rCLL bez del17p /mutTP53, w której akalabrutynib jest już refundowany), gdyż wydatki w pozostałej części populacji nie byłyby różniące w porównywanych scenariuszach.

Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o alternatywne założenia dotyczące poziomu zastępowania technologii opcjonalnych przez Calquence. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji był raport dla ibrutynibu (AWA Imbruvica, nr OT.4531.2.2016).

Wykorzystano opublikowane dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) w latach 2012-2020, na ich podstawie wykonano prognozę na lata 2021-2025. Następnie oszacowano średni odsetek pacjentów leczonych w ≥ 1 . linii (jako średnia z lat 2012-2015) i wykorzystując oszacowany odsetek obliczono liczbę pacjentów leczonych w ≥ 1 . linii w latach 2023-2025.

Przyjęto, że rok 2024 będzie pierwszym rokiem refundacji, a rok 2025 drugim.

Kolejnym krokiem było oszacowanie liczby pacjentów leczonych w 2. linii – wykorzystano obliczoną wcześniej liczbę pacjentów leczonych w ≥ 1 . linii oraz odsetek pacjentów leczonych w 2. linii z publikacji Mato 2016. Uzyskane liczebności chorych pomnożono przez odsetek pacjentów bez del(17p) i/lub mTP53 pochodzący z badania MURANO.

Następnie oszacowano odsetek chorych bez nawrotu/oporności lub przeciwwskazań lub nietolerancji terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD-20 (na podstawie danych NFZ obliczono odsetek pacjentów leczonych wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD-20, a na podstawie doniesień literaturowych przyjęto odsetek pacjentów z nawrotem/ opornością choroby po terapii z wenetoklaksem, z przeciwwskazaniami, z nietolerancją leczenia).

Oszacowany w ten sposób odsetek pacjentów bez nawrotu/oporności lub przeciwwskazań lub nietolerancji terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z przeciwciałem anty CD-20 pomnożono przez obliczoną wcześniej liczbę pacjentów bez del(17p) i/lub mTP53 leczonych w 2. linii i uzyskano liczebność pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku ().

Liczbę pacjentów, u których stosowany będzie lek Calquence po objęciu refundacją nowego wskazania oszacowano na podstawie założenia wnioskodawcy o udziale w rynku akalabrutynibu (akalabrutynib przejmie

część udziałów rynkowych ibrutynibu i wenetoklaksu stosowanego z rytuksymabem): w scenariuszu prawdopodobnym [redacted] pacjentów w pierwszym i [redacted] pacjentów w drugim roku refundacji,

Udziały

Wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu istniejącym w ocenianej populacji stosowany jest ibrutynib w monoterapii lub wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Udziały w rynku przyjęto na podstawie dostępnych opublikowanych danych NFZ z okresu 01-10.2021 r. Przyjęto, że [redacted]

W scenariuszu nowym założono, że [redacted]

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (migotania przedsionków).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których będzie stosowany AKA w scenariuszu nowym	■ ■■■■■■■■■■	■ ■■■■■■■■■■

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Wariant	Perspektywa NFZ (■■■■■■■■■■)		Perspektywa NFZ (■■■■■■■■■■)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Prawdopodobny	38 956 886 zł	101 947 485 zł	38 956 886 zł	101 947 485 zł
Scenariusz nowy				
Minimalny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Prawdopodobny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Maksymalny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty akalabrutynibu				
Minimalny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Prawdopodobny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Maksymalny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Koszty inkrementalne				
Minimalny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Prawdopodobny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■
Maksymalny	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■	■■■■■■■■■■

Objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.79, spowoduje, że ■■■■■■■■■■ w stosunku do scenariusza istniejącego. ■■■■■■■■■■ Koszty refundacji akalabrutynibu wyniosą ■■■■■■■■■■ w pierwszym i ■■■■■■■■■■ w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim. Z uwagi na dynamicznie zmieniającą się strukturę rynku, nie ma pewności, że jest to wystarczający okres czasu do osiągnięcia równowagi rynkowej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założenia dotyczące potencjalnego przejęcia udziałów w rynku oparto o uśrednione opinie 2 ekspertów, którzy byli ankietowani na potrzeby poprzedniego wniosku refundacyjnego, ocenianego w 2021 r. Sytuacja rynkowa uległa zmianie (m.in. lek Calquence został objęty refundacją). Dane personalne ankietowanych ekspertów zostały przekazane w odpowiedzi na prośbę Agencji, jednak nie dopasowano odpowiedzi do eksperta i nie przedstawiono żadnych dokumentów stanowiących dowód na potwierdzenie przeprowadzonej ankiety.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ będących w posiadaniu Agencji nie można z całkowitą pewnością ocenić, czy poszczególne terapie były stosowane u pacjentów w pierwszej, czy w kolejnych liniach leczenia, oraz w jakiej podgrupie chorych (z mutacją, czy bez). Ponadto, sytuacja rynkowa ulega dynamicznym zmianom - liczba pacjentów stosujących wenetoklaks w 2022 była około dwukrotnie wyższa niż w 2021 roku, podczas gdy liczba pacjentów stosujących ibrutybib nieznacznie wzrosła. Założenia udziałów rynkowych obarczone są dużą niepewnością.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB i/lub uzupełnieniu analiz.

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę na niepewności dotyczące prognozowanej struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym.

Analitycy Agencji zgadzają się, że na podstawie dostępnych danych NFZ nie jest możliwe precyzyjne określenie udziałów rynkowych, z uwagi na brak raportowania w bazie SWIAD, w której linii leczenia oraz w jakiej populacji chorych stosowana była dana interwencja. Dodatkowo, udziały rynkowe poszczególnych substancji czynnych ulegają dynamicznym zmianom (duża zmiana dotyczyła m.in. liczny stosowanych opakowań wenetoklaksu w roku 2022 vs w roku 2021). Z ww. powodów określenie udziałów rynkowych zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym obarczone jest dużą niepewnością.

Ponadto, wątpliwość budzi prognoza dotycząca zastępowania poszczególnych technologii. Wnioskodawca wykorzystał uśrednione opinie dwóch ekspertów z 2021 roku, wyrażone na potrzeby procedowania poprzedniego procesu refundacyjnego dla leku Calquence [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że od tego czasu sytuacja rynkowa uległa znaczącym zmianom, a [redacted]

Istotnym ograniczeniem jest również fakt, iż AWB wnioskodawcy uwzględnia jedynie pacjentów leczonych w 2. linii, podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczy 2. i kolejnych linii leczenia. W odpowiedzi na prośbę Agencji o uwzględnienie w modelu pacjentów leczonych w 3. i dalszych liniach, wnioskodawca potwierdził, że byłoby to właściwe, jednakże motywował swoje założenie podejściem konserwatywnym, nie dającym przewagi wnioskowanej technologii [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 14 alternatywnych scenariuszy.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu kosztów substancji czynnych w bazie NFZ uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence [redacted] [redacted] W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na [redacted]

[redacted] W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić [redacted] rocznie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac nie otrzymano od ekspertów klinicznych opinii oraz uwag do projektu programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do zapisów programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Calquence (akalabrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <http://www.health.gov.au> ;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 14.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Calquence” oraz „acalabrutynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: NICE 2021, HAS 2021, SMC 2021, CADTH 2020, G-BA 2021, NCPE 2021, PBAC 2020 odnoszących się do populacji chorych z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową (w tym pacjentów otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia). Ponadto odnaleziono decyzję walijskiej Agencji AWMMSG 2020 dot. odstąpienia od oceny ze względu na ocenę NICE.

Wśród odnalezionych rekomendacji refundacyjnych 3 były pozytywne (NICE 2021, HAS 2021, PBAC 2020), 2 pozytywne warunkowo (SMC 2021, CADTH 2020) i 2 negatywne (G-BA 2021, NCPE 2021).

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2020 zwrócono uwagę na zbyt wysoką cenę leku oraz brak porównania ze wszystkimi możliwymi komparatorami. Również w negatywnej rekomendacji NCPE 2021 podkreślono zbyt wysoką cenę leku. Negatywna rekomendacja G-BA 2021 zawiera informację o braku dodatkowych korzyści klinicznych z zastosowania akalabrutynibu w porównaniu z przyjętymi komparatorami. W pozytywnej warunkowo rekomendacji SMC 2021 akalabrutynib jest zalecany jako dodatkowa opcja leczenia u pacjentów którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą terapię i u których chemioimmunoterapia jest nieodpowiednia.

W odnalezionych pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych wskazano na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii akalabrutynibem w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów (NICE 2021, NCPE 2021). Dodatkowo francuska agencja HAS uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu akalabrutynibu są znaczące w leczeniu pacjentów cierpiących na PBL, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie, podkreślając przy tym brak poprawy rzeczywistych korzyści w strategii terapeutycznej obejmującej ibrutinib.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2021 (Wlk. Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Akalabrutyn b jest zalecany w monoterapii jako opcja leczenia osób dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczoną, pod warunkiem potwierdzonej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • del 17p lub mutTP53 lub • pacjenci z brakiem del 17p lub mutTP53, niekwalifikujący się do chemioterapii FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub BR (bendamustyna + rytuksymab). <p>Akalabrutyn b jest zalecany również w monoterapii, u pacjentów dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej leczonych, jedynie wtedy kiedy firma dostarczy akalabrutyn b zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W populacji pacjentów z oporną/nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych co najmniej 1 linią</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	zazwyczaj stosowany jest wenetoklaks + rytuksymab lub brutynib. Wnioskodawca przeprowadził jedynie porównanie pośrednie acalabrutynibu z ibrutynibem, którego wyniki należy uznać za niepewne. W analizie ekonomicznej założono podobną skuteczność acalabrutynibu i ibrutynibu oraz wykazano wyższą efektywność kosztową acalabrutynibu.
AWMSG 2020 (Walia)	Informacja dostępna na stronie internetowej: Produkt leczniczy nieanalizowany przez AWMSG z uwagi na ocenę NICE (AWMSG 2020).
HAS 2021 (Francja)	<u>Rekomendacja pozytywna</u> CALQUENCE (acalabrutynib) jest dodatkową opcją u pacjentów z PBL, po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia. Komisja uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu CALQUENCE (acalabrutynib) w monoterapii są znaczące w leczeniu dorosłych pacjentów cierpiących na PBL, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie. Komisja dopuszcza refundację leku w dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Proponowana stawka zwrotu: 100% Komitet uważa, że CALQUENCE (acalabrutynib) nie zapewnia poprawy rzeczywistych korzyści (ASMR V) w strategii terapeutycznej obejmującej ibrutynib u pacjentów cierpiących na PBL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie (niezależnie od statusu mutacji).
SMC 2021 (Szkocja)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowo</u> Szkocki Komitet SMC rekomenduje acalabrutyn b w monoterapii w leczeniu chorych na PBL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia. Ograniczenie: Dla dorosłych z nawrotową/oporną na leczenie PBL, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą terapię i u których chemioimmunoterapia jest nieodpowiednia. W tym przypadku acalabrutynib stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie terapeutycznej inhibitora BTK.
CADTH 2020 (Kanada)	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowo</u> CADTH rekomenduje acalabrutynib w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię, jeśli spełniony jest następujący warunek: • poprawa opłacalności do akceptowalnego poziomu. Kwalifikujący się pacjenci muszą przejść co najmniej jedną wcześniejszą terapię systemową, mieć aktywną chorobę zgodnie z jednym lub większą liczbą kryteriów iwCCL 2008 oraz dobry stan sprawności. Leczenie acalabrutynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. CADTH wydał to zalecenie na podstawie porównania idelalazybu z rytuksymabem lub bendamustyną z rytuksymabem, w których istnieje kliniczna korzyść z monoterapii acalabrutynibem oparta na statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), możliwy do opanowania profil toksyczności i brak widocznego pogorszenia jakości życia (QoL) wraz z poprawą zmęczenia (obserwowaną w obu grupach leczenia). Acalabrutynib zapewnia dodatkową opcję leczenia doustnego, która poprawia kontrolę choroby przy mniejszej toksyczności, ma możliwe do opanowania skutki uboczne, poprawę zmęczenia i utrzymanie/brak uszczerbku na jakości życia. Przy przedstawionej cenie monoterapia acalabrutynibem nie jest uważana za opłacalną w porównaniu z idelalazybem-rytuksymabem lub bendamustyną-rytuksymabem u pacjentów z aktywną PBL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię systemową. Aby poprawić opłacalność do akceptowalnego poziomu, konieczne jest obniżenie ceny acalabrutynibu. CADTH potwierdził brak bezpośredniego lub solidnego pośredniego porównania z ibrutynibem, najodpowiedniejszym komparatorem w tej populacji pacjentów, i nie był w stanie wyciągnąć wniosków na temat względnej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania acalabrutyn bu w porównaniu z ibrutynibem. Ze względu na te ograniczenia, szacunki opłacalności acalabrutynibu w porównaniu z ibrutynibem są niepewne.
G-BA 2021 (Niemcy)	<u>Rekomendacja negatywna</u> Niemiecki Komitet IQWiG nie rekomenduje acalabrutynibu: w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na PBL, którzy otrzymali wcześniej jedno leczenie, w tym u pacjentów: • z delecją 17p lub mutacją TP53, u których leczenie chemioimmunoterapią jest przeciwwskazane; • bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których można zastosować chemioterapię; • z ≥ 2 liniami leczenia. <u>Uzasadnienie</u> W populacji chorych na PBL wcześniej leczonych bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których można zastosować chemioterapię za komparator uznano schematy: FCR, BR, wenetoklaks + rytuksymab, rytuksymab + chlorambucyl - nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych (zarówno w subpopulacji pacjentów dla których odpowiednią terapią jest bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem jak i inne leczenie).
NCPE 2021 (Irlandia)	<u>Rekomendacja negatywna</u> Informacja dostępna na stronie internetowej: Komitet NCPE nie zaleca przeprowadzania pełnej analizy HTA dla acalabrutyn bu w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na PBL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia. Rekomendacja jest negatywna z uwagi na zaproponowaną cenę leku. Dodatkowo zalecenie to jest uzależnione od ograniczenia refundacji do proponowanego miejsca terapii, które jest węższe niż licencjonowane wskazanie.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2020 (Australia)	<u>Rekomendacja pozytywna</u> Komitet rekomenduje akalabrutynib w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL, niekwalifikujących się do kolejnego leczenia z zastosowaniem analogów purynowych. Uzasadnienie (wybrane argumenty): Wykazano porównywalną skuteczność akalabrutynibu vs ibrutinibu (pod względem wyników przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego) przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa akalabrutynibu.

Skróty: AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, G-BA – <https://www.g-ba.de>/Gemeinsame Bundesausschuss, HAS - Haute Autorite de Sante, NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBL – przewlekła białaczka limfocytowa, SMC - Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 26. Warunki finansowania wnioskowanego leku Calquence (akalabrutynib) w postaci tabletek w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■		
Belgia	■			
Bułgaria	■			
Chorwacja	■	■		
Cypr	■			
Czechy	■	■		
Dania	■			
Estonia	■	■	■■■■	■
Finlandia	■			
Francja	■			
Grecja	■			
Hiszpania	■			
Holandia	■			
Irlandia	■			
Islandia	■			
Litwa	■			
Luksemburg	■			
Liechtenstein	■			
Łotwa	■			
Malta	■			
Niemcy	■	■	■■■■	■
Norwegia	■			
Portugalia	■			
Rumunia	■			
Słowacja	■			
Słowenia	■			
Szwajcaria	■			
Szwecja	■			
Węgry	■			
Włochy	■			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib) w postaci tabletek w ocenianym wskazaniu jest finansowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.08.2023 r., znak PLR.4500.935.2023.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 18.08.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60, tabl., kod GTIN: 05000456071116

w ramach programu lekowego:

B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7 września 2023 r., znak OT.423.1.37.2023.2.DR. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 28.09.2023 r.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał ibrutynib oraz skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab. Wybór komparatorów uznano za prawidłowy. W chwili obecnej w ramach programu lekowego B.79 refundacją dla pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 objęte są obie ww. technologie.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca włączył 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa AKA w porównaniu z IBR: ELEVATE-RR (Byrd 2021) oraz publikacje umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera AKA vs VEN+R – 2 dla badania ASCEND (Ghia 2020 i Ghia 2022), w którym oceniano AKA vs IC (IDEL+R/B+R) i 4 dla próby MURANO (Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2018 i Seymour 2022), w której stosowano VEN+R vs B+R.

Porównanie bezpośrednie - badanie ELEVATE-RR

Wyniki PFS przedstawiono dla populacji ogólnej badania oraz dla podgrup będących docelową populacją dla analizy, a więc chorych bez delecji 17p lub bez mutacji TP53.

Zgodnie z wynikami dla mediany okresu obserwacji 40,9 miesiąca w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej, w grupie leczonej AKA mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 38,6), w grupie IBR także 38,4 miesiąca (95% CI: 33,0; 41,6). Wykazano non-inferiority w zakresie opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu dla AKA w odniesieniu IBR, HR = 1,00 (95% CI: 0,79; 1,27). Podobnie wyniki odnotowano w analizie badaczy, HR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16), choć mediany PFS były dłuższe, 46,9 miesiąca w grupie AKA i 44,1 miesiąca w grupie IBR.

Dla podgrupy chorych bez delecji 17p HR wyniósł 1,00 (95% CI: 0,71; 1,41), a dla podgrupy chorych bez mutacji TP53 HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55). W przypadku tych podgrup wyniki także spełniały kryterium non-inferiority.

W żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,59; 1,15) i wskazywał na brak istotnych różnic między grupami.

Mediana przeżycia bez zdarzenia (EFS) w obu grupach była podobna, w ocenie badaczy wyniosła w grupie AKA 44,0 miesiąca, w grupie IBR 39,2 miesiąca, HR wyniósł 0,84 (95% CI: 0,66; 1,06). W analizie niezależnej komisji EFS wynosiło odpowiednio 33,2 vs 33,0 miesiąca.

Mediana czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT, z ang. time to next treatment) w ocenie badaczy była zbliżona między analizowanymi terapiami, 47,1 miesiąca w grupie AKA i 51,7 miesiąca w grupie IBR. W publikacji podano także, że w 36 miesiącu 72,2% (95% CI: 66,2%; 77,4%) chorych z grupy AKA i 60,7% (95% CI: 54,3%; 66,4%) z grupy IBR nie rozpoczęło kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Porównanie pośrednie - metodą Buchera AKA vs VEN + R

Z powodu braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs VEN+R wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji w genie TP53 (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej badań na podstawie dwóch badań klinicznych: ASCEND (porównanie AKA z terapią wybraną przez lekarza [IC]: B+R lub IDEL+R) oraz próby MURANO (porównanie VEN+R z B+R).

Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie oceny PFS w analizie badaczy i OS w populacji ogólnej badania oraz w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Ocena PFS w ocenie IRC oraz ORR była możliwa jedynie dla ogólnej populacji analizowanych badań. Analizy przeprowadzono dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji, dostępnych w ramach poszczególnych ocenianych punktów końcowych.

Analiza danych dotyczących PFS w ocenie badaczy umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były istotne w żadnej z nich, uzyskano odpowiednio HR = 1,26 (95% CI: 0,76; 2,11) i HR = 1,765 (95% CI: 0,999; 3,118).

Analiza danych dla OS umożliwiła ocenę zarówno w populacji ogólnej oraz w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53. Różnice między AKA, a VEN+R nie były istotne w żadnej z nich, uzyskano odpowiednio HR = 1,73 (95% CI: 0,95; 3,13) i HR = 2,24 (95% CI: 0,95; 5,26).

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie - badanie ELEVATE-RR

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 wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia bólu głowy i kaszlu. Jednocześnie w grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, 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. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

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

Porównanie pośrednie - metodą Buchera

Przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie metodą Buchera wykazało brak istotnych różnic między AKA, a VEN+R w ocenie ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenia płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej niedokrwistości, a także AEs ≥ 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym ≥ 3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza oraz większości analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i AEs prowadzących do zgonu.

Natomiast neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związane z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA, odpowiednio RR = 0,41 (95% CI: 0,22; 0,76), RR = 0,51 (95% CI: 0,29; 0,90) i RR = 0,082 (95% CI: 0,010; 0,683).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów porównującą stosowanie akalabrutynibu (AKA) ze stosowaniem ibrutynibu w monoterapii (IBR) oraz ze stosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (VEN + R). Perspektywa NFZ, dwuletni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AKA jest

Stosowanie AKA jest natomiast

Wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z art. 13 ust. 3 UoR. Urzędowa cena zbytu leku Calquence, przy której koszt stosowania akalabrutynibu jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatorów wynosi

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, w której przetestowano m.in. zmianę powierzchni ciała pacjentów, kosztów leków i ich podania czy alternatywną częstość występowania migotania przedsionków (łącznie 8 scenariuszy).

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Mimo różnic w zakresie bezpieczeństwa na korzyść AKA wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie analizy minimalizacji kosztów. W opinii wnioskodawcy różnica QALY związana ze zdarzeniami niepożądanymi byłaby niewielka i trudna do wiarygodnego modelowania. Podejście wnioskodawcy można uznać za konserwatywne (niedające nieuprawnionej przewagi ocenianej interwencji) i dopuszczalne uproszczenie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.79, spowoduje, że

w stosunku do scenariusza istniejącego.

Koszty refundacji akalabrutynibu wyniosą w pierwszym i w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę na niepewności dotyczące prognozowanej struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym. Istotnym ograniczeniem jest również fakt, iż AWB wnioskodawcy uwzględnia jedynie pacjentów leczonych w 2. linii, podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczy 2. i kolejnych linii leczenia (założenie konserwatywne,).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wśród odnalezionych rekomendacji refundacyjnych 3 były pozytywne (NICE 2021, HAS 2021, PBAC 2020), 2 pozytywne warunkowo (SMC 2021, CADTH 2020) i 2 negatywne (G-BA 2021, NCPE 2021).

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2020 zwrócono uwagę na zbyt wysoką cenę leku oraz brak porównania ze wszystkimi możliwymi komparatorami. Również w negatywnej rekomendacji NCPE 2021 podkreślono zbyt wysoką cenę leku. Negatywna rekomendacja G-BA 2021 zawiera informację o braku dodatkowych korzyści klinicznych z zastosowania akalabrutynibu w porównaniu z przyjętymi komparatorami. W pozytywnej warunkowo rekomendacji SMC 2021 akalabrutynib jest zalecany jako dodatkowa opcja leczenia u pacjentów którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą terapię i u których chemioimmunoterapia jest nieodpowiednia.

W odnalezionych pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych wskazano na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii akalabrutynibem w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów (NICE 2021, NCPE 2021). Dodatkowo francuska agencja HAS uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania preparatu akalabrutynibu są znaczące w leczeniu pacjentów cierpiących na PBL, którzy przeszli co najmniej jedno leczenie, podkreślając przy tym brak poprawy rzeczywistych korzyści w strategii terapeutycznej obejmującej ibrutinib.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określonych w Rozporządzeniu.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- ASCEND** Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38(25):2849-2861
- Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, Illés Á, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery EJ, Lee JH, Usenko G, Wang MH, Yu T, Jurczak W. Acabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *Hemasphere* 2022; 6(12):e801
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan AAA, Furman RR, O'Brien SM, Yenerel MN, Illés Á, K Stiggenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7500).
- DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7500
- ELEVATE-RR** Hillmen P, Byrd J, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Marco JG, Robak T, Patel P, Higgins K, Yu T, Jurczak W. Efficacy and safety of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated. *Leuk Lymphoma* 2021; 62(SUPPL 1):S54-S55
- Hillemn P, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illes A, Kay N, Gai Stiggenbauer S, Robak T, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. First results of a head to head trial of acalabrutinib. Presentation during EHA2021. Abstract: S145
- <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324553/peter.hillmen.first.results.of.a.head-to-head.trial.of.acalabrutinib.versus.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dacalabr>
- MAIC PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. March 2020 PBAC Meeting. Calquence® (Acalabrutinib) Capsule 100 mg, AstraZeneca Pty Ltd. Dostęp online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/acalabrutinib-psd-march-2020.docx>. Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, Verdugo M, Wu J, Punnoose EA, Jiang Y, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2019; 37(4):269-277
- MURANO** Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *Journal of clinical oncology* 2020; 38(34):4042-4054

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PTHIT-PALG-CLL 2021** Hus I, Giannopoulos K, Jamroziak K et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematol Clin Pract.* 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0001. https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/HCP.2021.0001 [dostęp: 12.09.2023 r.]
- PTOK 2020** Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* 2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp: 12.09.2023 r.]
- NCCN 3.2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 3.2023 — June 2012, 2023. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- ESMO 2021** Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* 2021 Jan;32(1):23-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33091559/> [dostęp: 12.09.2023 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence. Acabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance Published: 21 April 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/resources/acalabrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609388451781> [dostęp: 14.09.2023 r.]
- AWMSG 2020** Medicine recommendations acalabrutinib (Calquence). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/acalabrutinib-calquence/> [dostęp: 14.09.2023 r.]
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis, 15 decembre 2021, acalabrutinib Calquence 100 mg, gélules, réévaluation. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19315_CALQUENCE_PIC_REEV_Avis%20d%C3%A9finitif_CT19315.pdf [dostęp: 14.09.2023 r.]

- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Acalabrutinib (Calquence). Indication: As monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. SMC ID: SMC2348. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5876/acalabrutinib-calquence> [dostęp: 14.09.2023 r.]
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Drug: Acalabrutinib (CALQUENCE). November 17, 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnRec_REDACT_EC_Post17Nov2020_final.pdf [dostęp: 14.09.2023 r.]
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Acalabrutinib (Calquence®) HTA ID: 20063. <http://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/> [dostęp: 14.09.2023 r.]
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence®, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/pbac-meetings/psd/pbac-public-summary-documents-march-2020> [dostęp: 14.09.2023 r.]
- G-BA 2021** Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Acalabrutinib (Chronic lymphocytic leukaemia, after at least 1 previous treatment). https://www.g-ba.de/2021-08-05_AM-RL-XII_Acalabrutinib [dostęp: 14.09.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Calquence** Charakterystyka Produktu Leczniczego Calquence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf (dostęp na dzień 29.09.2023)