



Rekomendacja nr 127/2023

z dnia 6 listopada 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib)

w ramach programu lekowego:

Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”, w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów terapii akalabrutynibem do poziomu kosztów terapii ibrutynibem.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Calquence w postaci kapsułek jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.79 w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową (II i kolejne liczne leczenia) w przypadku braku delecji 17p lub mutacji w genie TP53 po lub niekwalifikujących się do leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem. Wniosek dotyczy objęcia refundacją Calquence w postaci tabletek, a także rozszerzenia względem aktualnego wskazania refundacyjnego dla akalabrutynibu (zrównanie kryteriów włączenia do programu lekowego z kryteriami włączenia dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem).

W ocenie pod uwagę wzięto wyniki badania RCT ELEVATE-RR dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu (AKA) w porównaniu z ibrutynibem (IBR). Ponadto uwzględniono wyniki porównania pośredniego AKA vs. VEN+R (wenetoklaks + rytuksymab) przeprowadzonego metodą Buchera na podstawie wyników dwóch badań: ASCEND (AKA vs IC, ang. *investigator choice* (IDEL+R/B+R)) oraz MURANO (VEN+R vs B+R).

Zgodnie z wynikami ELEVATE-RR w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach bez delecji 17p / bez mutacji TP53 odnotowano zbliżone wyniki, które wskazywały na zbliżoną redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych AKA w porównaniu do pacjentów otrzymujących IBR.

Porównanie pośrednie wykazało, że w populacji ogólnej prawdopodobieństwo osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie (ocena badacza) jest istotnie niższe podczas terapii AKA w porównaniu do VEN+R. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53 w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań klinicznych wysokiej jakości względem jednego z komparatorów (tj. VEN+R). Przedstawione wyniki porównania pośredniego metodą Buchera cechują się niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Ponadto w badaniu RCT ELEVATE-RR populacja jest szersza niż populacja wnioskowana (tj. bez wykluczenia delecji 17 p lub mutacji TP53).

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie AKA jest [redacted] od stosowania IBR [redacted] i stosowania VEN+R w wariancie [redacted]. Natomiast stosowanie AKA jest [redacted] od stosowania VEN+R [redacted]. Największe niepewności analizy ekonomicznej wynikają z przyjętej techniki analitycznej.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że [redacted], wydatki płatnika mogą [redacted].

Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także prognozowanie poziomu zastępowania przez lek Calquence terapii alternatywnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116, proponowana cena zbytu netto (CZN): [redacted]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: [redacted]

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) to indolentna choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Stopień zaawansowania CLL 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.

Wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 leczonych w ramach programu lekowego ibrutynibem, wenetoklaksem lub obinutuzumabem (terapię stosowane niezależnie od obecności delecji 17p i mutacji w genie TP53) w 2022 r. wynosiła ok. 2,3 tys.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne w leczeniu opornej lub nawrotowej CLL w drugiej linii leczenia pacjentów bez del17p/mutacji TP53 wskazują na możliwość stosowania terapii inhibitorami BTK (ibrutynib,

akalabrutynib), inhibitorami BCR, wenetoklaksem, zanubrutynibem, terapii skojarzonej rytuksymabem i wenetoklaksem, idelalizybem, bendamustyną lub HDMP. W przypadku braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR możliwe jest zastosowanie immunoterapii.

W analizowanym wskazaniu aktualnie refundowane są rytuksymab, wenetoklaks oraz ibrytunib. Akalabrutynib jest natomiast refundowany wyłącznie u pacjentów po lub niekwalifikujących się do leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Wnioskodawca jako komparatory wskazał ibrutynib oraz skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab. Wybór uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygeny 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.

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

- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane i obejmuje dorosłych pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane ELEVATE-RR (Byrd 2021) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania akalabrutynibu (AKA) w porównaniu do ibrutynibu (IBR). Do badania włączono 268 pacjentów do grupy AKA i 265 do grupy IBR. Mediana czasu obserwacji wynosiła 40,9 miesięcy.

W związku z brakiem badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R) przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie wyników dwóch badań:

- ASCEND - porównanie AKA z terapią bendamustyna + rytuksymab (B+R) lub idelalizybem + rytuksymab (IDEL+R);
- MURANO - porównanie VEN+R z B+R.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie AKA vs IBR (ELEVATE-RR)

W badaniu ELEVATE-RR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla ocenianych punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla mediany okresu obserwacji 40,9 miesiąca:
 - w populacji ogólnej*
 - w ocenie niezależnej komisji, mediana PFS wyniosła 38,4 miesiąca zarówno w grupie AKA, jak i IBR (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
 - w ocenie badaczy, mediana PFS wyniosła 46,9 miesiąca w grupie AKA i 44,1 miesiąca w grupie IBR (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
 - w populacji bez delecji 17p* – w ocenie niezależnej komisji:
 - HR=1,00 (95%CI: 0,79; 1,27) (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
 - w populacji bez mutacji TP53* - w ocenie niezależnej komisji:
 - HR = 1,11 (95% CI: 0,80; 1,55) (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
- przeżycia całkowitego (OS) (mediana OS nie została osiągnięta);
- przeżycia bez zdarzenia (EFS):
 - w ocenie niezależnej komisji, mediana EFS wyniosła 33,2 miesiąca w grupie AKA i 33,0 miesiąca w grupie IBR;
 - w ocenie badaczy, mediana EFS wyniosła 44,0 miesiąca w grupie AKA i 39,2 miesiąca w grupie IBR;
- czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT) - w ocenie badaczy, mediana TTNT wyniosła 47,1 miesiąca w grupie AKA i 51,7 miesiąca w grupie IBR (w 36 miesiącu 72,2% chorych z grupy AKA i 60,7% z grupy IBR nie rozpoczęło kolejnej terapii przeciwnowotworowej).

Porównanie pośrednie AKA vs VEN+R (ASCEND, MURANO)

Analiza wykazała, że w populacji ogólnej (ocena badacza) prawdopodobieństwo osiągnięcia ogólnej odpowiedzi na leczenie (w ocenie badacza) jest istotnie niższe podczas terapii AKA w porównaniu do VEN+R (RB = 0,71 (95% CI: 0,62; 0,83)).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych bez delecji 17p i/lub bez mutacji genu TP53 w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- przeżycia całkowitego (OS).

Bezpieczeństwo

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

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia: migotania/trzepotania przedsionków, krwotoków, choroby

śródmiażdżowej płuc/zapalenia płuc, biegunki, bólu stawów, nadciśnienia tętniczego, urazów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczu mięśni i zaburzeń trawienia.

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

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

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

Porównanie pośrednie AKA vs VEN+R (ASCEND, MURANO)

W grupie AKA w porównaniu do VEN+R istotnie rzadziej występowały:

- neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia: RR=0,41 (95%CI: 0,22; 0,76);
- neutropenia bez względu na stopień nasilenia: RR=0,082 (95%CI: 0,010; 0,683);
- reakcje związane z wlewem: RR=0,51 (95%CI: 0,29; 0,90).

Nie odnotowano różnic w częstości występowania w zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL 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%).

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Calquence. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły: zgon (1 038), zmęczenie (230), ból (92), ból głowy (398), zawroty głowy (69), udar naczyniowo-mózgowy (23), zwiększona liczba krwinek białych (75), zmniejszona liczba płytek krwi (64), zmniejszona liczba krwinek czerwonych (54).

W bazie FDA 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%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań *head-to-head* porównujących zastosowanie leku Calquence w porównaniu z wenetoklaks + rytuksymab (VEN+R). Przeprowadzone porównanie pośrednie wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN (3 x 58 642 PLN).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Porównano stosowanie akalabrutynibu (AKA) ze stosowaniem ibrutynibu w monoterapii (IBR) oraz ze stosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (VEN + R).

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

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AKA w porównaniu z :

IBR jest [redacted] o:

[redacted]

[redacted]

VEN+R jest:

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej. W szczególności wnioski o równorzędności AKA oraz VEN+R opiera się na porównaniu pośrednim.

Mimo wykazanych różnic w zakresie bezpieczeństwa na korzyść AKA wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie analizy minimalizacji kosztów, w której uwzględnił różnice w kosztach wynikającą z różnic w częstości występowania migotania przedsionków AKA vs IBR. W opinii wnioskodawcy różnica QALY związana ze zdarzeniami niepożądanymi byłaby niewielka i trudna do wiarygodnego modelowania. Podejście wnioskodawcy można jednak uznać za konserwatywne i dopuszczalne uproszczenie, jednak preferowaną metodą analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.);

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

Urzędowa cena zbytu leku Calquence, przy której koszt stosowania akalabrutynibu jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatorów wynosi [REDACTED]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) 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.

Uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (migotania przedsionków).

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I. oraz [REDACTED] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca udziałów rynkowych.

Dodatkowo istnieje niepewność związana z oszacowaniem populacji. Przy szacowaniu liczebności populacji stosującej ocenianą technologię medyczną w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej uwzględniono jedynie pacjentów leczonych w 2. linii, podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczy 2. i kolejnych linii leczenia. Powyższe może wiązać się z niedoszacowaniem populacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie zakładające

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych dotyczących leczenia II i kolejnych linii przewlekłej białaczki limfocytowej: PTHiT PALG CLL 2021, PTOK 2020, NCCN 2023 oraz ESMO 2020.

Wytyczne PTHiT PALG-CLL 2021, PTOK 2020 oraz ESMO 2021 wskazują, że 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,
- leczenie skojarzone rytuksymabem i wenetoklaksem, idelalizybem, bendamustyną lub wysokie dawki metylprednizolonu (HDMP, ang. *high-dose methylprednisolone*).

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.

W wytycznych ESMO akalabrutynib został wymieniony wśród terapii zalecanych zarówno w przypadku wczesnego jak i późnego nawrotu choroby (poniżej lub powyżej 36 miesięcy).

Najnowsze wytyczne NCCN 2023 wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL bez delecji 17p/mutacji TP53 wskazuje akalabrutynib, zanubrutynib oraz wenetoklaks z rytuksymabem.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (NICE 2021, HAS 2021, PBAC 2020), 2 pozytywne warunkowe (SMC 2021, CADTH 2020) oraz 2 negatywne rekomendacje (G-BA 2021, NCPE 2021).

W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych wskazano na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii akalabrutynibem w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów (NICE 2021, NCPE 2021). Dodatkowo HAS wskazał, 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 ibrutynib.

W rekomendacji 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 chemoimmunoterapia jest nieodpowiednia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Calquence jest finansowany w krajach UE/EFTA na 30 wskazanych. Instrumenty podziału ryzyka nie są stosowane.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.08.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.935.2023.16.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116 we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 126/2023 z dnia 30 października 2023 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 126/2023 z dnia 30 października 2023 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”;

2. Raport nr: OT.423.1.37.2023; „Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)«”. Data ukończenia opracowania: 17.10.2023 r.