



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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zrównania kosztów akalabrutynibu z ibrutynibem.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekła białaczka limfocytowa jest indolentną chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów B, a zarazem najczęstszą postacią białaczki występującą w krajach europejskich i północnoamerykańskich. Zapadalność wynosi ok. 5/100 tys./rok, dochodząc w populacji >60 r.ż. do ok. 20/100 tys./rok. Mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety. Etiologia choroby nie jest znana, a w ok. 10% przypadków wskazuje się występowanie rodzinne. Cechą komórek białaczkowych jest ich progresywna akumulacja w tkance limfatycznej, szpiku i krwi obwodowej. Naciek szpiku prowadzi stopniowo do cytopenii. Klon komórek nowotworowych wpływa na układ odpornościowy powodując rozwój hematologicznych powikłań autoimmunologicznych, zwiększoną liczbę infekcji, zmniejszony nadzór immunologiczny nad nowymi mutacjami prowadząc do wtórnych nowotworów.

Aktualny 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:

a) nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, lub

b) 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

c) toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.

Istota zmian polega na zrównaniu kryteriów włączenia akalabrutynibu do programu lekowego w tej podgrupie chorych z kryteriami włączenia dla ibrutynibu w monoterapii oraz wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Dla ocenianego leku zaproponowano RSS.

Produkt leczniczy Calquence był przedmiotem oceny Agencji w 2021r. Wnioskowaną populację stanowili pacjenci leczeni w pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z wysokim ryzykiem genetycznym progresji, chorzy na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz chorzy na oporną lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53.

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 lek Calquence (kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698) został zarekomendowany do objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy włączono 1 badanie RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu (AKA) w porównaniu z ibrutynibem (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.

Wyniki przedstawione we wszystkich powyższych publikacjach są w większości zgodne.

- Badanie bezpośrednio ELEVATE-RR - wyniki PFS przedstawiono dla populacji ogólnej badania oraz dla podgrup będących docelową populacją dla analizy, a zatem chorych bez delecji 17p lub bez mutacji TP53. Zgodnie z wynikami dla mediany okresu obserwacji 40,9 m-ca w ocenie niezależnej komisji w populacji ogólnej, w grupie leczonej AKA mediana PFS wyniosła 38,4 m-ca, w grupie IBR także 38,4 m-ca. Wykazano non-inferiority w zakresie opóźnienia wystąpienia

progresji choroby lub zgonu dla AKA w odniesieniu IBR, HR=1,00. Podobnie wyniki odnotowano w analizie badaczy, HR=0,90, 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=1,00, a dla podgrupy chorych bez mutacji TP53 HR=1,11. W przypadku tych podgrup wyniki także spełniały kryterium non-inferiority. W żadnej z grup mediana OS nie została osiągnięta, a HR=0,82 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 m-ca, w grupie IBR 39,2 m-ca, HR=0,84. W analizie niezależnej komisji EFS wynosiło odpowiednio 33,2 vs 33,0 m-ca. Mediana czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT) w ocenie badaczy była zbliżona między analizowanymi terapiami, 47,1 m-ca w grupie AKA i 51,7 m-ca w grupie IBR.

- Porównanie pośrednie metodą Buchera AKA vs VEN + R. Z powodu braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie AKA vs VER+R przeprowadzono porównanie pośrednie poszukując wyników w podgrupie bez delecji 17p i/lub bez mutacji w genie TP53 (populacja docelowa) oraz populacji ogólnej 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. 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 i HR=1,765. 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 i HR=2,24.

Analiza bezpieczeństwa

- Porównanie bezpośrednie - badanie ELEVATE-RR

W grupie AKA odnotowano 62 zgony (23% pts), a w grupie IBR 73 zgony (28% pts). 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. 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 różnic pomiędzy badanymi grupami. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi (>30% pts) w obu grupach były biegunka i ból głowy.

- *Porównanie pośrednie - metodą Buchera*

Wykazano brak istotnych różnic między AKA a VEN+R w ocenie ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkiego zapalenie płuc, gorączki o ciężkim przebiegu i ciężkiej niedokrwistości, a także AEs \geq 3 stopnia nasilenia i większości poszczególnych zdarzeń tego typu oraz AEs o znaczeniu klinicznym \geq 3 stopnia nasilenia w postaci wtórnego nowotworu złośliwego i zespołu rozpadu guza oraz większości analizowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia i AEs prowadzących do zgonu. Natomiast neutropenia \geq 3 stopnia nasilenia, neutropenia bez względu na stopień nasilenia i reakcje związane z wlewem występowały istotnie rzadziej podczas terapii AKA.

Wytyczne kliniczne i rekomendacje

W polskich wytycznych PTHiT PALG-CLL 2021, PTOK 2020 oraz europejskich wytycznych ESMO 2021, w kolejnych liniach leczenia u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53, w przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie, należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia, zalecając m.in. inhibitory BTK (ibrutynib, akalabrutynib). W europejskich 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 aktualnych wytycznych amerykańskich (NCCN 2023) wśród preferowanych terapii w ramach II i kolejnych linii dla chorych na CLL bez delekcji 17p/mutacji TP53 wskazano akalubrutynib, zanubrutynib oraz wenetoklaks z rytuksymabem. Wszystkie wymienione wyżej otrzymały najwyższy poziom rekomendacji – 1).

W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują trzy pozytywne (NICE 2021, HAS 2021, PBAC 2020), dwie pozytywne warunkowo (SMC 2021, CADTH 2020) i dwie rekomendacje negatywne (G-BA 2021, NCPE 2021).

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie AKA jest równie skuteczne i droższe od stosowania IBR z uwzględnieniem zaproponowanego RSS. Stosowanie AKA jest równie skuteczne i tańsze od stosowania VEN + R z uwzględnieniem RSS.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości, w której przetestowano m.in. zmianę powierzchni ciała pacjentów, kosztów leków i ich podania czy alternatywną częstość występowania migotania przedsionków, do zmiany wnioskowania doszłoby w jednym scenariuszu, który uwzględniał wyższą cenę IBR i RSS dla AKA.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.79, spowoduje, że po uwzględnieniu propozycji RSS wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej będą niższe w stosunku do scenariusza istniejącego. Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Głównym parametrem mającym wpływ na wnioskowanie jest zastępowanie udziałów rynkowych terapii wenetoklaksem z rytuksymabem – im więcej udziałów rynkowych VEN + R zostanie zastąpionych przez AKA, tym wyższe oszczędności płatnika. Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę niepewność dotycząca prognozowanej struktury rynkowej.

Główne argumenty decyzji

- *pozytywne rekomendacje kliniczne w leczeniu CLL*
- *porównywalna skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa z ibrutynibem.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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.