

**Załącznik nr 1.** Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.39.2024.7.BLu z dnia 25 lipca 2024 r.

W odpowiedzi na uwagi przekazane pismem nr OT.423.1.39.2024.7.BLu proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

**I. Aktualność przedstawionej dokumentacji**

- 1) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

**Uzasadnienie:**

W analizie BIA wnioskodawca uwzględnił Zarządzenie nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30.11.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, tymczasem na dzień złożenia wniosku były dostępne nowsze Zarządzenia:

- Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 24.01.2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
- Zarządzenie nr 183/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14.12.2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

oraz zarządzenie opublikowane po dacie złożenia wniosku:

- Zarządzenie nr 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 08.05.2024 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

Proszę o aktualizację analiz przy uwzględnieniu najnowszych danych.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odniesieniu do powyższej uwagi, Analitycy Agencji słusznie zauważyli, że na dzień złożenia wniosku były dostępne Zarządzenia nr 7/2024/DGL oraz 183/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zawierające wyceny świadczeń, na podstawie których określono koszty związane z podaniem leków oraz diagnostyką i monitorowaniem stanu pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.79 "Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)". Należy jednak zauważyć, że wycena punktowa uwzględnionych świadczeń (kody 5.08.07.0000004, 5.08.07.0000001, 5.08.08.0000127, 5.08.08.0000128) zarówno w Zarządzeniu nr 7/2024/DGL jak i Zarządzeniu nr 183/2023/DGL nie uległy zmianie względem wycen punktowych zawartych w Zarządzeniu nr 175/2023/DGL, w związku z czym aktualizacja wyników analizy o dane z najnowszego Zarządzenia nie spowoduje zmiany wyników analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika.

## II. Analiza kliniczna (AKL)

1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)

### Uzasadnienie:

Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności:

- fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab;
- bendamustyna+rytuksymab;
- chlorambucyl+rytuksymab.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na wymóg spełnienia wszystkich wymagań minimalnych dla nowo włączonych komparatorów i porównań.

### Odpowiedź wnioskodawcy:

Na początku należy podkreślić, że w przedłożonych analizach, u wcześniej nieleczonych chorych na CLL bez delecji 17p/mutacji w genie *TP53* lub ze zmutowanym statusem *IgHV* przeprowadzono porównawczą ocenę wobec 3 komparatorów które należy uznać za powszechnie rekomendowane w wytycznych klinicznych (wskazywane jako preferowane, ze względu na wysoką skuteczność wykazaną w oparciu o dowody naukowe wysokiej jakości) oraz obecnie stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (udostępnione polskim pacjentom w ramach programu lekowego B.79): WEN+OBI (od 1.01.2024 r.), WEN+IBR (od 1.04.2024 r.) oraz ZAN (od 1.01.2024 r.).

Ponadto, w analizie uwzględniono porównanie z leczeniem skojarzonym OBI+CLB, jednak ze względu na wykazanie w badaniach klinicznych niższej skuteczności tego schematu względem nowszych terapii (BTKi lub wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub ibrutynibem), udostępnionych polskim pacjentom w ramach programu lekowego, należy wskazać, iż w praktyce klinicznej w ostatnim czasie następuje odejście od stosowania terapii OBI+CLB, co w swej opinii przekazanej AOTMiT wskazał również prof. dr hab. Dariusz Wołowicz (AWA nr OT.423.1.13.2023 str. 22). W związku z powyższym, skojarzenie OBI+CLB, nie stanowi w analizach głównego komparatora (w rozumieniu technologii opcjonalnej zastępowanej przez wnioskowaną interwencję, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016), a zostało ono uwzględnione jako komparator dodatkowy/techniczny, umożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego (jako terapia stosowana w ramieniu komparatora w badaniu RCT oceniającym akalabrutynib).

Terapie wskazywane przez AOTMiT jako komparatory dla AKA, tj. **FCR, BR i CR były** powszechnie **rekomendowane** w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u wcześniej nieleczonych pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 bez istotnych schorzeń współistniejących **przez wytyczne opublikowane przed 2022 r.:**

- schemat FCR rekomendowano w wytycznych HOVON 2021, FILO 2020, GELLC 2020, PTOK 2020, ESMO 2021;
- schemat BR rekomendowano w wytycznych HOVON 2021, FILO 2020, GELLC 2020, PTOK 2020, ESMO 2021), w populacji pacjentów w wieku >65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie (schemat BR jest refundowany w pierwszej linii leczenia CLL u chorych niekwalifikujących się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny z powodu chorób współistniejących);
- schemat CR rekomendowano jedynie w wytycznych PTOK 2020 w populacji pacjentów z chorobami współistniejącymi.

**Najnowsze** odnalezione polskie, europejskie oraz amerykańskie **rekomendacje** kliniczne wskazują FCR (NCCN 3.2024, BSH 2022) oraz BR (NCCN 3.2024, PTHiT-PALG-CLL 2023) jako jedne z możliwych opcji

leczenia tej grupy chorych, z zaznaczeniem, że **nie jest to leczenie preferowane**. Niektóre z odnalezionych wytycznych w ogóle nie wymieniają schematów FCR (DGHO 2023) i BR (DGHO 2023, BSH 2022) jako opcji leczenia PBL, a polskie zalecenia (PTHiT-PALG-CLL 2023) wskazują, że zastosowanie klasycznej chemoimmunoterapii (w tym schematu FCR) jest dopuszczalne u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, ze zmutowanymi genami IGVH, bez istotnych współistniejących schorzeń, jednak zaznaczono, że również u tych chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć nowoczesne (i refundowane w polskich warunkach) leczenie, czyli zastosowanie inhibitorów białka antyapoptotycznego Bcl-2 lub kinazy Brutona, tj. wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks + ibrutinib, a alternatywnie ibrutinib lub akalabrutynib. Przytoczone wytyczne nie odnoszą się w ogóle do schematu CR. Pokazuje to **systematyczne odejście od stosowania w leczeniu PBL chemoimmunoterapii** na rzecz nowoczesnych terapii ukierunkowanych molekularnie.

Aktualnie wytyczne, obok akalabrutynibu, zalecają w pierwszej kolejności refundowane w Polsce schematy leczenia WEN+OBI, WEN+IBR i ZAN, które stanowią komparatory w przedłożonych analizach. Należy zaznaczyć, że po wprowadzeniu do programu lekowego wymienionych powyżej opcji leczenia o ukierunkowanym mechanizmie działania, lekarz dokonuje wyboru ścieżki leczenia pomiędzy dostępnymi rekomendowanymi terapiami (inhibitory białka antyapoptotycznego Bcl-2 lub kinazy Brutona), a klasyczną chemoimmunoterapią i rozpoczęcie poszerzonej refundacji akalabrutynibu we wnioskowanej populacji nie zmienia tego schematu postępowania, a jedynie zwiększy możliwość wyboru wśród leków rekomendowanych.

Z uwagi na powyższe, należy przyjąć, że nieuwzględnienie schematu FCR, BR i CR pośród komparatorów nie stoi w sprzeczności z wymaganiami minimalnymi, jak również z wytycznymi AOTMiT, gdyż nie stanowi podstawowego leczenia powszechnie zalecanego wytycznymi praktyki klinicznej, zgodnego z obecnym stanem wiedzy oraz powszechnie stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej, czyli sposobu postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W przedłożonych analizach uwzględniono natomiast komparatory, powszechnie wskazywane w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej jako preferowane w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości, i refundowane w polskich warunkach – WEN+OBI, WEN+IBR i ZAN

Ponadto eksperci ankietowani przez AOTMiT na potrzeby Analiz Weryfikacyjnych Agencji dla terapii wybranych jako komparatory, tj. AWA nr OT.423.1.16.2023 (WEN+OBI), AWA nr OT.423.1.13.2023 (WEN+IBR) oraz AWA nr OT.423.1.15.2023, wskazywali że w przypadku objęcia ich refundacją zastąpią stosowane schematy leczenia stanowiące ówczesnie standard terapeutyczny:

- prof. dr hab. Dariusz Wołowicz wskazał, że *„terapia IBR+WEN zastąpi głównie immunochemioterapię, która obecnie jest stosowana w populacji pacjentów bez genetyczno-molekularnych czynników ryzyka i w dobrym stanie ogólnym”*, równocześnie szacując istotne ograniczenie udziałów schematów FCR i BR w przypadku objęcia refundacją schematu WEN+IBR (AWA nr OT.423.1.13.2023 str. 22);
- prof. dr hab. Lidia Gil oraz prof. dr hab. Tomasz Sacha wskazali, że WEN+OBI będzie stosowany u kolejno 90% i ok. 67% u pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Programie lekowym, w ramach pierwszej linii: bez delecji 17p/ mutacji w genie TP53, dodatkowo prof. dr hab. Tomasz Sacha wskazał, że po objęciu refundacją WEN+OBI dłużej nie będą stosowane schematy BR oraz FCR, która w jego opinii jest technologią *o pośredniej skuteczności, obciążona znacznymi działaniami niepożądanymi*, natomiast zdaniem prof. dr hab. Lidii Gil *„zastosowanie chemoimmunoterapii FCR w porównaniu do obecnych propozycji jest mniej skuteczne, wiąże się z koniecznością hospitalizacji i ryzykiem powikłań, głównie infekcyjnych”* (AWA nr OT.423.1.16.2023 str. 19, 23-25);
- prof. dr hab. Lidia Gil oraz prof. dr hab. Jan Walewski wskazali, że ZAN po objęciu refundacją będzie stosowany u 30-60% pacjentów (AWA nr OT.423.1.15.2023 str. 18);

- jedynie prof. dr hab. Tomasz Sacha wskazał, że chlorambucyl+rytuksymab jest stosowany u 10% pacjentów (5% pacjentów po objęciu refundacją WEN+OBI), odpowiadając na bezpośrednie pytanie AOTMiT dotyczące jego rozpowszechnienia, natomiast żaden z pozostałych ekspertów nie wskazał tej terapii jako aktualnie stosowanej w ocenianej populacji.

Przytoczone powyżej opinie polskich ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT dodatkowo potwierdzają, że stosowanie schematów leczenia wymienionych przez AOTMiT – FCR, BR, CR – po objęciu refundacją WEN+OBI i ZAN (od 1.01.2024 r.) oraz WEN+IBR (od 1.04.2024 r.) nie stanowi powszechnego standardu klinicznego w Polsce, przez co nie jest sposobem postępowania *który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię* (Wytyczne AOTMiT 2016, str. 10), nie stanowiąc tym samym właściwego komparatora dla akalabrutynibu. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence® będzie on zastępował terapie (WEN+OBI, WEN+IBR, ZAN), które są standardem terapeutycznym i zastępują niegdyś rekomendowane schematy leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (FCR, BR, CR)

## 2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)

### Uzasadnienie:

W wyniku wyszukiwania własnego przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono publikację: Xiang S; Shen R; Xiang J; Zhu N; Gu J; Shen J; Zhang Y; Ge H. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKis) single and its combination therapy. Expert Opin Drug Saf May 2024;23(5):627-636. England 2024 May. Epub 2024 Mar 18. DOI: 10.1080/14740338.2024.2327507.

Proszę o uwzględnienie niniejszej publikacji w analizie bezpieczeństwa.

### Odpowiedź wnioskodawcy:

W publikacji *Xiang 2024* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa zarejestrowanych przez FDA inhibitorów kinazy Brutona stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, przeprowadzoną na podstawie zgłoszeń o działaniach niepożądanych odnotowanych w bazie FAERS.

Do czasu opracowania analizy, zarejestrowano siedem inhibitorów kinazy Brutona: ibrutynib (data dopuszczenia do obrotu: 2013 r.), akalabrutynib (2017), zanubrutynib (2019), tirabrutynib (2020), orelabrutynib (2020), pirtobrutynib (2023) i edralbrutinib. Zaplanowano uwzględnienie w analizie danych od czasu zarejestrowania odpowiedniego leku do grudnia 2022. Za względu na dostępność danych, ostatecznie oceniano następujące terapie: ibrutynib, akalabrutynib i zanubrutynib w monoterapii oraz leczenie skojarzone ibrutynibem z rytuksymabem, okrelizumabem, wenetoklaksem, i lenalidomidem.

Wśród 36 056 929 zgłoszeń ogółem, zidentyfikowano 46 272 raportów dotyczących zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas stosowania ibrutynibu, 2 332 dla akalabrutynibu i 512 dla zanubrutynibu w monoterapii. Autorzy ekstrahowali dane odnośnie 1046 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem akalabrutynibu, 4936 dla ibrutynibu oraz 524 dla zanubrutynibu. Odnaleziono 1213 raportów odnośnie AEs związanych ze stosowaniem ibrutynibu + rytuksymabu, 598 dla ibrutynibu + obinutuzumabu, 1123 dla ibrutynibu + wenetoklaksu i 294 dla ibrutynibu + lenalidomidu.

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące interwencji wnioskowanej – akalabrutynibu w monoterapii oraz właściwych komparatorów: zanubrutynibu w monoterapii i terapii skojarzonej ibrutynibu + wenetoklaksu.

W kolejnych tabelach podsumowano informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej analizowanych

pacjentów, zgłoszonych do bazy FAERS, w związku z narażeniem na AEs związane ze stosowaniem akalabrutynibu w monoterapii oraz rodzaje odnotowanych u nich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS, narażonych na AEs związanych ze stosowaniem akalabrutynibu w monoterapii (N = 2332).

Podgrupa wiekowa	Płeć	Źródło zgłoszenia	Kraj zgłoszenia	Rok zgłoszenia
<18 lat: 0 (0,0%) 18–65 lat: 218 (9,3%) ≥65 lat: 888 (38,1%) Nieznana: 1226 (52,6%)	Mężczyźni: 1279 (54,8%) Kobiety: 736 (31,6%) Nieznana: 317 (13,6%)	Pracownik służby zdrowia: 929 (39,8%) Inne: 1167 (50,1%) Nieznane: 236 (10,1%)	USA: 1826 (78,3%) Kanada: 159 (6,8%) Francja: 35 (1,5%) Wielka Brytania: 77 (3,3%) Inne: 235 (10,1%)	2017: 18 (0,8%) 2018: 168 (7,2%) 2019: 161 (6,9%) 2020: 454 (19,5%) 2021: 936 (40,1%) 2022: 595 (25,5%)

Tabela 2. Rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS, narażonych na AEs związanych ze stosowaniem akalabrutynibu w monoterapii (N = 2332).

Zakończone zgonem	Zagrażające życiu	Wymagające hospitalizacji	Skutkujące niepełnosprawnością	Wymagające interwencji	Inne ciężkie ( <i>serious</i> ) AE	Nieznane
826 (35,4%)	63 (2,7%)	560 (24,0%)	16 (0,7%)	4 (0,2%)	670 (28,7%)	193 (8,3%)

W kolejnych tabelach podsumowano informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej analizowanych pacjentów, zgłoszonych do bazy FAERS, w związku z narażeniem na AEs związane ze stosowaniem zanubrutynibu w monoterapii oraz rodzaje odnotowanych u nich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS, narażonych na AEs związanych ze stosowaniem zanubrutynibu w monoterapii (N = 512).

Podgrupa wiekowa	Płeć	Źródło zgłoszenia	Kraj zgłoszenia	Rok zgłoszenia
<18 lat: 0 (0,0%) 18–65 lat: 3 (0,6%) ≥65 lat: 12 (2,3%) Nieznana: 497 (97,1%)	Mężczyźni: 14 (2,7%) Kobiety: 6 (1,2%) Nieznana: 492 (96,1%)	Pracownik służby zdrowia: 316 (61,7%) Inne: 188 (36,7%) Nieznane: 8 (1,6%)	USA: 302 (59,0%) Kanada: 10 (2,0%) Francja: 8 (1,6%) Wielka Brytania: 7 (1,4%) Inne: 185 (36,0%)	2019: 9 (1,8%) 2020: 103 (20,1%) 2021: 115 (22,5%) 2022: 285 (55,7%)

Tabela 4. Rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS, narażonych na AEs związanych ze stosowaniem zanubrutynibu w monoterapii (N = 512).

Zakończone	Zagrażające	Wymagające	Skutkujące niepełnospra	Wymagające	Inne ciężkie	Nieznane

zgonem	życiu	hospitalizacji	wnością	interwencji	(serious) AE	
52 (10,2%)	12 (2,3%)	193 (37,7%)	2 (0,4%)	3 (0,6%)	169 (33,0%)	81 (15,8%)

Informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej grupy pacjentów leczonych ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem nie były dostępne.

Zdarzenia niepożądane, zgłoszone do bazy FAERS kodowano zgodnie z preferowaną terminologią wg MedDRA. Częstość występowania AEs przedstawiano jako wskaźnik ROR (z ang. *reporting odds ratio*). Jest to wskaźnik wykorzystywany w analizach dotyczących monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (*pharmacovigilance*), obliczany zgodnie ze standardową formułą matematyczną dla ilorazu szans (OR, z ang. *odds ratio*), na podstawie danych dotyczących spontanicznie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Celem analizy wyrażanej za pomocą ROR jest porównanie częstości raportowania danego AE podczas stosowania analizowanego leku względem wszystkich innych leków. Dolna granica 95% przedziału ufności dla ROR >1 oraz N >3 pozwala na potwierdzenie korelacji pomiędzy występowaniem danego zdarzenia niepożądanego i stosowaniem ocenianego leku, a im wyższa wartość wskaźnika ROR, tym ten związek jest silniejszy.

Poniżej przedstawiono 20 najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem akalabrutynibu, zanubrutynibu oraz ibrutynibu + wenetoklaksu, zgłoszonych do bazy FAERS, wyrażone jako wskaźnik ROR wraz z 95% przedziałem ufności, uszeregowane z malejącą częstością występowania dla każdego z wymienionych leków.

Tabela 5. Najczęstsze zdarzenia niepożądane u pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS, narażonych na AEs związanych ze stosowaniem akalabrutynibu, zanubrutynibu lub ibrutynibu + wenetoklaksu.

	Akalabrutynib			Zanubrutynib			Ibrutynib + wenetoklaks		
	Zdarzenie niepożądane	N	ROR (95% CI)	Zdarzenie niepożądane	N	ROR (95% CI)	Zdarzenie niepożądane	N	ROR (95% CI)
1	Zakażenie	302	2,13 (1,90; 2,40)	Zakażenie	116	3,22 (2,67; 3,89)	Zakażenie	655	4,00 (3,69; 4,34)
2	Mielosupresja	203	2,46 (2,14; 2,83)	Krwawienie	101	5,89 (4,81; 7,20)	Mielosupresja	609	6,91 (6,36; 7,52)
3	Krwawienie	157	2,27 (1,93; 2,66)	Mielosupresja	74	3,74 (2,96; 4,72)	Arytmie	245	5,16 (4,54; 5,86)
4	Ból głowy	155	2,72 (2,32; 3,19)	Stłuczenia	44	17,68 (13,10; 23,86)	Krwawienie	205	2,50 (2,18; 2,87)
5	Zmęczenie	111	1,52 (1,26; 1,84)	Wysypka	33	2,82 (2,00; 3,98)	Biegunka	131	1,96 (1,65; 2,33)
6	Arytmie	90	2,17 (1,76; 2,67)	Zmęczenie	30	1,42 (0,99; 2,04)	Zmęczenie	128	1,55 (1,30; 1,84)
7	Biegunka	81	1,37 (1,10; 1,70)	Nudności	22	1,09 (0,72; 1,66)	Gorączka neutropeniczna	105	16,84 (13,88; 20,43)
8	Nudności	67	0,96 (0,75; 1,22)	Biegunka	22	1,28 (0,84; 1,95)	Gorączka	101	3,00 (2,47; 3,65)
9	Duszność	61	1,20 (0,93; 1,54)	Astenia	22	2,31 (1,52; 3,52)	Nudności	82	1,04 (0,83; 1,29)
10	Stłuczenie	61	6,97 (5,42; 8,98)	Arytmie	17	2,82 (1,75; 4,54)	Przewlekła białaczka limfocytowa	58	126,42 (97,34; 164,18)
11	Gorączka	56	1,88 (1,44; 2,44)	Duszność	15	1,02 (0,61; 1,69)	Astenia	57	1,52 (1,17; 1,97)
12	Dolegliwości bólowe	53	0,87 (0,66; 1,13)	Zawroty głowy	15	1,18 (0,71; 1,96)	Llimfadenopatia	53	15,91 (12,14; 20,86)

13	Wysypka	52	1,27 (0,97; 1,67)	Świąd	15	1,57 (0,95; 2,61)	Zespół lizy guza	51	59,20 (44,88; 78,09)
14	Astenia	52	1,57 (1,20; 2,06)	Ból głowy	14	0,83 (0,49; 1,41)	Nadciśnienie	46	1,22 (0,91; 1,63)
15	Zwiększenie liczby krwinek białych	49	15,72 (11,86; 20,83)	Kaszel	14	1,88 (1,11; 3,18)	Dolegliwości bólowe	38	0,54 (0,40; 0,75)
16	Bóle stawów	42	1,11 (0,82; 1,51)	Gorączka	13	1,50 (0,87; 2,60)	Ból głowy	38	0,57 (0,42; 0,79)
17	Upadek	40	1,34 (0,98; 1,83)	Zwiększenie liczby krwinek białych	12	13,27 (7,52; 23,42)	Duszność	36	0,62 (0,45; 0,86)
18	Zawroty głowy	39	0,89 (0,65; 1,21)	Dolegliwości bólowe	11	0,62 (0,34; 1,12)	Spadek masy ciała	34	1,18 (0,84; 1,66)
19	Bóle mięśniowe	35	2,42 (1,73; 3,37)	Wymioty	11	0,96 (0,53; 1,73)	Ostre uszkodzenie nerek	34	1,61 (1,15; 2,26)
20	Wymioty	33	0,83 (0,59; 1,17)	Obrzęki obwodowe	9	1,76 (0,92; 3,40)	Bóle stawów	33	0,77 (0,55; 1,08)



Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas stosowania analizowanych inhibitorów kinazy Brutona w monoterapii, zakażenia, krwawienia, mielosupresja, arytmie, zmęczenie i wysypka wykazują silną korelację ze stosowanym leczeniem. Ibrutynib wykazuje silniejszy związek z ryzykiem występowania migotania przedsionków niż pozostałe, bardziej selektywne inhibitory kinazy Brutona. Dołączenie kolejnego leku do terapii ibrutynibem wiąże się z dodatkowym zwiększeniem ryzyka zakażenia, mielosupresji, arytmii i gorączki, przy braku wpływu na zmęczenie, nudności i duszność. Autorzy analizy zaznaczają dodatkowo, że wskazane jest przeprowadzenie szerszej analizy bezpieczeństwa inhibitorów kinazy Brutona stosowanych w monoterapii oraz w skojarzeniu.

**3) Przegląd systematyczny nie spełnia wymogu w zakresie podania przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia)**

**Uzasadnienie:**

Podano nieprawidłowy powód wyłączenia publikacji (str. 365) *Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lym-phocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. N Engl J Med 2024; 390(4):326-337. DOI:10.1056/NEJMoa2310063*, który jest kopią powodu wykluczenia innej publikacji – *Moreno 2023 (DOI:10.1182/bloodadvances.2023010236)*.

Proszę o weryfikację zasadności włączenia do AK publikacji *Munir 2024*.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Badanie FLAIR porównujące terapię ibrutynib + wenetoklaks (WEN + IBR) z ibrutynibem w monoterapii lub ze schematem FCR (fludarabina-cyklofosamid-rytuksymab) – żadna z grup kontrolnych w badaniu nie stanowiła łącznika umożliwiającego przeprowadzenie porównania pośredniego z akalabrutynibem, w związku z czym badanie to należy wykluczyć ze względu na nieprawidłowy komparator.

**4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia, z podpunktami).**

**Uzasadnienie:**

W AKL nie uwzględniono charakterystyk w postaci tabelarycznej dla referencji *Dauids 2021* oraz *Alan 2023*, *Kittai 2023* i *AZ 2024*. Proszę również o uwzględnienie charakterystyk badań wykorzystanych w porównaniach MAIC.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Referencje *Dauids 2021*, *Alan 2023*, *Kittai 2023* i *AZ 2024* odnoszą się do publikacji opisujących analizy przeprowadzone metodą MAIC (MAIC, z ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*). Analiza MAIC jest metodą porównania pośredniego, mającej na celu zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z odmiennej charakterystyki populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego, pozwalając tym samym na wiarygodniejsze porównanie analizowanych interwencji.

- w publikacji *Dauids 2021* opisano analizę MAIC porównującą pośrednio akalabrutynib z wenetoklaksem + obinutuzumabem na podstawie badań z randomizacją: *ELEVATE-TN* i *CLL14*,
- w doniesieniach konferencyjnych *Kittai 2023* oraz *Alan 2023*, a także w materiałach firmy AstraZeneca, referowanych jako *AZ 2024* opisano analizę MAIC porównującą pośrednio akalabrutynib z zanubrutynibem na podstawie badań z randomizacją: *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*.

Wspomniane referencje opisują zatem analizy niebędące badaniami pierwotnymi – jako analizy przeprowadzone metodą MAIC, wykorzystujące jedynie dane oraz wyniki badań pierwotnych. W związku z tym, wymagane odnośnie przedstawienia charakterystyki tabelarycznej dla każdego z badań

włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie odnosi się do analiz MAIC opisanych w referencjach  *Davids 2021, Alan 2023, Kittai 2023* i *AZ 2024*, tylko do pierwotnych badań klinicznych wykorzystanych we wspomnianych analizach.

W publikacji  *Davids 2021* oraz w doniesieniu konferencyjnym  *Davids 2021a* opisywano analizę MAIC, w której porównano akalabrutynib ze schematem ibrutynib + wenetoklaks w I linii leczenia pacjentów z CLL, na podstawie badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*. Charakterystyki badań *ELEVATE-TN* i *CLL14*, w postaci tabelarycznej przedstawiono w załącznikach do przedłożonej analizy klinicznej (załączniki: 20.11.1 i 20.11.6).

Kolejną analizę MAIC uwzględnioną w analizie klinicznej opisano na podstawie doniesień konferencyjnych *Kittai 2023* oraz *Alan 2023*, a także materiałów firmy AstraZeneca, *AZ 2024*. W tej analizie przeprowadzono porównanie akalabrutynibu z zanubrutynibem stosowanych w I linii leczenia CLL na podstawie badań RCT *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*. Jak wspomniano powyżej, charakterystyka tabelaryczna badania *ELEVATE-TN* została uwzględniona w przedłożonej analizie klinicznej (załącznik 20.11.1). Poniżej przedstawiono charakterystykę badania *SEQUOIA*, w postaci tabelarycznej.

Tabela 6. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SEQUOIA*.

<i>SEQUOIA</i> (NCT03336333, publikacja <i>Tam 2022</i> , doniesienie konferencyjne <i>Munir 2023</i> )			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, rejestracyjne badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	153 ośrodków (w 14 krajach i regionach, w tym w Polsce)	Sponsor	BeiGene
Okres obserwacji	mediana 26,2 miesiący (IQR: 23,7-29,6), DCO: 7.05.2021 ( <i>Tam 2022</i> ) mediana: 43,7 miesiąca (zakres: 0-60), DCO: 31.10.2022 ( <i>Munir 2023</i> )		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie do badania 450 pacjentów, z 118 zdarzeniami progresji lub zgonu zapewni 83,5% moc statystyczną w wykrywaniu zakładanych różnic, tj. 42% mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie leczonej zanubrutynibem w porównaniu do grupy otrzymującej bendamustynę + rytuksymab w analizie końcowej (przy dwustronnym poziomie istotności, $\alpha = 0.05$ ).		
Analiza statystyczna	<p>W badaniu testowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) zanubrutynibu nad bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, w odniesieniu do PFS.</p> <p>Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, a bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p> <p>W ramach analizy PFS, zaplanowano ocenę mediany przeżycia bez progresji choroby lub zgonu oraz analizę prawdopodobieństwa pozostawania bez zdarzenia w wybranych punktach czasowych (w tym. po 24 miesiącach), w oszacowaniach przeprowadzonych dla każdej z grup wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, a 95% przedziały ufności wyznaczono za pomocą metod, odpowiednio: Brookmeyer i Greenwood. W głównej analizie, w porównaniu pomiędzy grupami wykorzystano stratyfikowany test log-rank, z dopasowaniem względem czynników stratyfikacyjnych, uwzględnionych podczas randomizacji: wiek (&lt;65 lat vs ≥65 lat), stopień wg klasyfikacji Bineta (C vs A lub B), status mutacji <i>IGHV</i> (zmutowane vs niezmutowane).</p> <p>Zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy <i>interim</i>, po wystąpieniu 86 zdarzeń progresji lub zgonu (PFS). Analizy dla drugorzędowych punktów końcowych miały zostać przeprowadzone w czasie analizy <i>interim</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS). Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” analizowano z wykorzystaniem zbliżonych metod jak PFS, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie</p>		

<b>SEQUOIA (NCT03336333, publikacja Tam 2022, doniesienie konferencyjne Munir 2023)</b>	
	analizowano z wykorzystaniem statystyk opisowych, a 95% przedziały ufności wyznaczano metodą Clopper-Pearson.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu (którekolwiek wystąpi pierwsze), w ocenie niezależnej komisji monitorującej (IRC, z ang. <i>independent review committee</i>)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>), w ocenie badacza</li> <li>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Overall Response Rate</i>), definiowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (<i>complete response</i>), odpowiedzią całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną (<i>complete response with incomplete haematological recovery</i>), odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (<i>nodular partial response</i>), odpowiedzią częściową (<i>partial response</i>), lub odpowiedzią częściową z limfocytosą (<i>partial response with lymphocytosis</i>)</li> <li>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>duration of response</i>), definiowana jako czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby, zgonu lub zakończenia zbierania danych, w ocenie niezależnej komisji monitorującej oraz w ocenie badacza</li> <li>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu</li> <li>Ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Interwencja i komparatory</b>	
<p><b>Interwencja:</b> zanubrutynib podawany doustnie w dawce 160 mg 2 × dziennie w 28-dniowych cyklach</p> <p><b>Kontrola:</b> bendamustyna (dawka: 90 mg/m<sup>2</sup> BSA w 1. i 2. cyklu) + rytuksymab (w pierwszym cyklu: w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> BSA w 1. dniu cyklu lub dzień wcześniej, w cyklach 2-6: w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> BSA w 1. dniu cyklu)</p> <p><b>Czas leczenia:</b> w grupie interwencji zanubrutynib podawano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w grupie kontrolnej zaplanowano 6 cykli bendamustyny + rytuksymabu.</p> <p>Dopuszczano <i>cross-over</i> pacjentów z grupy kontrolnej do terapii zanubrutynibem, pod warunkiem centralnego potwierdzenia progresji choroby.</p> <p>Dopuszczano modyfikacje dawkowania zanubrutynibu, bendamustyny i rytuksymabu, jeśli było to potrzebne do opanowania występujących działań niepożądanych.</p> <p>Dozwolone była profilaktyka zakażeń, zgodnie ze standardową praktyką dla danego ośrodka.</p> <p>Wycofanie pacjenta i zakończenia leczenia następowało w sytuacji: wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji lub zgonu.</p> <p><b>Ekspozycja na leczenie, ZAN vs B+R (DCO: 7.05.2021):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mediana czasu ekspozycji [mies.]: 26,07 (IQR: 23,38–29,37) vs 5,52 (IQR: 5,45–5,78) dla bendamustyny i 5,59 (IQR: 5,52–5,91) dla rytuksymabu</li> <li>Mediana względnej intensywności dawki [%]: 98,00 (IQR: 95,15–99,73) vs 96,46 (IQR: 85,64–99,06) dla bendamustyny, 98,74 (IQR: 97,38–100,24) dla rytuksymabu</li> <li>Redukcja stosowanej dawki, n (%): 33 (13,8%) vs 85 (37,4%) dla bendamustyny i 0 (0,0%) dla rytuksymabu</li> <li>Opuszczenie dawki leku, n (%): 155 (64,6%) vs nie dotyczy</li> <li>Przerwanie podawania leku i.v., n (%): nie dotyczy vs 8 (3,5%) dla bendamustyny i 67 (29,5%) dla rytuksymabu</li> <li>Opuszczenie cyklu leczenia, n (%): nie dotyczy vs 10 (4,4%) dla bendamustyny i 3 (1,3%) dla rytuksymabu</li> </ul>	
<b>Populacja</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), z powodu jednego z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥65 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody lub</li> <li>wiek 18-64 lat i posiadanie jednego lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>wynik w skali CIRS &gt;6</li> <li>klirens kreatyniny &lt;70 ml/min</li> <li>poważne zakażenia lub nawracające zakażenia w ciągu ostatnich 2 lat.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

SEQUOIA (NCT03336333, publikacja Tam 2022, doniesienie konferencyjne Munir 2023)

Poważne zakażenie definiowano jako zakażenie wymagające hospitalizacji i/lub dożylniej antybiotykoterapii.

Nawracające zakażenia definiowano jako  $\geq 3$  zakażenia wymagające przynajmniej doustnej antybiotykoterapii.

- Potwierdzona diagnoza CD20-dodatniej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka limfocytowego (SLL), zgodnie z kryteriami iwCLL
- Choroba mierzalna, uwidoczniiona za pomocą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI). Zmianę mierzalną definiowano jako  $\geq 1$  węzeł chłonny  $>1,5$  cm w najdłuższym wymiarze i mierzalny w 2 prostopadłych wymiarach.
- CLL/SLL wymagająca leczenia na podstawie  $\geq 1$  z następujących kryteriów:
  - dowody na postępującą niewydolność szpiku, objawiającą się rozwijającą się pogarszającą się niedokrwistością i/lub małopłytkowością
  - masywne ( $\geq 6$  cm poniżej lewego łuku żebrowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony
  - masywne węzły chłonne ( $\geq 10$  cm w najdłuższym wymiarze), postępująca lub objawowa limfadenopatia
  - postępująca limfocytoza z wzrostem liczby limfocytów  $>50\%$  w ciągu 2 miesięcy lub z czasem podwojenia limfocytów  $<6$  miesięcy. Czas podwojenia limfocytów można uzyskać przez ekstrapolację wyników pomiarów bezwzględnej liczby limfocytów uzyskanych w odstępach 2-tygodniowych w 2-3 miesięcznym okresie obserwacji. U pacjentów z początkową liczbą limfocytów we krwi  $<30 \times 10^9/l$  ( $30\ 000/\mu l$ ) czas podwojenia limfocytów nie powinien być stosowany jako jedyny parametr określający wskazania do rozpoczęcia leczenia. Ponadto, należy wykluczyć inne niż CLL/SLL czynniki przyczyniające się do wystąpienia limfocytozy lub limfadenopatii (np. zakażenia).
  - $\geq 1$  z następujących objawów ogólnoustrojowe, zdefiniowane jako jedno lub więcej z następujących objawów lub oznak związanych z chorobą:
    - niezmierny utrata masy ciała  $\geq 10\%$  w ciągu ostatnich 6 miesięcy
    - znaczne zmęczenie (np. niezdolność do pracy lub wykonywania codziennych czynności)
    - gorączka  $>100,5^\circ F$  lub  $38^\circ C$  utrzymująca się przez  $\geq 2$  tygodnie bez innych dowodów wskazujących na obecność zakażenia
    - poty nocne utrzymujące się przez  $>1$  miesiąc bez dowodów wskazujących na obecność zakażenia
- Stan sprawności wg ECOG wynoszący 0, 1 lub 2
- Spodziewana długość życia  $\geq 6$  miesięcy
- Odpowiednia czynność szpiku kostnego, zdefiniowana jako:
  - bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)  $\geq 1000/mm^3$ , z wyjątkiem pacjentów z zajęciem szpiku kostnego, gdzie ANC musi wynosić  $\geq 750/mm^3$  wyniki skryningowych badań hematologicznych, potwierdzające spełnienie wymagań odnośnie wartości ANC, muszą pochodzić z badania wykonanego  $\geq 14$  dni po ostatnim podaniu pegfilgrastymu (lub innych pegyloowanych czynników wzrostu granulocytów) oraz  $\geq 7$  dni po ostatnim podaniu filgrastymu lub innych czynników wzrostu granulocytów
  - liczba płytek krwi  $\geq 75\ 000/mm^3$ , z wyjątkiem pacjentów z zajęciem szpiku kostnego przez CLL, gdzie liczba płytek krwi musi wynosić  $\geq 50\ 000/mm^3$
- Adekwatna czynność narządowa, zdefiniowana jako:
  - klirens kreatyniny  $\geq 30$  ml/min (oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD lub zmierzony za pomocą scyntygrafii lub 24-godzinnej zbiórki moczu)
  - aktywność AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) i AlAT (aminotransferaza alaninowa)  $\leq 2,5 \times GGN$ , z wyjątkiem sytuacji, gdy podwyższenie aktywności AspAT i/lub AlAT jest spowodowane przez CLL/SLL
  - bilirubina całkowita  $<3,0 \times GGN$  (z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta)
- Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji: rozpoczęte przed przyjęciem pierwszej dawki leku, kontynuowane przez cały okres trwania badania oraz przez  $\geq 90$  dni po ostatniej dawce zanubrutinibu, 3 miesiące po ostatniej dawce bendamustyny lub 12 miesięcy po ostatniej dawce rytuksymabu, w zależności od tego, który okres jest najdłuższy.
- Pacjenci płci męskiej są kwalifikowani, jeśli przeszli wazektomię lub wrażliwą zgodę na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (w tym metod barierowych) przez cały okres

**SEQUOIA (NCT03336333, publikacja Tam 2022, doniesienie konferencyjne Munir 2023)**

	<p>leczenia oraz przez <math>\geq 90</math> dni po ostatniej dawce zanubrutinibu lub 6 miesięcy po ostatniej dawce bendamustyny, w zależności od tego, który okres jest dłuższy.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zdolność do wyrażenia pisemnej świadomej zgody oraz zrozumienie i przestrzeganie wymagań badania.</li><li>▪ Status del17p (obecność lub brak) potwierdzony wynikiem badania fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) z laboratorium centralnego<sup>^</sup></li></ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Wcześniejsze leczenie systemowe CLL/SLL (z wyjątkiem 1 schematu leczenia przerwanego po &lt;2 tygodnie terapii &gt;4 tygodnie przed randomizacją).</li><li>▪ Pacjent wymagający kontynuacji leczenia kortykosteroidami. Wymagano całkowitego odstawienia kortykosteroidów systemowych <math>\geq 5</math> dni przed rozpoczęciem leczenia ocenianego w badaniu.</li><li>▪ Rozpoznanie białaczki prolimfocytowa lub aktualne podejrzenie, lub postawione w historii rozpoznanie transformacji Richtera</li><li>▪ Istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, w tym:<ul style="list-style-type: none"><li>○ zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem</li><li>○ niestabilna dławica piersiowa w ciągu 3 miesięcy przed skryningiem</li><li>○ zastoinowa niewydolność serca z objawami klasy III lub IV wg NYHA</li><li>○ klinicznie istotne arytmie w historii (np. utrwalony częstoskurcz komorowy, migotanie komór, zespół <i>torsade de pointes</i>)</li><li>○ QTcF &gt;480 ms według wzoru Fridericia (dla celów kwalifikacji wartość QTcF może być obliczana jako średnia z maksymalnie 3 osobnych pomiarów)</li><li>○ blok przedsionkowo-komorowy II stopnia, typu Mobitz II lub III stopnia bez implantacji rozrusznika serca na stałe, w historii</li><li>○ niekontrolowane nadciśnienie, potwierdzone <math>\geq 2</math> kolejnymi pomiarami ciśnienia krwi wykazującymi ciśnienie skurczowe &gt;170 mm Hg i rozkurczowe &gt;105 mm Hg podczas skryningu</li></ul></li><li>▪ Wcześniejsze rozpoznanie nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, raka szyjki macicy lub piersi <i>in situ</i> albo zlokalizowanego raka prostaty z wynikiem w skali Gleasona równym 6 punktów</li><li>▪ Ciężkie zaburzenia krzepnięcia krwi w historii, takie jak hemofilia A, hemofilia B, choroba von Willebranda lub przebyte spontaniczne krwawienia wymagającego przetoczenia krwi lub innej interwencji medycznej</li><li>▪ Udar lub krwotok wewnątrzczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku</li><li>▪ Ciężka lub wyniszczająca choroba płuc</li><li>▪ Niezdolność do połknięcia kapsułek lub choroby znacząco wpływające na czynność układu pokarmowego, takie jak zespół złego wchłaniania, stan po resekcji żołądka lub jelita cienkiego, stan po operacji bariatrycznej, objawowa choroba zapalna jelit, częściowa lub całkowita niedrożność jelit</li><li>▪ Aktywne zakażenie grzybicze, bakteryjne i/lub wirusowe wymagające terapii systemowej</li><li>▪ Rozpoznanie zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez białaczkę lub chłoniaka</li><li>▪ Choroba współistniejąca, która, według badacza, może uczynić podawanie badanego leku niebezpiecznym lub utrudnić interpretację oceny bezpieczeństwa</li><li>▪ Rozpoznane zakażenie wirusem HIV lub status serologiczny wskazujący na aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zgodnie z poniższymi kryteriami:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Dodatni status HBsAg lub obecność przeciwciał HBcAb. Pacjenci z obecnością HBcAb, bez HBsAg, są kwalifikowani do badania, pod warunkiem niewykrywalnego DNAHBV</li><li>○ Obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV). Pacjenci z obecnością przeciwciał przeciwko HCV są kwalifikowani, pod warunkiem niewykrywalnego RNA HCV</li></ul></li><li>▪ Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku</li><li>▪ Kobiety w ciąży lub karmiące piersią</li><li>▪ Szczepienie żywą szczepionką w ciągu 35 dni przed podaniem pierwszej dawki leku</li><li>▪ Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków</li><li>▪ Nadwrażliwość na zanubrutinib, bendamustynę lub rytuksymab lub jakiegokolwiek inne składniki odpowiednich leków</li><li>▪ Pacjent wymagający kontynuacji leczenia silnym inhibitorem lub induktorem CYP3A</li><li>▪ Równoczesny udział w innym terapeutycznym badaniu klinicznym</li><li>▪ Aktywna i/lub trwająca niedokrwistość autoimmunologiczna i/lub małopłytkowość</li></ul>

SEQUOIA (NCT03336333, publikacja <i>Tam 2022</i> , doniesienie konferencyjne <i>Munir 2023</i> )										
autoimmunologiczna (np. idiopatyczna plamica małopłytkowa)										
^ do części randomizowanej badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów bez del(17p), a do nieopisywanej, odrębnej kohorty pacjentów leczonych zanubrutynibem włączano chorych z del(17p).										
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR)	Płeć męska, n (%)		Delecja 17p, n (%)	Niezmutowany IgHV, n (%)		Mutacja TP53, n (%)			
ZAN, N = 241	70 (66–75)	154 (64%)		2 (1%) <sup>^</sup>	125 (53%) [N=234]		15 (6%) [N=232]			
B+R, N = 238	70 (66–74)	144 (61%)		0 (0%)	121 (52%) [N=231]		13 (6%) [N=223]			
^ dwóch pacjentów z del(17)(p13.1) zostało nieprawidłowo randomizowanych do tej grupy chorych, tych pacjentów uwzględniono w analizie ITT.										
Wyjściowe różnice między grupami		Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna była zbalansowana pomiędzy grupami.								
Przeływ chorych	Skrynin g	Random izacja	Otrzym anie leczenia	Zakończenie leczenia						Kontynu acja leczenia
				Progresja choroby	AEs	Decyzja badacza	Wycofanie przez pacjenta	Inne	Ogółem	
ZAN	706 <sup>1</sup>	241 <sup>2</sup> (100%)	240 <sup>3</sup> (99,6%)	11 (4,6%)	20 (8,3%)	1 (0,4%)	2 (0,8%)	0 (0,4%)	34 (14,1%)	206 <sup>6</sup> (85,5%)
B+R		238 <sup>2</sup> (100%)	227 <sup>4</sup> (95,4%)	1 (0,4%)	31 (13,0%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)	3 <sup>5</sup> (1,3%)	39 (16,4%)	0 <sup>7</sup> (0,0%)
Ogółem		479 (100%)	467 (97,5%)	12 (2,5%)	51 (10,6%)	4 (0,8%)	3 (0,6%)	3 (0,6%)	73 (15,2%)	206 (43,0%)
<p>1 dotyczy wszystkich pacjentów poddanych skryningowi pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do badania, w tym 116 pacjentów wykluczono z następujących powodów: niespełnienie kryteriów selekcji (n=80), osiągnięcie zakładanej liczebności grupy (n=17), wycofanie zgody przez pacjenta (n=14), decyzja badacza (n=3), inne (n=2); do badania włączono ostatecznie 590 pacjentów, w tym 479 chorych bez del(17)(p13.1) poddano randomizacji do grup leczonych zanubrutynibem vs bendamustyną + rytuksymabem, a 111 chorych z del(17)(p13.1) włączono do nieopisywanej, odrębnej kohorty pacjentów leczonych zanubrutynibem (kohorta C); w dalszej części opisywano wyłącznie przeływ pacjentów w randomizowanej części badania;</p> <p>2 populacja pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności;</p> <p>3 populacja pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa; 1 pacjent nie otrzymał leczenia z powodu decyzji badacza;</p> <p>4 populacja pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa; 11 pacjentów nie otrzymało leczenia z następujących powodów: wycofanie zgody przez pacjenta (n=6), decyzja badacza (n=2), AEs (n=2), inne (n=1);</p> <p>5 jeden pacjenta zakończył leczenia z powodu długotrwałego wstrzymania leczenia spowodowanego występowaniem AEs, jeden pacjent zakończył leczenie z powodu licznych działań niepożądanych i jeden pacjent nie wyrażał chęci kontynuowania leczenia;</p> <p>6 w momencie odcięcia danych: 7 maja 2021;</p> <p>7 całkowity czas leczenia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem zaplanowano na 6 cykli; do czasu odcięcia danych 39 zakończyło leczenie przedwcześnie, a pozostałych 188 chorych ukończyło całe zaplanowane leczenie, w tym 15 chorych przeszło (<i>cross-over</i>) do terapii zanubrutynibem po potwierdzeniu progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym <i>Munir 2023</i> podano, że dla DCO 31.10.2022 leczenie zanubrutynibem kontynuowało 74,7% pacjentów w grupie interwencyjnej, a jako najczęstsze przyczyny zakończenia leczenia wymieniono AEs i progresję choroby.</p>										
Wyniki										
Analiza skuteczności										
Mediana okresu obserwacji: 26,2 mies. (IQR: 23,7-29,6) ( <i>Tam 2022</i> ):										
<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie badacza: ZAN: 29/241 (12%), 24-mies. PFS:87,7% (95% CI: 82,1; 91,6) vs B+R: 57/238 (24%), 24-mies. PFS: 76,5% (95% CI: 69,6; 82,1); HR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,66), p = 0,00011;</li> </ul>										
Mediana okresu obserwacji: 43,7 mies. (zakres: 0–60) ( <i>Munir 2023</i> ):										
<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie badacza: ZAN: mediana PFS: NO, 42-mies. PFS: 82,4% vs B+R: mediana PFS: 42,2 mies.; HR = 0,30 (95% CI: 0,21; 0,43).</li> </ul>										

## SEQUOIA (NCT03336333, publikacja Tam 2022, doniesienie konferencyjne Munir 2023)

### Analiza bezpieczeństwa:

Mediana obserwacji pod kątem bezpieczeństwa: 26,4 mies. (IQR 24,2–29,5) dla grupy pacjentów leczonych zanubrutynibem vs 25,9 mies. (IQR: 23,4–29,6) dla grupy otrzymującej bendamustynę + rytuksymab (Tam 2022):

#### Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, ZAN vs B+R:

- TEAEs: 224/240 (93,3%) vs 214/227 (94,3%)
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: 126/240 (52,5%) vs 169/227 (74,4%)
- SAEs: 88/240 (36,7%) vs 113/227 (49,8%)
- AE prowadzące do zakończenia leczenia: 20/240 (8,3%) vs 31/227 (13,7%)
- Zmniejszenie dawki stosowanego leczenia z powodu AEs<sup>^</sup>: 20/241 (8,3%) vs 85/238 (37,4%) dla bendamustyny, 0/238 (0,0%) dla rytuksymabu
- Opuszczenie dawki leczenia z powodu AEs<sup>^</sup>: 92/241 (38,3%) vs nie dotyczy

#### Poszczególne AEs, ZAN vs B+R<sup>1</sup>:

- Migotanie przedsionków: 8/240 (3,3%) vs 6/227 (2,6%)
- Migotanie przedsionków  $\geq 3$  stopnia: 1/240 (0,4%) vs 3/227 (1,3%)
- Nadciśnienie tętnicze: 34/240 (14,2%) vs 24/227 (10,6%)
- Nadciśnienie tętnicze  $\geq 3$  stopnia: 15/240 (6,3%) vs 11/227 (4,8%)
- Krwawienie: 108/240 (45,0%) vs 25/227 (11,0%)
- Krwawienie  $\geq 3$  stopnia: 9/240 (3,8%) vs 4/227 (1,8%)
- Neutropenia: 38/240 (15,8%) vs 129/227 (56,8%)
- Zakażenia: 149/240 (62,1%) vs 127/227 (55,9%)
- Ból stawów: 32/240 (13,3%) vs 20/227 (8,8%)
- Duży krwotok (z ang. *major bleeding*): 12/240 (5,0%) vs 4/227 (1,8%)
- Inny nowotwór złośliwy: 31/240 (12,9%) vs 20/227 (8,8%)
- Zmęczenie<sup>2</sup>: 1-2 stopnia: 26/240<sup>3</sup> (10%)<sup>4</sup> vs 1-2 stopnia: 17/227 (7%)<sup>4</sup>
- Zmęczenie<sup>2</sup>: 1-2 stopnia: 25/240<sup>3</sup> (10%), 3/240<sup>3</sup> (1%) vs 1-2 stopnia: 34/227 (15%), 3 stopnia: 2/227 (1%)

Wydłużony okres obserwacji, DCO: 31.10.2022 (Munir 2023):

#### Poszczególne AEs, ZAN vs B+R:

- Migotanie lub trzepotanie przedsionków; 5,0% vs 2,6%
- Nadciśnienie tętnicze: 17,5% vs 13,7%
- Krwawienie: 48,8% vs 12,3%
- Zakażenie: 72,9% vs 62,6%
- Neutropenia: 16,7% vs 56,8%
- Krwawienie  $\geq 3$  stopnia: 5,8% vs 1,8%
- Zakażenie  $\geq 3$  stopnia: 23,8% vs 22,0%

<sup>^</sup> informacje przedstawione w części odnośnie czasu ekspozycji na leczenie;

1 tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawiono zdarzenia szczególnego zainteresowania (*adverse events of interest*);

2 zdarzenie należące do najczęstszych AEs; przedstawiono częstość występowania z podziałem na stopnie nasilenia zdarzeń: 1-2, 3, 4 oraz 5, pacjentów z  $\geq 1$  zdarzeniem danego typu liczone jednokrotnie, dla najwyższego stopnia nasilenia;

3 jeden pacjent nie otrzymał zanubrutynibu i nie został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa;

4 odnotowano wyłącznie zdarzenia 1-2 stopnia nasilenia.

### Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki dla punktów końcowych uwzględnionych we włączonym do analizy klinicznej porównaniu pośrednim wykonanym metodą MAIC.
- W ramach badania SEQUOIA pacjentów bez del(17)(p13.1) kwalifikowano do kohorty 1 i w wyniku randomizacji w stosunku 1:1 przypisywano ich do grupy leczonej zanubrutynibem lub bendamustyną + rytuksymabem. Z kolei chorych z del(17)(p13.1) nie poddawano randomizacji i włączano ich do odrębnie analizowanej kohorty 2, w której wszyscy pacjenci byli leczeni zanubrutynibem. Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, wszystkie informacje przedstawione w niniejszej tabeli odnoszą się do kohorty 1.

<i>Tam 2022</i>	Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lympho-cytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2022; 23(8):1031-1043. DOI:10.1016/S1470-2045(22)00293-5
<i>Munir 2023</i>	Munir T, Shadman M, Robak T, R. Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Simkovic M, Österberg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Ciepluch H, Greil R, Hanna M, Tani M, Trneny M, M. Brander D, W. Flinn I, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, De Guibert S, Tumyan G, Laribi K, Antonio Garcia Marco J, Li J, Tian T, Ramakrishnan V, Liu Y, Szeto A, Paik J, Cohen A, Tam C, Jurczak W. P639: ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. <i>Hemasphere</i> . 2023 Aug 8;7(Suppl ):e15364af. doi: 10.1097/01.HS9.0000969460.15364.af. PMID: PMC10429085.

### III. Analiza ekonomiczna (AE)

1) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1, ust. 2 pkt 1-6, ust. 11 Rozporządzenia)

#### Uzasadnienie:

- a) Przedstawiona analiza ekonomiczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności:
- obinutuzumab+chlorambucyl;
  - fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab;
  - bendamustyna+rytuksymab;
  - chlorambucyl+rytuksymab
- b) Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na istotne statystyczne różnice między porównywanymi technologiami dla części punktów końcowych, m.in. w zakresie profilu bezpieczeństwa - w związku z powyższym jedyną zasadną techniką analizy jest analiza kosztów-użyteczności.
- c) Stosowane technologie różni czas ekspozycji na lek, w związku z czym różnice w efekcie zdrowotnym i koszcie terapii będą obserwowane w horyzoncie przekraczającym przyjęty rok (dwa lata w analizie wrażliwości). Ze względu na problem zdrowotny (choroba przewlekła) odpowiednim horyzontem analizy powinien być horyzont dożywności.

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

a) Odpowiedź dotyczącą wybranych komparatorów przedstawiono w pkt II. 1

b) Wybór techniki przeprowadzenia analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Calquence oparto o wyniki wcześniej wykonanej analizy klinicznej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim NMA w porównaniu terapii akalabrutynibem z leczeniem skojarzonym wenetoklaksem z ibrutynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic między schematami w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego tj. czasu wolnego od progresji (PFS) jak i przeżycia całkowitego (OS). Wyniki dla porównania w populacji ogólnej przedstawiono w kolejnej tabeli.



Komparator	HR (95% CI)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</b>	
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7miesiący, ocena niezależnej komisji	0,93 (0,48; 1,78)
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena badaczy	0,77 (0,37; 1,62)
Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesiący	0,89 (0,49; 1,59)
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	
Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący	0,57 (0,19; 1,77)
Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesiący	1,03 (0,40; 2,62)

Włączone do analizy klinicznej analizy MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparison*) wskazują również na brak różnic między wnioskowaną interwencją a wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem i monoterapią zanubrytynibem. Najważniejsze wyniki przedstawiono poniżej.

Punkt końcowy	Wariant analizy	HR (95% CI)
<b>AKA vs WEN+OBI</b>		
PFS	Okres obserwacji: mediana 28 miesiący (ELEVATE-TN) vs 29 miesiący (CLL14) (Davids 2021), ESS = 51 vs N = 216	1,24 (0,57; 2,70), p = 0,59
PFS	Okres obserwacji: mediana 47 miesiący (ELEVATE-TN) vs 40 miesiący (CLL14) (Davids 2021a), ESS = 51 vs N = 216	0,96 (0,56; 1,65), p = 0,883
OS	Okres obserwacji: mediana 47 miesiący (ELEVATE-TN) vs 40 miesiący (CLL14) (Davids 2021a), ESS = 51 vs N = 216	0,99 (0,51; 1,91), p = 0,974
<b>AKA vs ZAN</b>		
PFS	24 miesięczne PFS: 92% (85%; 96%) vs 88% (82%; 92%), (Kittai 2023)	0,76 (0,40; 1,45)
	36 miesięczne PFS: 86% (78%; 91%) vs 84% (79%; 88%), (Alan 2023)	0,91 (0,53; 1,56)

Analizy Agencji wskazują w uwadze na nieuwzględnienie w analizie ekonomicznej istotnych statystycznie różnic m.in. dotyczących bezpieczeństwa stosowania poszczególnych terapii. W obliczeniach wykonanych w ramach analizy minimalizacji-kosztów uwzględniono koszty leczenia

zdarzeń niepożądanych występujących u przynajmniej 5% pacjentów w badaniu *ELEVATE-TN*, dla których przypisano częstości występowania w oparciu o wyniki badań właściwych dla poszczególnych schematów leczenia. Jako że raportowane częstości zdarzeń niepożądanych dotyczą bezpośrednio porównywanych terapii, obliczenia w analizie ekonomicznej uwzględniają w sposób bezpośredni różnice w bezpieczeństwie między wnioskowaną interwencją a komparatorami. Ponadto należy podkreślić, że skoro pewne aspekty dotyczące bezpieczeństwa przemawiają na korzyść akalabrutynibu, ograniczenie się do minimalizacji kosztów jest podejściem konserwatywnym.

Ponadto, w Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla leku Brukinsa (AWA nr OT.423.1.15.2023) wskazano na brak zasadności przeprowadzania CUA na podstawie nieistotnych statycznie wyników porównania pośredniego ZAN i AKA przeprowadzonego dla punktów końcowych PFS i OS, mimo istotnych statycznie wyników dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (odpowiedź na pismo AOTMiT firmy BeiGene Polska sp. z o.o. z 12 czerwca 2023 roku, pkt IV ppkt 6) – w opinii AOTMiT w tej sytuacji prawidłową techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów. CMA przeprowadzono również na potrzeby wniosku o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu leczniczego Calquence® w 2. linii leczenia PBL – w AWA nr OT.423.1.37.2023 wskazano, że „*podejście wnioskodawcy można (...) uznać za konserwatywne (nieudające nieuprawnionej przewagi ocenianej interwencji) i dopuszczalne uproszczenie*” (str. 40). Kierując się dotychczasowym podejściem metodologicznym AOTMiT, w niniejszej analizie ekonomicznej AKA porównano z wybranymi komparatorami z wykorzystaniem CMA.

c) Analizę minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Calquence we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono w rocznym horyzoncie, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oszacowano wydatki w horyzoncie dwuletnim. Przyjęcie rocznego horyzontu pozwala na oszacowanie cyklicznych, powtarzalnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów. Dwuletni horyzont w analizie wrażliwości odpowiada okresowi obowiązywania decyzji refundacyjnej. W podobnym procesie refundacyjnym dotyczącym rozszerzenia wskazań dla akalabrutynibu w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL w analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont dwuletni (porównanie z ibrutinibem oraz wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem) i takie podejście zostało ocenione przez Analityków AOTMiT za właściwe (AWA nr OT.423.1.37.2023). Z kolei w AWA nr 4231.45.2021 analitycy Agencji przedstawili porównanie kosztów terapii AKA oraz WEN+OBI, stanowiące de facto uproszczoną analizę minimalizacji kosztów, również w rocznym horyzoncie czasowym. Analogiczne założenie zostało również przyjęte w analizie minimalizacji kosztów wykonanej dla niraparybu w monoterapii, w porównaniu z olaparybem w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W powyższym wskazaniu leczenie niraparybem może być stosowane przez maksymalnie 3 lata, natomiast terapia olaparybem nie może przekraczać dwóch lat. W wykonanej analizie minimalizacji kosztów przyjęto horyzont roczny i został on uznany przez Analityków AOTMiT za prawidłowy (OT.4231.23.2021).

## **2) Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (§5 ust. 8 Rozporządzenia)**

### **Uzasadnienie:**

**Analiza wnioskodawcy zawiera kalkulacje (§5 ust. 6 pkt 3) do których zastosowanie ma §5 ust. 2 pkt 5).**

**W zestawieniu przedstawiono wyłącznie wartość z publikacji bez szczegółowej charakterystyki przeglądu. W analizie nie uwzględniono dodatkowo spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi oraz drogą podania leku (i.v. vs p.o.).**

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, w analizie ekonomicznej przeprowadzono kalkulacje i obliczenia, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań. W oparciu o wyniki analizy klinicznej, w ramach której wykazano brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorami analizę wykonano techniką minimalizacji kosztów. Ze względu na jednakową skuteczność kliniczną porównywanych terapii niezależnie od przyjętej wartości użyteczności wybór terapii z najkorzystniejszym współczynnikiem koszty/efekty (CUR) będzie zawsze identyczny, w związku z czym nie jest zasadne przeprowadzenie przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

#### **IV. Analiza wpływu na budżet (BIA)**

1) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy o refundacji nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

#### Uzasadnienie:

- Po uruchomieniu analizy wrażliwości w arkuszu „BIA\_SA” pojawia się komunikat z Microsoft Visual Basic o treści: *Run-time error '438': Object doesn't support this property or method.*
- W arkuszu „Oszacowanie\_Populacji” pojawiają się błędy typu „#ARG!”.
- Arkusz „ToT” pojawiają się błędy typu „#DZIEL/0!”.

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W odniesieniu do błędu występującego po uruchomieniu analizy wrażliwości, kod zamieszczony w modelu ekonomicznym napisany z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application zawierał odniesienia do komórek w arkuszu Excel zapisane w formacie, który mógł powodować niewłaściwe działanie analizy wrażliwości. Błąd ten odnosił się do zmiennej typu „string”, która nie była związana z obliczeniami przeprowadzonymi w ramach analizy wrażliwości, w związku z czym błąd generowany przy próbie odtworzenia obliczeń nie wpływa na wyniki analizy oraz same obliczenia wykonywane są w sposób prawidłowy. W załączniku do niniejszego dokumentu dołączono arkusz kalkulacyjny (Załącznik nr 1.1), w którym naprawiono wyżej wymienione błędy.

#### **V. Wskazanie źródeł danych:**

1) Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

#### Uzasadnienie:

W analizie klinicznej odwołano się do materiałów firmy AstraZeneca „AZ 2024 – Astra Zeneca. Acalabrutinib - MAIC of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib vs Zanubrutinib in CLL. Data on file (PowerPoint presentation), January 2024” Wskazane dane nie zawierają danych dot. autorów niepublikowanego dokumentu. Proszę o udostępnienie wskazanego dokumentu.

#### Odpowiedź wnioskodawcy:

W załączniku (Załącznik nr 1.2) do niniejszego dokumentu dołączono wskazaną prezentację AstraZeneca.

W odpowiedzi na prośby dotyczące analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

1) Uwzględnienie w analizie klinicznej badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego:

- *Sharman J.P.; Ghia P.; Miranda P.; Bajwa N.; Rule S.; Shaw B.; Seymour J.F. Analysis of ventricular arrhythmias and sudden death from prospective, randomized clinical trials of acalabrutinib. British Journal of Haematology / 2024. DOI: 10.1111/bjh.19469;*

W publikacji *Sharman 2023* oceniano wpływ terapii akalabrutynibem na ryzyko występowania nagłych zgonów oraz śmiertelnych i niezakończonych zgonem arytmii komorowych na podstawie pięciu badań klinicznych, w tym trzech prób z randomizacją: *ASCEND*, *ELEVATE-TN*, *ELEVATE-RR*, i dwóch badań nierandomizowanych: *CL-001* i *CL-003*. W każdym z wymienionych badań ocenianą interwencją był akalabrutynib, jednak poszczególne próby różniły się pomiędzy sobą ocenianą populacją – do części badań włączano pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, a do innych kwalifikowano chorych z oporną lub nawrotową CLL. W przeprowadzonych przez autorów analizach oceniano łącznie dane z wszystkich wymienionych badań, prezentując wyniki wyłącznie dla mieszanej populacji obejmującej zarówno chorych z wcześniej nieleczoną, jak i oporną lub nawrotową CLL. Ze względu na brak możliwości wyróżnienia wyników poszukiwanych w analizie klinicznej, tj. dla akalabrutynibu stosowanego u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL, publikacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

- *Stożek-Tutro A; Reczek M; Kawalec P. Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol Jul 2024;201():104428. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104428;*

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową *Stożek-Tutro 2024* miał na celu porównanie profilu bezpieczeństwa wybranych terapii celowanych pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w populacji pacjentów w podeszłym wieku lub z istotnymi chorobami współistniejącymi, na podstawie badań RCT.

Najważniejsze informacje odnośnie metodyki, wyników i wniosków przeglądu *Stożek-Tutro 2024* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego *Stożek-Tutro 2024*.

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową <i>Stożek-Tutro 2024</i>	
Cel i źródło finansowania przeglądu	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie profilu bezpieczeństwa wybranych terapii celowanych stosowanych w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) w populacji pacjentów w podeszłym wieku lub z istotnymi chorobami współistniejącymi, na podstawie badań RCT</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu</p>
Metodyka przeglądu	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u></p> <p>Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do 23 maja 2023).</p> <p>Dodatkowo przeszukano wybrane: strony internetowe agencji rządowych: EMA</p>

	<p>(<i>European Medicine Agency</i>), rejestry badań klinicznych (<i>clinicaltrials.gov, EU Clinical Trial Register</i>), strony internetowe konferencji i towarzystw naukowych w obszarze hematologii i onkologii (ASCO, ASH, EHA i inne). Przeanalizowano referencje włączonych publikacji, w celu odnalezienia innych spełniających kryteria włączenia publikacji, nieindeksowanych w przeszukiwanych w bazach danych. Przeszukano ręcznie inne strony internetowe oraz skontaktowano się z autorami wyselekcjonowanych publikacji.</p> <p>Ostatnia data wyszukiwania w dodatkowych źródłach: 1 lipca 2023. Nie zastosowano restrykcji czasowych, z wyjątkiem przeszukiwania stron internetowych towarzystw i organizacji ograniczonych do ostatnich 12 miesięcy (2022-2023).</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania, zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Populacja</u>: dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), niekwalifikujący się do terapii opartej na fludarabinie ze względu na podeszły wiek i/lub obecność chorób współistniejących (populacja <i>unfit</i>)</li> <li>▪ <u>Interwencja</u>: akalabrutynib, akalabrutynib + obinutuzumab, ibrutynib, ibrutynib + obinutuzumab, ibrutynib + rytuksymab, ibrutynib + wenetoklaks, obinutuzumab + chlorambucyl, ofatumumab + chlorambucyl, pirtobrutynib, umbralizyb + ublituksymab, wenetoklaks + obinutuzumab, zanubrutynib</li> <li>▪ <u>Komparatory</u>: akalabrutynib, akalabrutynib + obinutuzumab, ibrutynib, ibrutynib + obinutuzumab, ibrutynib + rytuksymab, ibrutynib + wenetoklaks, obinutuzumab + chlorambucyl, ofatumumab + chlorambucyl, pirtobrutynib, umbralizyb + ublituksymab, wenetoklaks + obinutuzumab, zanubrutynib; dodatkowe komparatory wykorzystane przy tworzeniu sieci porównań pośrednich: chlorambucyl, chlorambucyl + rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab</li> <li>▪ <u>Punkty końcowe</u>: AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs 1-5stopnia, AEs 3-5stopnia, SAEs 1-5stopnia, SAEs 3-5stopnia, niedokrwistość 1-5stopnia, niedokrwistość 3-5stopnia, małopłytkowość 1-5stopnia, małopłytkowość 3-5stopnia, neutropenia 1-5stopnia, neutropenia 3-5stopnia, gorączka neutropeniczna 1-5stopnia, gorączka neutropeniczna 3-5stopnia, biegunka 3-5stopnia, zakażenia 3-5stopnia, zapalenie płuc 1-5stopnia, zapalenie płuc 3-5 stopnia, nadciśnienie 1-5stopnia, migotanie przedsionków 3-5stopnia, nowotwory wtórne</li> <li>▪ <u>Rodzaj badań</u>: badania RCTs opublikowane w pełnym tekście (raport z badania lub doniesienia konferencyjne, takie jak abstrakty, postery lub prezentacje włączano jedynie, jeśli stanowiły dokumenty dodatkowe do publikacji pełnotekstowej)</li> <li>▪ <u>Dodatkowe kryteria</u>: publikacje w języku angielskim</li> </ul>
Włączone badania	Włączono 10 badań RCT, w tym 1 badanie dla akalabrutynibu – <i>ELEVATE-TN</i> <sup>1</sup> , 3 badania dla właściwych komparatorów: dla wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem – <i>CLL14</i> <sup>2</sup> , dla ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem – <i>GLOW</i> <sup>3</sup> , dla zanubrutynibu – <i>SEQUOIA</i> <sup>4</sup> oraz 6 badań oceniających inne interwencje
Najważniejsze wyniki	Wyniki metaanalizy sieciowej <sup>5</sup> dla następujących porównań: akalabrutynib vs

zanubrutynib (AKA vs ZAN), akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab (AKA vs WEN+OBI), akalabrutynib vs wenetoklaks + ibrutynib (AKA vs WEN+IBR), akalabrutynib vs obinutuzumab + chlorambucyl<sup>#</sup> (AKA vs OBI+CLB):

- AEs prowadzące do zakończenia leczenia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 0,54 (95% CI: 0,23, 1,25)
  - AKA vs WEN+IBR: OR = **0,08 (95% CI: 0,01, 0,39)**
  - AKA vs ZAN: OR = 1,3 (95% CI: 0,37, 4,55)
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = 0,56 (95% CI: 0,28, 1,08)
- AEs 1-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 3,58 (95% CI: 0,23, 130,04)
  - AKA vs WEN+IBR: OR = **0,02 (95% CI: 0, 0,28)**
  - AKA vs ZAN: OR = 0,42 (95% CI: 0,03, 4,4)
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = **0,2 (95% CI: 0,03, 0,83)**
- AEs 3-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = **0,38 (95% CI: 0,2, 0,73)**
  - AKA vs WEN+IBR: OR = **0,31 (95% CI: 0,15, 0,66)**
  - AKA vs ZAN: OR = 1,91 (95% CI: 0,81, 4,48)
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = **0,42 (95% CI: 0,27, 0,66)**
- SAEs 1-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 1,26 (95% CI: 0,68, 2,34)
  - AKA vs WEN+IBR: OR = 0,74 (95% CI: 0,34, 1,55)
  - AKA vs ZAN: OR = **2,6 (95% CI: 1,18, 5,74)**
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = **1,67 (95% CI: 1,04, 2,72)**
- SAEs 3-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 0,77 (95% CI: 0,35, 1,68)
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = **1,74 (95% CI: 1,06, 2,9)**
- Niedokrwistość 1-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 1,41 (95% CI: 0,63, 3,19)
  - AKA vs WEN+IBR: OR = 1,23 (95% CI: 0,47, 3,17)
  - AKA vs ZAN: OR = **3,52 (95% CI: 1,04, 12,22)**
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = 1,21 (95% CI: 0,65, 2,31)
- Niedokrwistość 3-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 0,75 (95% CI: 0,24, 2,29)
  - AKA vs WEN+IBR: OR = 0,58 (95% CI: 0,06, 4,79)
  - AKA vs ZAN: OR = 4,36 (95% CI: 0,35, 150,2)
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = 0,94 (95% CI: 0,4, 2,19)
- Małopłytkowość 1-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = 0,45 (95% CI: 0,19, 1,03)
  - AKA vs WEN+IBR: OR = 1,36 (95% CI: 0,48, 3,85)
  - AKA vs ZAN: OR = **5,32 (95% CI: 1,45, 20,5)**
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = **0,47 (95% CI: 0,22, 0,94)**
- Małopłytkowość 3-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = **0,22 (95% CI: 0,06, 0,67)**
  - AKA vs WEN+IBR: OR = 0,88 (95% CI: 0,2, 3,62)
  - AKA vs ZAN: OR = 3,24 (95% CI: 0,48, 22,89)
  - AKA vs OBI+CLB<sup>#</sup>: OR = **0,2 (95% CI: 0,06, 0,52)**
- Neutropenia 1-5 stopnia:
  - AKA vs WEN+OBI: OR = **0,14 (95% CI: 0,07, 0,27)**
  - AKA vs WEN+IBR: OR = **0,28 (95% CI: 0,13, 0,61)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs ZAN: OR = 1,19 (95% CI: 0,48, 2,97)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = <b>0,14 (95% CI: 0,08, 0,25)</b></li> <li>▪ <u>Neutropenia 3-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = <b>0,12 (95% CI: 0,06, 0,23)</b></li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = <b>0,27 (95% CI: 0,12, 0,6)</b></li> <li>○ AKA vs ZAN: OR = 1,37 (95% CI: 0,52, 3,54)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = <b>0,15 (95% CI: 0,08, 0,26)</b></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Gorączka neutropeniczna 1-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = <b>0,11 (95% CI: 0,01, 0,62)</b></li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 0,28 (95% CI: 0,02, 3,82)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = <b>0,17 (95% CI: 0,02, 0,74)</b></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Gorączka neutropeniczna 3-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = <b>0,12 (95% CI: 0,01, 0,69)</b></li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 0,28 (95% CI: 0,02, 3,81)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = <b>0,17 (95% CI: 0,02, 0,73)</b></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Nadciśnienie 1-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = 2,14 (95% CI: 0,45, 12,56)</li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 0,88 (95% CI: 0,15, 5,76)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = 2,79 (95% CI: 0,76, 13,65)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Migotanie przedsionków 1-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = 7,75 (95% CI: 0,74, 280,36)</li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 0,94 (95% CI: 0,06, 34,69)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = <b>9,31 (95% CI: 1,39, 280,9)</b></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Biegunka 1-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = 0,89 (95% CI: 0,45, 1,76)</li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = <b>0,26 (95% CI: 0,11, 0,6)</b></li> <li>○ AKA vs ZAN: OR = 1,57 (95% CI: 0,51, 4,8)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = <b>1,96 (95% CI: 1,22, 3,2)</b></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Zakażenia 3-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs ZAN: OR = 0,77 (95% CI: 0,19, 3,25)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = 1,82 (95% CI: 0,92, 3,77)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Zapalenie płuc 1-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = 1,71 (95% CI: 0,47, 6,94)</li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 2,47 (95% CI: 0,61, 10,99)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = 2,69 (95% CI: 0,97, 8,88)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Zapalenie płuc 3-5 stopnia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = 0,94 (95% CI: 0,15, 6,4)</li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 1,11 (95% CI: 0,16, 8,7)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = 1,3 (95% CI: 0,27, 7,2)</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Nowotwory wtórne:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AKA vs WEN+OBI: OR = 0,85 (95% CI: 0,32, 2,27)</li> <li>○ AKA vs WEN+IBR: OR = 1,54 (95% CI: 0,44, 5,63)</li> <li>○ AKA vs ZAN: OR = 0,24 (95% CI: 0,04, 1,61)</li> <li>○ AKA vs OBI+CLB#: OR = 1,18 (95% CI: 0,55, 2,62)</li> </ul> </li> </ul>
Wnioski	<p>Poszczególne terapie celowane, stosowane w pierwszej linii leczenia CLL, mają charakterystyczne profile działań niepożądanych, różniące się rodzajem klinicznie istotnych AEs, ich częstością występowania i ciężkością.</p> <p>Wśród leków celowanych stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, monoterapie</p>

	<p>wydają się bezpieczniejsze niż leczenie skojarzone u chorych w zaawansowanym wieku i/lub z chorobami współistniejącymi. Najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa wykazują inhibitory kinazy Brutona drugiej generacji (zanabrutynib, akalabrutynib), a w następnej kolejności wenetoklaks + obinutuzumab i chlorambucyl + obinutuzumab. Przewaga inhibitorów kinazy Brutona drugiej generacji, szczególnie zanabrutynibu, jest widoczna w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa (AEs 3-5 stopnia, SAEs 1-5 stopnia) oraz toksyczności hematologicznej (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość). Zaletą WEN+OBI i CLB+OBI w porównaniu do innych terapii jest dobry ogólny profil bezpieczeństwa (AEs 1-5 stopnia, SAEs 3-5 stopnia), za który odpowiada ukierunkowany mechanizm działania leków i ograniczony czas leczenia.</p> <p>Obok wykazanej skuteczności leczenia, wybór pierwszej linii terapii CLL powinien uwzględniać preferencje i charakterystykę pacjenta, w tym profil mutacji genetycznych, zaawansowany wiek, obecność chorób współistniejących, inne aktualnie stosowane terapie oraz potencjalny profil działań niepożądanych. U pacjentów w zaawansowanym wieku lub z licznymi chorobami współistniejącymi wskazana jest monoterapia (np. inhibitory kinazy Brutona II generacji), co pozwala zmniejszyć ryzyko nietolerancji leczenia i uniknąć dodatkowych powikłań spowodowanych interakcjami lekowymi. Leczenie ograniczone czasowo (WEN+OBI, CLB+OBI) jest korzystne u chorych z trudnościami z połykaniem leków, wynikającymi z zaawansowanego wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.</p> <p>Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, poszerzających informacje odnośnie bezpieczeństwa terapii celowanych, stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, w tym prób RCT, pozwalających na przeprowadzenie porównań bezpośrednich oraz badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.</p>
--	--

- # komparator dodatkowy, stosowany w ramieniu komparatora w badaniu RCT oceniającym akalabrutynib;
  - 1 włączone do własnej analizy klinicznej badanie RCT oceniające akalabrutynib;
  - 2 badanie włączone do własnej analizy klinicznej, pozwalające na porównanie pośrednie akalabrutynibu z wenetoklaksem + obinutuzumabem, uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą Buchera oraz wykorzystane we włączonej do analizy klinicznej analizie MAIC;
  - 3 badanie włączone do własnej analizy klinicznej; pozwalające na porównanie pośrednie akalabrutynibu z ibrutynibem + wenetoklaksem, uwzględnione w porównaniu pośrednim metodą Buchera;
  - 4 badanie wykorzystane w uwzględnionej we własnej analizie klinicznej analizie MAIC, porównującej pośrednio akalabrutynib vs zanabrutynib;
  - 5 w analizach wykorzystano model efektów stałych (*fixed*).
- **Zhao ZX; Yang TY; Wang YH; Zhang L; Li J; Su YW. Cardiovascular events of Bruton's tyrosine kinase inhibitors: A real-world study based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. Br J Clin Pharmacol 2024; 1–14. DOI: 10.1111/bcp.16127 · Ref ID: 38831641;**

W publikacji *Zhao 2024* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa inhibitorów kinazy Brutona, ze szczególnym uwzględnieniem ich kardiotoxyczności, na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie FAERS.

W analizie uwzględniono trzy dopuszczone do obrotu przez FDA inhibitory kinazy Brutona: ibrutynib, akalabrutynib i zanabrutynib. Ekstrahowano dane o zgłoszeniach związanych ze stosowaniem jednego z wymienionych leków w dowolnym wskazaniu, w okresie od stycznia 2013 (data pierwszej rejestracji ibrutynibu) do grudnia 2022.



W ramach przeprowadzonej przez autorów analizy kardi toksyczności BTKi uwzględniono osiem kategorii zdarzeń definiowanych zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA, v.25.0.11, według następujących standaryzowanych terminów (SMQ, *standardized MedDRA query*): arytmia sercowa, niewydolność serca, kardiomiopatia, zdarzenia zatorowe i zakrzepowe, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie płucne, wydłużenie QT lub zespół *torsade de pointes*.

W przeprowadzonych analizach jako podstawową ocenianą jednostką przyjęto parę lek – zdarzenie niepożądane, przy czym uwzględniano jedynie produkt leczniczy uznany jako główny czynnik podejrzewany o wywołanie danego zdarzenia (*primary suspect*). Poszukiwane zdarzenie (*case*), uwzględniane w analizie definiowano jako wystąpienie sercowo-naczyniowego AEs (jeden z wymienionych powyżej terminów) związanego ze stosowaniem BTKi, a zdarzenia inne niż poszukiwane (*non-case*) to każde inne AE związane ze stosowaniem BTKi.

Ostatecznie, zidentyfikowano 37 112 651 poszukiwanych przypadków zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022. Wśród nich, 10 353 zgłoszeń dotyczyło leczenia jednym z inhibitorów kinazy Brutona, uwzględnionych w analizie, w tym: 9 967 dla ibrutynibu, 340 dla akalabrutynibu i 46 dla zanubrutynibu. Poniżej przedstawiono informacje dotyczące interwencji wnioskowanej – akalabrutynibu oraz właściwego komparatora: zanubrutynibu.

W kolejnych tabelach przedstawiono informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej analizowanych pacjentów, u których zaobserwowano kardi toksyczność związaną ze stosowaniem akalabrutynibu oraz charakterystykę odnotowanych u nich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 8. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie, u których zaobserwowano kardi toksyczność związaną ze stosowaniem akalabrutynibu, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022 (N = 340).

Wiek	Płeć	Wskazanie	Źródło zgłoszenia	Kraj zgłoszenia	Rok zgłoszenia
Mediana: 74 lata: (IQR: 67-81)	Mężczyźni: 80 (23,53%)	CLL: 190 (55,88%)	Pracownik służby zdrowia: 169 (49,71%)	USA: 81 (23,82%)	2017: 9 (2,65%)
Podgrupy wiekowe:	Kobiety: 158 (46,47%)	MCL: 29 (8,53%)	Nieznane: 121 (35,59%)	Francja: 1 (0,29%)	2018: 11 (3,24%)
19-60 lat: 16 (4,71%)	Nieznane: 102 (30,00%)	WM: 3 (0,88%)		Kanada: 8 (2,35%)	2019: 9 (2,65%)
61-70 lat: 29 (8,52%)		Białaczka limfocytowa: 4 (1,18%)		Niemcy: 9 (2,65%)	2020: 29 (8,53%)
71-80 lat: 59 (17,35%)		Białaczka limfocytowa z małych komórek B: 5 (1,47%)		Inny region: 14 (4,12%)	2021: 84 (24,71%)
≥81 lat: 37 (10,88%)		NHL: 1 (0,29%)		Nieznane: 227 (66,76%)	2022: 198 (58,24%)
Nieznane: 199 (58,53%)		Inne wskazanie: 107 (31,47%)			
		Nieznane: 1 (0,29%)			

CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (z ang. *Mantle Cell Lymphoma*), WM – makroglobulinemia Waldenstroma (z ang. *Waldenstrom's Macroglobulinemia*), NHL – chłoniak nie-Hodgkina (z ang. *non-Hodgkin's Lymphoma*).

Tabela 9. Rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów uwzględnionych w analizie, u których zaobserwowano kardi toksyczość związaną ze stosowaniem akalabrutynibu, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022 (N = 340).

Zakończone zgonem	Zagrażające życiu	Wymagające hospitalizacji <sup>1</sup>	Skutkujące niepełnosprawnością	Wymagające interwencji	Skutkujące uszkodzeniem płodu	Inne ciężkie ( <i>serious</i> ) AE
25 (7,35%)	19 (5,59%)	131 (38,53%)	2 (0,59%)	0 (0,0%)	3 (0,88%)	229 (67,35%)

<sup>1</sup> przyjęcie do szpitala lub przedłużenie hospitalizacji.

Tabela 10. Toksyczność kardiologiczna związana ze stosowaniem akalabrutynibu odnotowana u pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022 (N = 340).

Standaryzowany termin MedDRA	n (%), N = 340
Arytmia sercowa	3 (0,88%)
Kardiomiopatia	38 (11,18%)
Niewydolność serca	28 (8,24%)
Choroba niedokrwienna serca	50 (14,71%)
Nadciśnienie	47 (13,82%)
Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe	88 (25,88%)
Nadciśnienie płucne	2 (0,59%)
Wydłużenie QT lub zespół <i>torsade de pointes</i>	1 (0,29%)

W kolejnych tabelach przedstawiono informacje odnośnie charakterystyki wyjściowej analizowanych pacjentów, u których zaobserwowano kardi toksyczość związaną ze stosowaniem zanubrutynibu oraz charakterystykę odnotowanych u nich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w analizie, u których zaobserwowano kardi toksyczość związaną ze stosowaniem zanubrutynibu, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022 (N = 46).

Wiek	Płeć	Wskazanie	Źródło zgłoszenia	Kraj zgłoszenia	Rok zgłoszenia
Mediana: 71 lata (IQR: 64-72) Podgrupy wiekowe:	Mężczyźni: 3 (6,52%) Nieznane: 43 (93,48%)	CLL: 16 (34,78%) MCL: 6 (13,04%) WM: 10	Pracownik służby zdrowia: 33 (71,74%) Nieznane: 12 (26,09%)	USA: 21 (45,65%) Francja: 2 (4,35%) Niemcy: 2	2019: 3 (6,52%) 2020: 10 (21,74%) 2021: 11

71-80 lat: 3 (6,52%)  Nieznane: 43 (93,48%)		(21,74%)  NHL: 1 (2,17%)  Inne wskazanie: 10 (21,39%)  Nieznane: 3 (6,52%)		(4,35%)  Inny region: 19 (41,30%)  Nieznane: 2 (4,35%)	(23,91%)  2022: 22 (47,83%)
---	--	--	--	--	--------------------------------------

CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), MCL – chłoniak z komórek płaszczka (z ang. *Mantle Cell Lymphoma*), WM – makroglobulinemia Waldenstroma (z ang. *Waldenstrom's Macroglobulinemia*), NHL – chłoniak nie-Hodgkina (z ang. *non-Hodgkin's Lymphoma*).

Tabela 12. Rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów uwzględnionych w analizie, u których zaobserwowano kardiotoxyczność związaną ze stosowaniem zanubrutynibu, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022 (N = 46).

Zakończone zgonem	Zagrażające życiu	Wymagające hospitalizacji <sup>1</sup>	Skutkujące niepełnosprawnością	Wymagające interwencji	Skutkujące uszkodzeniem płodu	Inne ciężkie ( <i>serious</i> ) AE
8 (17,40%)	3 (6,52%)	21 (45,65%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	27 (58,70%)

<sup>1</sup> przyjęcie do szpitala lub przedłużenie hospitalizacji.

Tabela 13. Toksyczność kardiologiczna związana ze stosowaniem zanubrutynibu odnotowana u pacjentów uwzględnionych w analizie, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2013-2022 (N = 46).

Standaryzowany termin MedDRA	n (%), N = 46
Arytmia sercowa	17 (36,96%)
Kardiomiopatia	7 (15,22%)
Niewydolność serca	1 (2,17%)
Choroba niedokrwienna serca	4 (8,70%)
Nadciśnienie	8 (17,39%)
Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe	13 (28,26%)
Nadciśnienie płucne	0 (0,0%)
Wydłużenie QT lub zespół <i>torsade de pointes</i>	1 (2,17%)

W oparciu o zidentyfikowane dane, autorzy przeprowadzili analizę dysproporcjonalności, w której oceniano częstość występowania poszukiwanych zdarzeń niepożądanych podczas terapii BTKi względem wszystkich pozostałych leków uwzględnionych w bazie FAERS. W tym celu obliczano następujące wskaźnik: ROR (z ang. *reporting odds ratio*) oraz IC (z ang. *Information Component*). Wskaźnik ROR, wykorzystywany w analizach dotyczących monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (*pharmacovigilance*), obliczano zgodnie ze standardową formułą matematyczną dla ilorazu szans, na podstawie danych dotyczących spontanicznie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. Wskaźnik IC, odzwierciedlający obserwowaną częstość raportowania danego zdarzenia związanego ze stosowaniem ocenianego leku względem spodziewanej częstości występowania tego połączenia,

obliczano z wykorzystaniem skali logarytmicznej na podstawie danych dotyczących zgłaszanych zdarzeń niepożądanych, wartość  $IC = 0$  oznacza, że obserwowana częstość występowania poszukiwanej pary lek – zdarzenie niepożądane jest równa spodziewanej. Na korelację pomiędzy występowaniem danego zdarzenia niepożądanego i stosowaniem ocenianego leku wskazywała dolna granica 95% przedziału ufności dla  $ROR > 1$ ,  $N > 3$  oraz dolna granica 95% przedziału ufności dla  $IC > 0$ .

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy dysproporcjonalności uwzględniającej ryzyko występowania wybranych zdarzeń sercowo-naczyniowych, kodowanych zgodnie ze standaryzowanymi terminami MedDRA, związanych ze stosowaniem akalabrutynibu oraz zanubrutynibu, na podstawie zgłoszeń do bazy FAERS odnotowanych w latach 2013-2022.

Tabela 14. Analiza dysproporcjonalności poszukiwanych standaryzowanych terminów MedDRA uwzględnionych w analizie kardiotoxyczności akalabrutynibu i zanubrutynibu względem wszystkich innych leków uwzględnionych w bazie danych FAERs, na podstawie zgłoszeń z lat 2013-2022.

SMQ	Akalabrutynib				Zanubrutynib			
	N	ROR (95% CI)	aROR (95% CI) <sup>1</sup>	IC (95% CI)	N	ROR (95% CI)	aROR (95% CI) <sup>1</sup>	IC (95% CI)
Wszystkie SMQ <sup>2</sup>	340	<b>1,32 (1,19; 1,47)</b>	0,77 (0,65; 0,91)	<b>0,39 (0,21; 0,52)</b>	45	0,83 (0,62; 1,12)	ND	-0,25 (-0,74; 0,10)
Arytmia sercowa	118	<b>2,82 (2,35; 3,39)</b>	<b>1,36 (1,00; 1,85)</b>	<b>1,47 (1,17; 1,69)</b>	17	<b>1,92 (1,19; 3,10)</b>	ND	<b>0,89 (0,08; 1,46)</b>
Kardiomiopatia	28	<b>4,06 (2,80; 5,88)</b>	0,82 (0,26; 2,55)	<b>1,94 (1,31; 2,39)</b>	1	0,68 (0,10; 4,86)	ND	-0,39 (-4,17; 1,30)
Niewydolność serca	38	1,20 (0,87; 1,65)	0,81 (0,52; 1,26)	0,26 (-0,28; 0,65)	7	1,05 (0,50; 2,20)	ND	0,06 (-1,24; 0,92)
Choroba niedokrwienna serca	50	<b>1,33 (1,01; 1,76)</b>	1,01 (0,71; 1,45)	0,40 (-0,07; 0,74)	4	0,50 (0,19; 0,34)	ND	-0,91 (-2,67; 0,17)
Nadciśnienie tętnicze	47	0,94 (0,70; 1,25)	0,51 (0,30; 0,84)	-0,09 (-0,57; 0,25)	8	0,75 (0,38; 1,51)	ND	-0,38 (-1,59; 0,42)
Incydenty zakrzepowe i zatorowe	88	0,77 (0,62; 0,95)	0,58 (0,43; 0,78)	-0,37 (-0,73; 0,12)	13	0,54 (0,31; 0,92)	ND	-0,87 (-1,80; 0,22)
Nadciśnienie płucne	2	0,26 (0,07; 1,05)	ND	-1,70 (-4,29; 0,31)	0	ND	ND	ND
Wydłużenie QT/zespół <i>torsade do pointes</i>	1	0,14 (0,02; 1,00)	ND	-2,35 (-6,13; 0,66)	1	0,66 (0,09; 4,72)	ND	-0,42 (-4,20; 1,27)

<sup>1</sup> wykorzystano model regresji logistycznej, z dopasowaniem dla następujących czynników: wiek, płeć;

<sup>2</sup> dotyczy wszystkich ośmiu SMQ wymienionych poniżej.

Pogrubiono istotne wyniki, tj. ROR, dla których dolna granica 95% CI przekracza 1, przy N ≥ 3; IC, dla których dolna granica 95% CI przekracza 0.

SMQ – standaryzowany termin MedDRA; ND – nie dotyczy.

Dodatkowo, w celu eliminacji potencjalnego błędu spowodowanego różnicami w datach dopuszczenia poszczególnych leków do obrotu, przeprowadzono analizę, w której uwzględniono dane od stycznia 2020 (pierwszy kwartał po zarejestrowaniu zanubrutynibu) do grudnia 2022. Z analizy wykluczono również pacjentów stosujących jednocześnie leki stosowane w chorobach sercowo-naczyniowych, zidentyfikowanych jako chorzy z współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową.

Tabela 15. Analiza dysproporcjonalności poszukiwanych standaryzowanych terminów MedDRA uwzględnionych w analizie kardiotoxyczności akalabrutynibu i zanubrutynibu względem wszystkich innych leków uwzględnionych w bazie danych FAERs, na podstawie zgłoszeń z lat 2020-2022.

SMQ	Akalabrutynib				Zanubrutynib			
	N	ROR (95% CI)	aROR (95% CI) <sup>1</sup>	IC (95% CI)	N	ROR (95% CI)	aROR (95% CI) <sup>1</sup>	IC (95% CI)
Wszystkie SMQ <sup>2</sup>	311	<b>1,58 (1,41; 1,77)</b>	0,83 (0,69; 1,01)	<b>0,63 (0,44; 0,77)</b>	43	0,92 (0,68; 1,24)	ND	-0,12 (-0,63; 0,24)
Arytmia sercowa	105	<b>2,98 (2,46; 3,61)</b>	1,13 (0,78; 1,63)	<b>1,54 (1,22; 1,78)</b>	16	<b>1,93 (1,18; 3,16)</b>	ND	<b>0,90 (0,06; 1,49)</b>
Kardiomiopatia	28	<b>4,31 (2,98; 6,25)</b>	0,87 (0,28; 2,70)	<b>2,02 (1,39; 2,47)</b>	1	ND	ND	-0,43 - 4,22; 1,26)
Niewydolność serca	35	<b>1,53 (1,10; 2,13)</b>	0,98 (0,61; 1,57)	<b>0,60 (0,04; 1,00)</b>	6	1,12 (0,50; 2,50)	ND	0,15 (-1,26; 1,06)
Choroba niedokrwienna serca	42	<b>1,91 (1,41; 2,59)</b>	1,45 (0,97; 2,16)	<b>0,91 (0,40; 1,28)</b>	3	0,58 (0,19; 1,81)	ND	-0,69 (-2,76; 0,52)
Nadciśnienie tętnicze	43	0,93 (0,69; 1,26)	0,49 (0,28; 0,83)	-0,10 (-0,61; 0,26)	8	0,74 (0,37; 1,48)	ND	-0,41 (-1,62; 0,39)
Incydenty zakrzepowe i zatorowe	82	1,03 (0,83; 1,28)	0,74 (0,53; 1,00)	0,04 (-0,32; 0,31)	12	0,64 (0,36; 1,140)	ND	-0,61 (-1,59; 0,06)
Nadciśnienie płucne	2	0,37 (0,09; 1,46)	ND	-1,25 (-3,85; 0,14)	0	ND	ND	ND
Wydłużenie QT/zespół <i>torsade do pointes</i>	1	0,16 (0,02; 1,14)	ND	0,16 (0,02; 1,14)	1	0,69 (0,10; 4,88)	ND	-0,38 (-4,17; 1,30)

<sup>1</sup> wykorzystano model regresji logistycznej, z dopasowaniem dla następujących czynników: wiek, płeć;

<sup>2</sup> dotyczy wszystkich ośmiu SMQ wymienionych poniżej.

Pogrubiono istotne wyniki, tj. ROR, dla których dolna granica 95% CI przekracza 1, przy N ≥3; IC, dla których dolna granica 95% CI przekracza 0.

SMQ – standaryzowany termin MedDRA; ND – nie dotyczy.

Ponadto, przeanalizowano wpływ jednoczesnego stosowania leków wykorzystywanych w terapii chorób sercowo-naczyniowych na kardiotoksyczność BTKi i odnotowano, że ogólny profil działań niepożądanych był zbliżony w obu grupach pacjentów wyróżnionych pod względem współistniejącej choroby sercowo-naczyniowej. Z kolei, w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia, odnotowano, że zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe podczas leczenia akalabrutynibem występowały wcześniej względem terapii ibrutynibem lub zanubrutynibem.

Zwiększone ryzyko niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest znanym skutkiem ubocznym inhibitorów kinazy Brutona, zidentyfikowanym najpierw dla inhibitora kinazy Brutona I generacji – ibrutynibu, przy czym niektóre AEs, np. arytmie komorowe zostały potwierdzone jako efekt charakterystyczny dla całej klasy leków. Podczas stosowania Inhibitorów kinazy Brutona II generacji, takich jak akalabrutynib lub zanubrutynib, obserwuje się węższe spektrum oraz niższą częstość występowania sercowo-naczyniowych AEs względem BTKi I generacji, chociaż podczas stosowania akalabrutynibu notowano przypadki niewydolności serca, obrzęku płuc, dodatkowych pobudzeni komorowych, zaburzeń rytmu serca czy dławicy piersiowej. Wskazuje się, że za mniejszą kardiotoksyczność inhibitorów kinazy Brutona II generacji może odpowiadać ich większa selektywność względem kinazy Brutona i mniejszy efekt hamujący kinazy inne niż docelowa.

- ***Kittai AS; Allan JN; James D; Bridge H; Miranda M; Yong ASM; Fam F; Roos J; Shetty V; Skarbnik A; Davids MS. An indirect comparison of acalabrutinib with and without obinutuzumab vs zanubrutinib in treatment-naive CLL. Blood Adv Jun 2024;8(11): 2861-2869. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023012142***

W publikacji *Kittai 2024* opisano metodykę i wyniki porównania pośredniego korygowanego dopasowaniem populacji (*matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), w ramach którego analizowano bezpieczeństwo i skuteczność akalabrutynibu i zanubrutynibu u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL bez delecji del(17p), na podstawie badań *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA* – analizę tę uwzględniono w przedłożonej analizie klinicznej, w oparciu o informacje dostępne w doniesieniu konferencyjnym *Kittai 2023* oraz *Alan 2023* i w materiałach firmy AstraZeneca, *AZ 2024*.

Zgodnie z prośbą Agencji, poniżej przedstawiono informacje odnośnie wspomnianej analizy, uwzględniając informacje zaczerpnięte z publikacji *Kittai 2024*. W analizie MAIC wykorzystano dane z badań oceniających inhibitory BTK drugiej generacji w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL/SLL – *ELEVATE-TN* (akalabrutynib vs obinutuzumab + chlorambucyl) i *SEQUOIA* (zanubrutynib vs bendamustyna + rytuksymab). Oba wspomniane inhibitory BTK stosowane w pierwszej linii leczenia CLL nie zostały bezpośrednio porównane w randomizowanym badaniu (RCT), a ze względu na brak wspólnego komparatora (w grupie kontrolnej badania *ELEVATE-TN* stosowano obinutuzumab z chlorambucylem, a w badaniu *SEQUOIA* – rytuksymab skojarzony z bendamustyną), niemożliwe było wykonanie jednowęzłowego porównania pośredniego. Ze względu na istotną heterogeniczność badań RCT wymaganych do połączenia prób *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA* w sieci porównań pośrednich, przeprowadzenie porównania pośredniego korygowanego dopasowaniem populacji (*matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) zostało uznane przez autorów jako bardziej zasadne.

Po stronie badania *ELEVATE-TN* autorzy analizy dysponowali indywidualnymi danymi pacjentów, więc kohorta tego badania została dopasowana do kohorty badania *SEQUOIA*. W pierwszej kolejności, pacjenci z delecją del(17p) zostali wykluczeni z kohorty badania *ELEVATE-TN*, aby dopasować ją do kryteriów włączenia stosowanych w badaniu *SEQUOIA*. Następnie przeprowadzono eksploracyjną analizę regresji Coxa w celu identyfikacji czynników prognostycznych (tj. mających wpływ na punkt końcowy) i/lub predykcyjnych (tj. modyfikujących efekt leczenia) dla czasu przeżycia wolnego od



progresji (INV-PFS) ocenianego przez badacza (przy przyjętym poziomie istotności 20%), uwzględnionych w obu porównywanych badaniach. Ostatecznie w dopasowaniu uwzględniono następujące czynniki: wiek, poziom  $\beta$ 2-mikroglobuliny, stadium w klasyfikacji Bineta, stan sprawności wg ECOG, obecność masywnej choroby, cytopenię, delecję 11q, trisomię 12, status *IGHV* i mutacji *TP53*.

Ze strony badania *ELEVATE-TN* wykorzystano indywidualne dane pacjentów bez delecji 17p, otrzymujących akalabrutynib, dla okresu obserwacji wynoszącego 58 miesięcy (DCO: październik 2021), ze strony badania *SEQUOIA* uwzględniono wyniki dla grupy leczonych zanubrutynibem pacjentów bez delecji 17p, dla okresu obserwacji równego 44 miesiące (DCO: październik 2022).

W tabeli poniżej podsumowano wybrane charakterystyki pacjentów otrzymujących akalabrutynib przed i po dopasowaniu do charakterystyk kohorty otrzymującej zanubrutynib.

Tabela 16. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów przed i po dopasowaniu kohort uwzględnionych w analizie MAIC.

Charakterystyka wyjściowa	AKA (N = 163)	AKA po dopasowaniu (ESS = 105)	Zanubrutynib (N = 241)
Mediana wieku [lata]	70,0	69,6	70,0
Osoby < 65 lat, %	14,1%	18,7%	18,7%
Płeć żeńska, %	36,2%	38,9%	36,1%
Rasa biała, %	95,1%	92,8%	91,7%
Region Europy, %	50,3%	43,3%	72,2%
Mediana czasu od początkowej diagnozy [miesiące]	25,4%	30,4%	31,3%
Rodzaj nowotworu: CLL, %	100%	100%	91,7%
Poziom $\beta$ 2-mikroglobuliny >3,5 mg/l, %	79,1%	56,0%	56,0%
Stopień zaawansowania wg skali Bineta: A/B, %	58,9%	71,0%	71,0%
Stan sprawności wg ECOG 0-1, %	92,6%	93,8%	93,8%
Choroba masywna ( $\geq$ 5 cm), %	38,7%	28,6%	28,6%
Cytopenia, %	47,2%	42,3%	42,3%
Status mutacji: del(11q), %	18,4%	17,8%	17,8%
Status mutacji: del(13q), %	61,3%	70,1%	56,4%
Trisomia 12, %	29,4%	18,7%	18,7%

Brak nieprawidłowości w wynikach testów FISH, %	11%	11,3%	23,2%
Status mutacji: niezmutowane IGHV, %	65,6%	51,9%	51,9%
Status mutacji: zmutowany gen TP53, %	4,3%	6,2%	6,2%
Złożony kariotyp ( $\geq 3$ zmian cytogenetycznych), %	13,5%	14,5%	Nie podano

ESS – wypadkowa wielkość próbki po dopasowaniu (ang. *Estimated Sample Size*).

Jako punkt końcowy uwzględniony w analizie skuteczności klinicznej wybrano PFS w ocenie badacza, ze względu na największą dojrzałość dostępnych danych (w badaniu *ELEVATE-TN* analizę PFS, w ocenie IRC zakończono po pierwotnej analizie, przeprowadzonej po 28 miesiącach obserwacji, w badaniu *SEQUOIA* IRC-PFS raportowano jedynie po 26 miesiącach obserwacji). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby, AKA vs ZAN, analiza MAIC.

Analiza główna		Analiza wrażliwości
AKA vs ZAN, % PFS (95% CI)	AKA vs ZAN, HR (95% CI)	AKA vs ZAN, HR (95% CI)
36 miesięczne PFS:86% (78%; 91%) vs 84% (79%; 88%)	0,91 (0,53; 1,56)	0,84 (0,44; 1,58),

Wyniki przeprowadzonej analizy MAIC wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych akalabrutynibem i zanubrutynibem w ryzyku progresji choroby lub zgonu. Przeprowadzono również analizę wrażliwości, uwzględniając wpływ wszystkich możliwych zmiennych, bez względu na to, czy uznano je jako czynniki prognostyczne lub predykcyjne dla INV-PFS. Jej wyniki były zgodne z analizą główną i prowadziły do takich samych wniosków – o braku istotnych różnic pomiędzy akalabrutynibem i zanubrutynibem w zakresie zmniejszania ryzyka progresji choroby lub zgonu.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane z badań *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA* dla jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, które wyniosły odpowiednio: 47 miesięcy (DCO: wrzesień 2020) oraz z 44 miesiące (DCO: październik 2022). Ze strony zanubrutynibu uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, a dla akalabrutynibu – odpowiednią populację, którzy otrzymali leczenie, bez delecji 17p, dopasowaną względem populacji ITT z badania *SEQUOIA* (brak danych odnośnie charakterystyk wyjściowych dla populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa). W dopasowaniu porównywanych kohort uwzględniono takie same zmienne, jak w przypadku analizy skuteczności. Przeprowadzono analizy dla AEs szczególnego zainteresowania, raportowanych w obu badaniach uwzględnionych w porównaniu.

Tabela 18. Ocena bezpieczeństwa, AKA vs ZAN, analiza MAIC.

AEs	AKA vs ZAN, OR (95% CI)	
	Analiza główna	Analiza wrażliwości
Migotanie lub trzepotanie przedsionków	1,69 (0,66; 4,36)	1,28 (0,55; 2,98)
Migotanie lub trzepotanie przedsionków ≥ 3 stopnia	0,55 (0,09; 3,41)	0,75 (0,12; 4,56)
Nadciśnienie tętnicze	<b>0,44 (0,20; 0,99)</b>	<b>0,42 (0,22; 0,82)</b>
Nadciśnienie tętnicze ≥ 3 stopnia	0,56 (0,18; 1,76)	<b>0,31 (0,11; 0,85)</b>
Krwotok	0,84 (0,52; 1,34)	0,78 (0,52; 1,18)
Krwotoki ≥ 3 stopnia	0,34 (0,10; 1,12)	0,40 (0,13; 1,22)
Neutropenia	0,50 (0,25; 1,03)	0,65 (0,36; 1,17)
Zakażenia	0,94 (0,56; 1,58)	1,02 (0,64; 1,61)
Ból stawów	1,38 (0,75; 2,53)	1,35 (0,70; 2,29)
AE prowadzące do zakończenia leczenia	0,74 (0,38; 1,43)	0,81 (0,46; 1,44)

Ogółem, profil bezpieczeństwa obu leków zestawianych w ramach analiz MAIC był podobny i w większości przypadków nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Jednak, podczas leczenia akalabrutynibem obserwowano istotnie niższą szansę wystąpienia nadciśnienia tętniczego w porównaniu do terapii zanubrutynibem. Dodatkowo, w analizie wrażliwości przeprowadzonej z dopasowaniem wyłącznie dla czynników uznawanych za wpływające na bezpieczeństwo terapii (wiek, stan sprawności wg ECOG, cytopenia) odnotowano wyniki spójne z analizą główną.

Autorzy wskazują, że wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na porównywalną skuteczność akalabrutynibu i zanubrutynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z CLL bez delecji 17p oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu porównywanych leków, przy niższym ryzyku rozwoju nadciśnienia tętniczego podczas terapii akalabrutynibem.

## 2) Przekazanie źródeł wykorzystanych w AKL:

- AZ 2024 – Astra Zeneca. Acalabrutinib - MAIC of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib vs Zanubrutinib in CLL. Data on file (PowerPoint presentation), January 2024”.
- Publikacji Kittai 2023 “Kittai A, Allan J, James D, Bridge H, Miranda M, Yong A, Fam F, Roos J, Shetty V, Skarbnik A, Davids M. A matching-adjusted indirect comparison of ELEVATE-TN versus SEQUOIA: Acalabrutinib with and without obinutuzumab versus zanubrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2023; 64:S82-S83”

Odpowiedź wnioskodawcy: załączono

3) Proszę dodatkowo o weryfikację treści analizy ekonomicznej – w tabeli 5 przedstawiono wyniki przeglądu ekonomicznego, gdzie zacytowano wyniki WEN+OBI vs inne technologie, gdzie treść wskazuje, iż inkrement dotyczy WEN+OBI a nie porównywanych technologii (WEN+OBI jest technologią referencyjną - patrz Alrawashdh 2022, gdzie wskazano AKA vs WEN+OBI ICUR = 579 737 \$/QALY – w analizie ekonomicznej wskazano „WEN+OBI vs AKA”)

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Publikacja *Alrawashdh 2022* zawierała wyniki analizy kosztów-efektywności w horyzoncie 10-letnim dla terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w USA. Oszacowanie wartości wskaźników ICER i ICUR dla wszystkich terapii przedstawiono względem schematu leczenia WEN+OBI, dla którego całkowity koszt terapii oszacowano na 561 821 \$ przy uzyskanym efekcie zdrowotnym równym 3,54 QALY (4,49 LY). Jedną z porównywanych terapii była monoterapia akalabrutynibem, której całkowity koszt oszacowano na 1 176 342 \$ przy jednoczesnym uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci QALY równego 4,60 (5,69 LY). Inkrementalny koszt obu terapii dla porównania WEN+OBI vs AKA wynosi -614 521 \$, natomiast inkrementalna liczba lat życia skorygowanych o jakość jest równa -1,06 QALY (-1,20 LY), co skutkowało uzyskaniem wskaźnika ICUR w wysokości 579 737 \$/QALY (512 101 \$/LY), w związku z czym wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej w Tabeli 5. zostały przedstawione w prawidłowy sposób, przy czym ze względu na fakt, że terapia WEN+OBI względem niektórych terapii jak np. AKA w modelowaniu liczbowo była tańsza i mniej efektywna część spośród prezentowanych wartości przedstawia „odwrócone wartości” wskaźników ICER i ICUR.

#### Załączniki

Załącznik nr 1.1: Calquence 1L CLL CMA BIA v\_1.02

Załącznik nr 1.2: Prezentacja AstraZeneca

Załącznik nr 1.3: Doniesienie Kittai 2023