



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Calquence (akalabrutynib)**

**we wskazaniu:**

Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.39.2024

Data ukończenia: 30 sierpnia 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie sp. z o.o., BeiGene Poland sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie sp. z o.o., BeiGene Poland sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie sp. z o.o., BeiGene Poland sp. z o.o., Janssen-Cilag Polska sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKA</b>	akalabrutynib
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CHL</b>	chlorambucyl
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfatyczna (chronic lymphocytic leukemia)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IBR</b>	ibrutynib
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MAIC</b>	porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji (matching-adjusted indirect comparison)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OBI</b>	obinutuzumab
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>ROR</b>	iloraz szans dla danych <i>pharmacovigilance</i> ang. <i>Reported odds ratio</i>
<b>rrCLL</b>	oporna lub nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa (Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WEN</b>	wenetoklaks
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZAN</b>	zanubrutynib

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
a. Porównanie AKA vs OBI+CHL (bezpośrednie) .....	27
b. Porównanie AKA vs WEN+OBI (pośrednie) .....	35
c. Porównanie AKA vs WEN+IBR (pośrednie) .....	41
d. Porównanie AKA vs ZAN (pośrednie) .....	47

e.	Badanie bez grupy kontrolnej ACE-CL-001 .....	47
f.	Badania obserwacyjne.....	48
	4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
a.	Porównanie AKA vs OBI+CHL (bezpośrednie) .....	48
b.	Porównanie AKA vs WEN+OBI (pośrednie).....	49
c.	Porównanie AKA vs WEN + IBR (pośrednie) .....	50
d.	Porównanie AKA vs ZAN (pośrednie).....	51
e.	Badanie bez grupy kontrolnej ACE-CL-001.....	51
f.	Badania obserwacyjne.....	52
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	52
	4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	52
	4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	54
4.3.	Komentarz Agencji .....	56
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
	5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
	5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	60
	5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	60
	5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	61
	5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
	5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	64
	5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
	5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	66
	5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	67
5.4.	Podsumowanie i komentarz Agencji .....	69
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>71</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
	6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	71
	6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
	6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	73
	6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	74
	6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	74
6.4.	Komentarz Agencji .....	75
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>77</b>

---

<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>79</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>81</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>87</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>89</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>92</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.06.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1093.2024.17.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powl., 100 mg, 60, szt. kod GTIN: 05000456071116
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–            PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Szwecja



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.06.2024 r., znak PLR.4500.1093.2024.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60, szt. kod GTIN: 05000456071116

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.07.2024 r., znak OT.423.1.39.2024.7.BLu. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.08.2024, pismem znak PLR.4500.1093.2024.19.PBA z dnia 20.08.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Analiza kliniczna. Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 maja 2024 r. Aestimo, Kraków 2024.
- [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Calquence® (akalabrutynib) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 maja 2024 r. Aestimo, Kraków 2024.
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 maja 2024 r. Aestimo, Kraków 2024.
- [REDACTED]. Analiza wpływu na budżet płatnika. Calquence® (akalabrutynib) w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 13 maja 2024 r. Aestimo, Kraków 2024.
- 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.

Zidentyfikowane w analizach niezgodności opisano w rozdziale 11 niniejszej AWA.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60, szt. kod GTIN: 05000456071116
<b>Kod ATC</b>	L01EL02
<b>Substancja czynna</b>	akalabrutynib
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyту B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit, ACP-5862, tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1).
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego*</b>	1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</li> </ol> 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia <ol style="list-style-type: none"> <li>1.2.2. akalabrutynib w monoterapii <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Należy zapoznać się z charakterystyką obinutuzumabu, aby uzyskać informacje dotyczące zalecanego dawkowania obinutuzumabu. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin. Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
* Zmiana w programie polega na rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu i zniesieniu wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV	

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne prezentacje leku Calquence w dawce 100 mg: kapsułki twarde - 56 kapsułek, kapsułki twarde - 60 kapsułek i tabletki powlekane - 56 tabletek.

Źródło: EPAR Calquence

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	05.11.2020, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL)*</li> <li>• w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię</li> </ul>
Status leku sierocego	TAK (chłoniak limfoplazmocytowy)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
*wyboldowano wnioskowane wskazanie	

Źródło: EPAR Calquence

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Calquence był przedmiotem oceny w Agencji trzykrotnie, w tym raz we wskazaniu zbieżnym z aktualnie ocenianym w ramach sporządzania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI). Szczegóły w tabeli poniżej. W pozostałych przypadkach, Calquence był oceniany w odmiennych wskazaniach: w 2021 r. w leczeniu 1. linii chorych na CLL z **wysokim ryzykiem genetycznym progresji** (tj. z obecnością del17p lub/i mutacji w genie TP53 lub/i niezmutowanym statusem IgHV) czyli we wskazaniu, które ma być rozszerzone o wskazanie wnioskowane oraz w leczeniu chorych na oporną lub nawrotową CLL z obecnością del17p i/lub mutacji w genie TP53, natomiast w 2023 roku ocena dotyczyła rozszerzenia wskazań refundacyjnych o pacjentów bez del17p lub mutacji TP53 leczonych w 2. i kolejnych liniach.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinia RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22.02.2021 r. ws. technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności <sup>1</sup>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji</b>, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>4. Calquence (akalabrutynib) we wskazaniu: <b>nieleczona wcześniej przewlekła białaczka limfocytowa</b> (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL);</p> <p>5. Calquence (akalabrutynib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię;</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dokonując wyboru technologii zakwalifikowanych do oceny AOTMiT w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości przyjęła następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce;</li> <li>2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu;</li> <li>3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczności bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu;</li> <li>4. Istotność najważniejszego punktu końcowego;</li> <li>5. Dystans innowacyjny - różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii a aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu – jako sumaryczny miernik innowacji wynikowej;</li> <li>6. Jakość dowodów naukowych;</li> <li>7. Innowacyjność procesowa technologii - czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania;</li> <li>8. Koszty terapii;</li> <li>9. Koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG);</li> <li>10. Impakt budżetowy, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej.</li> </ol> <p>Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 1 stycznia do 26 listopada 2020 r. Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejący wraz ze wzrostem kosztów terapii.</p>

<sup>1</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/ORP.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca (1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowana zmiana w programie polega na rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu i zniesieniu wymagań dotyczących obecności delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to indolentna choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Etiologia nieznana. Najczęstsza postać białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Mediana wieku zachorowania 72 lata; może występować rodzinnie.

### Rokowanie

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5–7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia 3–8 lat i zależy od wielu czynników. Są to jednak dane z okresu stosowania immunochemioterapii, przed wprowadzeniem PI. Obecnie preferuje się leczenie PI, które znacznie poprawiło rokowanie. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2–7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Obecność del(17p) i/lub mutacji genu TP53 świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię. Brak mutacji IGHV również świadczy o gorszym rokowaniu.

Źródło: mp.pl

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy.

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.79 wg danych NFZ

Liczba dorosłych pacjentów z CLL (unikalne numery PESEL)	2019	2020	2021	2022*
Całkowita liczba pacjentów w PL B.79	361	358	370	338

Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), PL – program lekowy

\* dane za I półrocze 2022 roku

Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów, stąd nie było możliwe przedstawienie takich danych.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

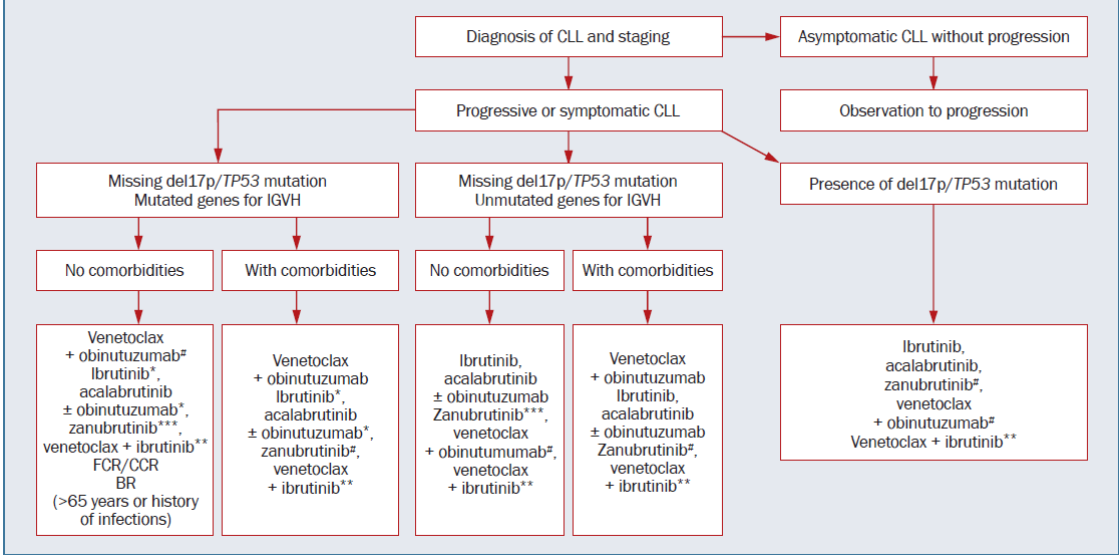
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

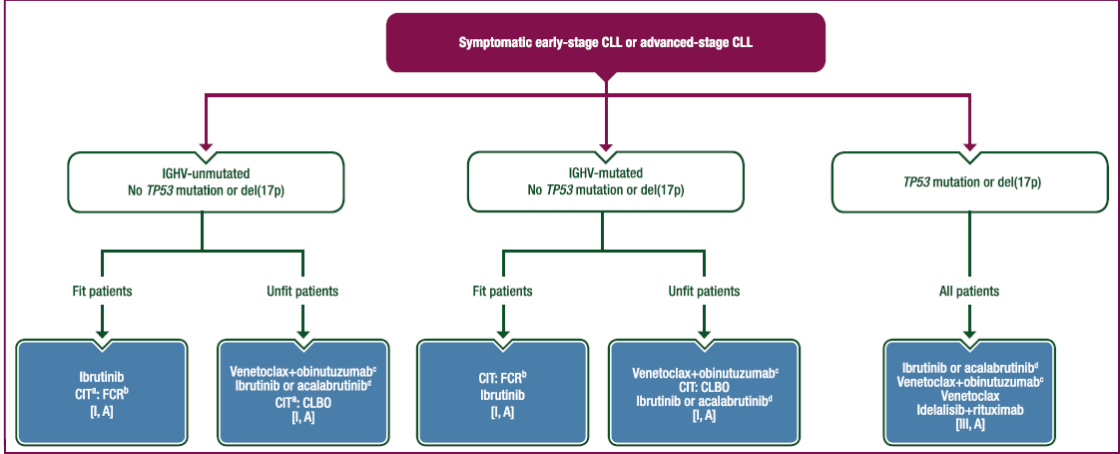
- [www.esmo.org](http://www.esmo.org);
- [www.nccn.org](http://www.nccn.org);
- [www.onkologia.zalecenia.med.pl](http://www.onkologia.zalecenia.med.pl);
- [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk);
- [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk);
- [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.08.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2020 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2024 (USA)	<p><u>U chorych bez potwierdzonej delekcji 17p lub mutacji w TP53 w ramach pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie</u> Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>akalabrutynib +/- obinutuzumab (kat. 1),</b></li> <li>• wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1),</li> <li>• zanubrutynib (kat. 1).</li> </ul> <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib (kat. 1),</li> <li>• ibrutynib + obinutuzumab (kat. 2B),</li> <li>• ibrutynib + rytuksymab</li> <li>• ibrutynib + wenetoklaks</li> </ul> <p>Przydatne w określonych warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z mutacją IGHV &lt;65 rZ bez istotnych chorób współistniejących: FCR</li> <li>• Przeciwwskazania do stosowania BTKi i wenetoklaksu lub brak dostępu lub wymagane szybkie ograniczenie choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bendamustyna + przeciwciał anty-CD20</li> <li>○ Obinutuzumab +/- chlorambucyl</li> <li>○ wysokie dawki metylprednizolonu przeciwciała anty-CD20 (kat. 2B; kat. 3 dla pacjentów &lt;65 rZ bez istotnych chorób współistniejących)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>U chorych z potwierdzoną delecją 17p lub mutacją w TP53 w ramach pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie</u> Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>akalabrutynib +/- obinutuzumab (kat. 1),</b></li> <li>• wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1),</li> <li>• zanubrutynib (kat. 1).</li> </ul> <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib,</li> <li>• ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B).</li> </ul> <p>Przydatne w określonych warunkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwwskazania do stosowania BTKi i wenetoklaksu lub brak dostępu lub wymagane szybkie ograniczenie choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wysokie dawki metylprednizolonu przeciwciała anty-CD20 (kat. 2B; kat. 3 dla pacjentów &lt;65 rZ bez istotnych chorób współistniejących)</li> <li>○ Obinutuzumab</li> </ul> </li> </ul> <p>Wszystkie rekomendacje NCCN stanowią zalecenia kategorii 2A o ile nie wskazano inaczej.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</i> kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN</p>
<p><b>PTHIT i PALG-CLL 2023 (Polska)</b></p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia pierwszego rzutu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) ze wskazaniami do rozpoczęcia terapii.</p>  <p>#refundacja od stycznia 2024 r.; *nierefundowany w Polsce w tym wskazaniu; **nierefundowany w Polsce; ***refundacja od stycznia 2024 r. pod warunkiem: wiek ≥65 lat lub wiek 18-65 lat oraz wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥3 zakażeń (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta; kolejność BTKi wg daty rejestracji przez EMA. Uwaga: Akalabrutynib jest refundowany w Polsce wyłącznie w monoterapii; BR - bendamustyna, rytuksymab; CCR - kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; FCR - rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid; IGVH - immunoglobulina o zmiennym łańcuchu ciężkim</p> <p><u>Bez mutacji del17p/TP53, zmutowany status IGVH</u></p> <p>Bez chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenetoklaks + obinutuzumab</li> <li>• ibrutynib,</li> <li>• <b>akalabrutynib ± obinutuzumab,</b></li> <li>• zanubrutynib,</li> <li>• wenetoklaks + ibrutynib</li> <li>• FCR/CCR</li> <li>• BR (&gt;65 rż lub infekcjami w historii)</li> </ul> <p>Z chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenetoklaks + obinutuzumab</li> <li>• ibrutynib,</li> <li>• <b>akalabrutynib ± obinutuzumab,</b></li> <li>• zanubrutynib,</li> <li>• wenetoklaks + ibrutynib</li> </ul> <p><u>Bez mutacji del17p/TP53, niezmutowany status IGVH</u></p> <p>Bez chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib,</li> <li>• <b>akalabrutynib ± obinutuzumab,</b></li> <li>• zanubrutynib,</li> <li>• wenetoklaks + obinutuzumab</li> <li>• wenetoklaks + ibrutynib</li> </ul> <p>Z chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenetoklaks + obinutuzumab</li> <li>• ibrutynib,</li> <li>• <b>akalabrutynib ± obinutuzumab,</b></li> <li>• zanubrutynib,</li> <li>• wenetoklaks + ibrutynib</li> </ul> <p>Obecność mutacji del17p/TP53</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib,</li> <li>• <b>akalabrutynib,</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>zanubrutynib,</li> <li>wenetoklaks + obinutuzumab</li> <li>wenetoklaks + ibrutynib</li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p>	 <p>Kolejność zalecanych metod leczenia dla każdej podgrupy opiera się na opinii ekspertów uznających terapię ograniczoną czasowo za bardziej wartościową, jeśli istnieją równe dowody dla dwóch różnych opcji leczenia. BR, bendamustyna + rytuksymab; CIT, chemioimmunoterapia; CLBO, chlorambucyl + obinutuzumab; CLL, przewlekła białaczka limfocytowa; FCR, fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab; IGHV, zmienny łańcuch ciężki immunoglobulin.</p> <p><sup>a</sup> CIT jako leczenie alternatywne, tylko w przypadku przeciwwskazań do leczenia terapiami celowanymi lub ich niedostępności.</p> <p><sup>b</sup> BR można rozważyć alternatywnie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.</p> <p><sup>c</sup> Jeśli dostępne.</p> <p><sup>d</sup> Jeśli zatwierdzone i dostępne.</p> <p><u>Leczenie w pierwszej linii:</u>                  CLL z niezmutowanym statusem IGHV i bez mutacji TP53 lub del(17p) (jeśli skuteczność była podobna, panel preferuje terapie ograniczone czasowo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci <i>fit</i>: ibrutynib [I, A] (dane dotyczące innych BTKi u pacjentów <i>fit</i> niedostępne – badania w toku); należy unikać CIT ze względu na niekorzystny wpływ na przeżycie, ale można ją stosować, jeśli inne opcje nie są dostępne [I, A]. Wenetoklaks + obinutuzumab może być alternatywą dla BTKi, ale wyniki dotyczące pacjentów <i>fit</i> nie są jeszcze dostępne [III, A].</li> <li>Pacjenci <i>unfit</i>: wenetoklaks + obinutuzumab lub ibrutynib lub <b>akalabrutynib</b> [I, A] lub chlorambucyl + obinutuzumab.</li> </ul> <p>CLL ze zmutowanym statusem IGHV i bez mutacji TP53 lub del(17p) (jeśli skuteczność była podobna, panel preferuje terapie ograniczone czasowo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci <i>fit</i>: CIT w zależności od wieku (FCR lub BR) lub ibrutynib [I, A]. Wenetoklaks + obinutuzumab może być alternatywą dla BTKi, ale dane dotyczące pacjentów <i>fit</i> są jeszcze niedostępne [III, A].</li> <li>Pacjenci <i>unfit</i>: wenetoklaks + obinutuzumab [I, A] lub chlorambucyl + obinutuzumab lub ibrutynib lub <b>akalabrutynib</b> [I, A].</li> </ul> <p>Mutacja TP53 lub del(17p): ibrutynib lub <b>akalabrutynib</b> lub wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks lub idelalisib + rytuksymab [III, A].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I</i> - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p><i>II</i> - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</p> <p><i>III</i> - Prospektywne badania kohortowe</p> <p><i>IV</i> - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p><i>V</i> - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A</i> - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</p> <p><i>B</i> - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</p> <p><i>C</i> - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</p> <p><i>D</i> - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</p> <p><i>E</i> - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie</p>

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie akalabrutynibu (w monoterapii i/lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) w 1. linii CLL bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2024.44), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego B.79: acalabrutynibum, ibrutynibum, obinutuzumabum, venetoclaxum i zanubrutynibum

C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa: bleomycyn sulphate, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vincristinum, bendamustinum hydrochloridum (w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę, b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny).

Leki z katalogu chemioterapii są stosowane wg wytycznych w ramach schematów chemioimmunoterapii FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna, rytuksymab).

Dodatkowo refundowanych jest szereg produktów leczniczych we wskazaniu „nowotwory złośliwe”.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w PL B.79, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane w PL B.79.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
<b>Acalabrutynibum</b>								
Calquence, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05000456061698	2023-01-01	1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib	23000,00	24840,00	26330,40	26330,40
Calquence, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05000456071116	2024-04-01		23000,00	24840,00	26330,40	26330,40
<b>Ibrutinibum</b>								
Imbruvica, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	05413868117011	2024-04-01	1166.0, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutynib	10100,00	10908,00	11562,48	8242,56
Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	2024-04-01		21600,00	23328,00	24727,68	24727,68
Imbruvica, tabl. powł., 280 mg	30 szt.	05413868117028	2024-04-01		20200,00	21816,00	23124,96	16485,12
Imbruvica, tabl. powł., 420 mg	30 szt.	05413868117035	2024-04-01		30300,00	32724,00	34687,44	24727,68
<b>Obinutuzumabum</b>								
Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	05902768001105	2024-07-01	1148.0, Obinutuzumab	10650,00	11502,00	12192,12	12192,12
<b>Venetoclaxum</b>								
Venclyxto, tabl. powł., 10 mg	14 szt.	08054083013688	2024-01-01	1186.0, Venetoclax	239,13	258,26	273,76	273,76
Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	112 szt.	08054083013916	2024-01-01		19130,40	20660,83	21900,48	21900,48
Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	14 szt.	08054083013701	2024-01-01		2391,30	2582,60	2737,56	2737,56



Venclyxto, tabl. powł., 100 mg	7 szt.	08054083013695	2024-01-01		1195,65	1291,30	1368,78	1368,78
Venclyxto, tabl. powł., 50 mg	7 szt.	08054083013718	2024-01-01		597,83	645,66	684,40	684,40
<b>Zanubrutinibum</b>								
Brkinsa, kaps. twarde, 80 mg	120 szt.	08720598340112	2024-01-01	1166,2, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - zanubrutynib	21552,00	23276,16	24672,73	24672,73

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>wenetoklaks + obinutuzumab</li> <li>ibrutinib + wenetoklaks</li> <li>zanubrutynib</li> <li>obinutuzumab + chlorambucyl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leki zalecane w wytycznych praktyki klinicznej</li> <li>Leki udostępnione w programie lekowym w populacji wnioskowanej</li> </ul>	<p>W opinii Agencji dobór komparatorów można uznać za prawidłowy, jednak nie wyczerpuje on pełnego spektrum opcji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Jako komparatory wnioskodawca poprawnie wskazał leki obecne w PL B.79, jednak pominął w analizach chemoimmunoterapię (CIT, schematy FCR i BR) stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Ta opcja leczenia była wymieniona przez eksperta w AWA Imbruvica jako jedna z kilku stosowanych. Na tej opinii również wnioskodawca oparł oszacowanie udziałów. Wskazał tam aktualny udział tych 2 schematów na poziomie 36% (18% dla każdego schematu).</p> <p>Brak opinii ze strony ankietowanych przez Agencję ekspertów uniemożliwia weryfikację zasadności doboru komparatorów pod kątem aktualnej praktyki klinicznej.</p> <p>W analizie ekonomicznej nie przedstawiono wyników dla porównania z obinutuzumabem+chlorambucylem pomimo uwzględnienia jako „komparator opcjonalny”</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa akalabrutynibu w monoterapii w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), w związku z propozycją rozszerzenia wskazań refundacyjnych w programie lekowym i zniesienia wymagań dotyczących obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2</li> <li>rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</li> <li>brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej</li> <li>bez udokumentowanej obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV (nowa populacja refundacyjna) – dopuszczano badania nieprecyzyjne szczegółowo rozszerzających kryteriów refundacyjnych, prowadzone w populacji ogólnej bez względu na obecność markerów genetycznych (nowa łączna populacja refundacyjna), poszukując następnie wyników w podgrupach; należy podkreślić, że obowiązujące obecnie szczegółowe ograniczające kryteria refundacyjne nie pochodzą z wytycznych klinicznych lub kryteriów badań rejestracyjnych, w związku z czym nie należy oczekiwać dostępności prób klinicznych zaprojektowanych dla tak zdefiniowanej populacji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież</li> <li>inne nowotwory limfoproliferacyjne</li> <li>obecność przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> </ul>	Populacja wybrana prawidłowo.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>akalabrutynib (AKA) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne interwencje</li> <li>akalabrutynib (AKA) dawkowany niezgodnie z ChPL</li> <li>akalabrutynib (AKA) w skojarzeniu</li> </ul>	Interwencja wybrana prawidłowo.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI)</li> <li>ibrutinib + wenetoklaks (WEN+IBR)</li> <li>zanubrutynib (ZAN) w monoterapii*</li> <li>obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHL) [komparator dodatkowy]**</li> <li>w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne interwencja</li> </ul>	<p>Komparator obinutuzumab + chlorambucyl w opinii Agencji również powinien być traktowany jako komparator główny. Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab;</li> <li>bendamustyna+rytuksymab;</li> <li>chlorambucyl+rytuksymab.</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycia bez zdarzenia (EFS), czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmakokinetyki/ farmakodynamiki</li> <li>badania eksperymentalne wczesnych faz I/II</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AKA – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych</li> <li>analizy pośrednie korygowane charakterystykami populacji MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w formie doniesień konferencyjnych dostępne w domenie publicznej lub dostarczone przez Wnioskodawcę</li> <li>porównanie pośrednie przez wspólny komparator – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i opisy przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (nie dotyczy porównań MAIC)</li> </ul>	Brak uwag
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	-	Brak uwag
<p>* - dodatkowe kryteria refundacyjne: przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR: wiek 65 lat i powyżej albo wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z parametrów: CrCl (klirens kreatyniny) <math>\geq 30</math> ml/min oraz <math>&lt; 70</math> ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS <math>&gt; 6</math> lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat <math>\geq 1</math> ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub <math>\geq 3</math> infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta</p> <p>** - dodatkowe kryteria refundacyjne: CrCl (klirens kreatyniny): <math>&gt; 30</math> ml/min oraz <math>&lt; 70</math> ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS <math>&gt; 6</math> i z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (szczegóły opisano w ograniczeniach wnioskodawcy do badania ELEVATE-NT, rozdz. 4.1.3.2. niniejszej AWA)</p>			

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE przez PubMed, Embase przez Elsevier, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę wyszukiwania podano 26 marca 2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), Embase, Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianego leku i typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17 lipca 2024 r.

Poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, w wyniku wyszukiwań własnych Agencji odnaleziono badanie:

- 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.

oraz badania opublikowane po dacie złożenia wniosku:

- Sharman JP, Ghia P, Miranda P. et al. Analysis of ventricular arrhythmias and sudden death from prospective, randomized clinical trials of acalabrutynib. *British Journal of Haematology* 2024. DOI: 10.1111/bjh.19469;
- 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;
- Zhao ZX, Yang TY, Wang YH, et al. 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;
- Kittai AS, Allan JN, James D, et al. An indirect comparison of acalabrutynib with and without obinutuzumab vs zanubrutynib in treatment-naive CLL. *Blood Adv* Jun 2024;8(11): 2861-2869. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023012142

Agencja zgłosiła ww. publikacje w ramach wezwania do uzupełnienia wymagań minimalnych w analizach. Wnioskodawca uwzględnił część publikacji, natomiast w przypadku nieuwzględnienia podał stosowne uzasadnienie.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania:

- dla porównania bezpośredniego AKA vs OBI+CHL
  - ELEVATE-TN, badanie RCT (główna publikacja Sharman 2020);
- do porównania pośredniego AKA z OBI+WEN:
  - CLL14, badanie RCT (główna publikacja Fisher 2019), porównanie metodą Buchera przez wspólny komparator OBI+CHL,
  - Davids 2021 – analiza MAIC (porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji, ang. *matching-adjusted indirect comparison*);
- do porównania pośredniego AKA z WEN+IBR:
  - GLOW, badanie RCT, porównanie metodą Buchera przez wspólny komparator OBI+CHL;
- do porównania AKA z ZAN:
  - analizy MAIC z wykorzystaniem wyników badania SEQUOIA – 2 doniesienia konferencyjne: Kittai 2023 i Alan 2023, a także materiały dostarczone przez firmę AstraZeneca (AZ 2024);
- pozostałe badania dla akalabrutynibu
  - ACE-CL-001 – badanie jednoramienne,
  - Jacobs 2024, Lu 2023, Roeker 2023 – analizy retrospektywne ma podstawie rejestrów medycznych;
- opracowania wtórne: z metaanalizą sieciową: Alrawashdh 2021, Davids 2020, Molica 2023, Molica 2021 i Rizzuto 2023, oraz 1 parasolowy przegląd systematyczny Marchetti 2022

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

- fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab (FCR);
- bendamustyna+rytuksymab (BR);
- chlorambucyl+rytuksymab (CR).

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ELEVATE-TN</b> (Sharman 2020)  <b>Źródło finansowania:</b> Acerta Pharma (AstraZeneca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- liczby ramion – 3 (AKA, OBI+CHL, AKA+OBI)</li> <li>- randomizowane</li> <li>- zaślepienie - brak</li> <li>- typ hipotezy: superiority</li> <li>- okresu obserwacji: 74,5 mies. zakres: 0,0-89,0 (najdłuższy dostępny, odcięcie danych 03.03.2023 – Sharman 2023a)</li> <li>- interwencje (analizowane w AWA):</li> <li>• Grupa AKA: akalabrutynib w monoterapii podawany doustnie w dawce 100 mg, 2 x dz. (Stosowanie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności)</li> <li>• Grupa OBI+CHL: Obinutuzumab podawany dożylnie w schemacie: w 1. cyklu: w 1. dniu w dawce 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15 dniu w dawce 1000 mg, w cyklach 2-6: w 1. dniu w dawce 1000 mg</li> <li>Chlorambucyl podawany doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego cyklu (leczenie stosowane 6 cykli po 28 dni)</li> <li>- inne – analiza skuteczności: populacja ITT; analiza bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wieku <math>\geq 65</math> lat lub</li> <li>• w wieku <math>&gt;18</math> i <math>&lt; 65</math> lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów: a) wynik w geriatrycznej skali CIRS, oceniającej obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi wyższy niż 6, b) klirens kreatyniny 30-69 ml/min (wg wzoru Cockcroft-Gaulta)</li> </ul> </li> <li>- Stan sprawności wg ECOG 0-2</li> <li>- Rozpoznanie CD20+ przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL)</li> <li>- Aktywna choroba spełniająca <math>\geq 1</math> kryteriów iwCLL 2008 dla rozpoczęcia leczenia</li> <li>- Pacjenci z odpowiednią czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek, określona przez następujące parametry laboratoryjne:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>0,75 \times 10^9/l</math>) albo <math>\geq 500</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>0,50 \times 10^9/l</math>) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego oraz brakiem zależności od stosowania czynnika wzrostu 7 dni przed oceną</li> <li>• Liczba PLT <math>\geq 50000</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>50 \times 10^9/l</math>) lub <math>\geq 30000</math> komórek/<math>\mu</math>l (<math>30 \times 10^9/l</math>) u pacjentów z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego, bez transfuzji na 7 dni przed oceną; wykluczono pacjentów z trombocytopenią zależną od transfuzji</li> <li>• AST i ALT w surowicy <math>\leq 3,0 \times GGN</math></li> <li>• Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times GGN</math></li> <li>• Szacunkowy CrCl <math>\geq 30</math> ml/min (tj. szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta)</li> </ul> </li> <li>- Stan zdrowia umożliwiający leczenie ambulatoryjne, odpowiednią diagnostykę laboratoryjną oraz ocenę radiologiczną</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radioterapia jest dozwolona)</li> <li>- Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją</li> <li>- Rozpoznany chłoniak lub białaczka OUN</li> <li>- Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub stwierdzenie w wywiadzie lub aktualne podejrzenie zespołu Richtera</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>AKA – 179 pacj. (w tym z mutacją TP53 i/lub del17p13.1 – 12,8%, zmutowany IgHV – 32,4%)</p> <p>OBI+CHL – 177 pacj. (w tym z mutacją TP53 i/lub del17p13.1 – 14,1%, zmutowane IgHV – 33,3%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS oceniane przez IRC, zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów iwCLL 2008 lub zgonu w porównaniu terapii skojarzonej AKA+OBI vs OBI+CHL*.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS oceniane przez IRC dla porównania AKA vs OBI+CHL</li> <li>- PFS oceniane przez badaczy.</li> <li>- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) definiowaną jako odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą, odpowiedzią całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną, odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (ang. nodular partial response) lub odpowiedzią częściową;</li> <li>- czas do następnej linii leczenia (TTNT, ang. time to next treatment, czas od randomizacji do wprowadzenia terapii CLL niezgodnej z protokołem, pierwszej dawki monoterapii AKA [cross-over z grupy OBI+CHL] lub zgonu pacjenta),</li> <li>- przeżycie całkowite (OS, czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny),</li> <li>- eradykację minimalnej choroby resztkowej,</li> <li>- jakość życia (punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>CLL14</b> (Fisher 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann– La Roche, AbbVie</p>	<p>- wieloośrodkowe, - dwuramiennie: WEN+OBI (interwencja) vs OBI+CHL (kontrola) - randomizowane - zaślepienie - brak - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: główna analiza mediana 28,1 mies. (najdłuższa – mediana 76,4 (IQR: 52,5; 80,5) mies.); - interwencje (analizowane w AWA): leczenie prowadzono w czasie 12 cykli, każdy po 28 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenetoklaks: podawano doustnie od 22 dnia 1 cyklu, przez pierwsze 5 tygodni we wzrastającej dawce (20 mg w pierwszym tygodniu, następnie 50,100, 200 oraz 400 mg w 5 tygodniu), następnie w dawce 400 mg co tydzień do ukończenia 12 cykli leczenia</li> <li>• Obinutuzumab: podawano dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia (lub 1000 mg dnia 1), następnie 1000 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6</li> <li>• Chlorambucyl: podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu (łącznie 12 cykli)</li> </ul> <p>- inne – analiza skuteczności: populacja ITT; analiza bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Udokumentowana, wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) zgodnie z kryteriami iwCLL</li> <li>- CLL wymagające leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL</li> <li>- Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>- Oczekiwana długość życia <math>&gt;6</math> miesięcy</li> <li>- Całkowity wynik CIRS <math>&gt; 6</math> lub CrCl <math>&lt;70</math> ml/min</li> <li>- Odpowiednia czynność szpiku kostnego (niezależnie od stosowania czynnika wzrostu lub transfuzji) w ciągu 2 tygodni od badania przesiewowego, chyba że obserwowana cytopenia jest spowodowana zajęciem szpiku przez CLL:</li> <li>- Odpowiednia czynność wątroby, na co wskazuje całkowity poziom bilirubiny, AST i ALT <math>\leq 2 \times</math> górnej granicy normy, chyba że upośledzenie czynności może bezpośrednio wynikać z CLL</li> <li>- U pacjentów z przesiewową liczbą limfocytów <math>&lt; 5000</math> komórek/<math>\mu</math>l wymagane są dane historyczne potwierdzające liczbę limfocytów <math>\geq 5000</math> komórek/<math>\mu</math>l w momencie rozpoznania</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transformacja CLL w agresywnego chłoniaka nieziarniczego (transformacja Richtera lub przewlekła białaczka limfatyczna)</li> <li>- Znane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>- Pacjenci z historią potwierdzonej postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii</li> <li>- Wynik w skali 4 dla pojedynczego narządu/układu oceniony według definicji CIRS, ograniczający możliwość otrzymania schematu leczenia w tym badaniu, z wyjątkiem narządów wzroku, słuchu, nosa, gardła</li> <li>- Pacjenci z niekontrolowaną autoimmunologiczną anemią hemolityczną lub małopłytkowością (z przyczyn immunologicznych)</li> <li>- Niewystarczająca czynność nerek: klirens kreatyniny CrCl <math>&lt;30</math> ml/min</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>WEN+OBI – 216 (w tym z mutacją i/lub delecją TP53 – 14%, zmutowanym IgHV – 38%)</p> <p>OBI+CHL – 216 (w tym z mutacją i/lub delecją TP53 – 13,7%, zmutowanym IgHV – 39,9%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy)</li> <li>- Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD (próg braku: <math>&lt; 10^{-4}</math>, tzn. <math>&lt;1</math> komórek nowotworowych na 10000 leukocytów) we krwi obwodowej oraz szpiku kostnym</li> <li>- Odpowiedź na leczenie</li> <li>- Przeżycie całkowite</li> <li>- Bezpieczeństwo</li> </ul>
<p><b>GLOW</b> (Kater 2022, Niemann 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen</p>	<p>- wieloośrodkowe, - dwuramiennie: IBR+WEN (interwencja), OBI+CHL (kontrola) - randomizowane - zaślepienie - brak - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji:</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dorośli wieku <math>\geq 65</math> lat lub w wieku od 18 do 64 lat i posiadający co najmniej jedną z następujących cech: a) wynik skali CIRS (<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>) <math>&gt; 6</math> punktów; b) klirens kreatyniny (CrCl) <math>&lt; 70</math> ml/min szacowany wg wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy</li> <li>- Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD w</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Główna analiza mediana 27,7 (zakres: 1,7-33,8) miesięcy – Kater 2022</li> <li>• mediana 46,0 (IQR: 43,0; 47,0) miesięcy – Niemann 2023</li> </ul> <p>- interwencje (analizowane w AWA): leczenie prowadzono w czasie 12 cykli, każdy po 28 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibrutinib: doustnie w dawce 420 mg raz dziennie, przez pierwsze 3 cykle podawany w monoterapii, następnie przez 12 cykli w skojarzeniu z wenetoklaksem</li> <li>• Wenetoklaks: doustnie od 4 cyklu, przez pierwsze 5 tygodni (4 cyklu leczenia) we wzrastającej dawce (20 mg w pierwszym tygodniu, następnie 50, 100, 200 oraz 400 mg w 5 tygodniu), następnie (od 5 cyklu leczenia) w dawce 400 mg co tydzień do ukończenia łącznie 12 cykli leczenia (ogólnie podawany od 4 do 15 cyklu leczenia)</li> <li>• Obinutuzumab: dożylnie przez 6 cykli, początkowo 100 mg pierwszego dnia, 900 mg drugiego dnia (lub 1000 mg dnia 1), następnie 100 mg w 8 dniu i 1000 mg w 15 dniu cyklu 1, następnie po 1000 mg w 1 dniu cykli 2-6</li> <li>• Chlorambucyl: doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1 oraz 15 każdego cyklu, przez 6 cykli</li> </ul> <p>- inne – analiza skuteczności: populacja ITT; analiza bezpieczeństwa: pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (SLL) spełniające kryteria iwCLL (<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)</li> <li>- Aktywna postać CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL</li> <li>- Mierzalna węzłowa postać choroby (potwierdzona w tomografii komputerowej, TK), definiowana jako co najmniej jeden węzeł chłonny &gt; 1,5 cm w najdłuższej średnicy</li> <li>- Stan ogólny wg skali sprawności ECOG ≤ 2</li> <li>- odpowiednia czynność narządów</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe z powodu CLL lub SLL</li> <li>- Obecność delecji del(17p) lub znanej mutacji TP53</li> <li>- Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub podejrzenie zespołu Richtera</li> <li>- Wynik w skali CIRS wynoszący 4 punkty dla pojedynczego narządu/układu (badanie ocenia wpływ chorób współistniejących). Wyjątkiem jest układ wzroku, słuchu, nosa, gardła i krtani. Ograniczenia w tych układach nie wpływają na wykluczenie o ile nie zaburzają one zdolności do przyjmowania leczenia w ramach badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>WEN+IBR – 106 (w tym bez mutacji TP53 – 93,4%, zmutowane IgHV – 25,5%)</p> <p>OBI+CHL – 105 (w tym bez mutacji TP53 – 98,1%, zmutowane IgHV – 25,7%)</p>	<p>szpiku kostnym (za pomocą sekwencjonowania następnej generacji)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odpowiedź na leczenie</li> <li>- Przeżycie całkowite</li> <li>- Bezpieczeństwo</li> </ul>
* porównanie niebędące przedmiotem oceny w AWA			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 20.11 (str. 373) AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 3 (opracowania wtórne) oraz 20.11 (badania jednoramienne) AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań z randomizacją przeprowadzono za pomocą oceny ryzyka błędu systematycznego w skali *Risk of Bias* wersja 2. Podsumowanie oceny dla badania porównania bezpośredniego ELEVATE-TN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg skali ROB2 w zakresie punktów końcowych na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Punkt końcowy	Oceniany element					
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>ELEVATE-TN</b>						
<b>PFS w ocenie niezależnej komisji</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>PFS oceniany przez badaczy</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>OS</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>ORR w ocenie niezależnej komisji</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>ORR oceniany przez badaczy</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>MRD oceniany przez badaczy</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>TTNT oceniany przez badaczy</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Bezpieczeństwo</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>Podsumowanie</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
<b>ELEVATE-TN oraz CLL14</b> (ocena łączna dla ocenianych punktów ocenianych w porównaniu pośrednim)						
<b>PFS</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>OS</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>ORR</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Podsumowanie</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>ELEVATE-TN oraz GLOW</b> (ocena łączna dla ocenianych punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim)						
<b>PFS</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>OS</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>ORR</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>Podsumowanie</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W skali Jadad badania ELEVATE-TN, CLL14 i GLOW oceniono na 3/5 punktów.

Badania jednoramienne oceniono w skali NICE i otrzymały one na 8 możliwych punktów: ACE-CL-001 – 7 pkt., Jacobs 2024 i Lu 2023 – po 5 pkt. oraz Roeker 2023 – 6 pkt.

Wszystkie przeglądy systematyczne oceniono jako przeglądy o krytycznie niskiej wiarygodności.

Szczegółowe oceny jakości dokonanej przez wnioskodawcę dla badań z randomizacją znajdują się w rozdziale 20.3 (str. 325), badań jednoramiennych znajdują się w rozdziale 6 oraz 7 (str. 145 oraz 173), badań wtórnych znajduje się w rozdziale 20.5 (str. 357) AKL wnioskodawcy.

Agencja zweryfikowała ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę i nie stwierdziła różnic.

#### **Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 18 AKL wnioskodawcy):**

##### Badanie ELEVATE-TN

- „Do badania ELEVATE-TN włączano chorych bez kryterium potwierdzenia obecności danej zmiany cytogenetycznej lub molekularnej, założono natomiast wykonanie u włączonych pacjentów analizy genetycznej celem oceny wyników w poszczególnych podgrupach, a dodatkowo obecność lub brak delecji 17p była czynnikiem stratyfikacyjnym uwzględnionym w procesie randomizacji. Wyniki analiz w podgrupach były dostępne dla pierwszorzędowego punktu końcowego – PFS oraz dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych – ORR. Do podgrup wyróżnionych przez autorów badania należały istotne dla niniejszej analizy podgrupy: bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 (87,2% w grupie AKA i 85,9% w grupie OBI+CHL) oraz ze zmutowanym IgHV (33,5% w grupie AKA i 34,5% w grupie OBI+CHL). Zatem populacja badania ELEVATE-TN była szersza względem nowej populacji refundacyjnej



(odpowiadała pod tym względem łącznej populacji refundacyjnej), natomiast w badaniu były dostępne wyniki w obrębie podgrup poszukiwanych w niniejszej analizie klinicznej.”

- „Komparatorem w badaniu ELEVATE-TN jest skojarzenie obinutuzumabu z chlorambucylem – zgodnie z rejestracją obinutuzumab jest wskazany u chorych, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Z tego względu w kryteriach włączenia do badania uwzględniono wiek  $\geq 65$  lat (zgodnie z wytycznymi w tej populacji nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny bez względu na współchorobowości) lub, w przypadku młodszych chorych  $>18$  i  $<65$  lat, dodatkowym kryterium kwalifikacji było występowanie współchorobowości, zdefiniowanej jako: klirens kreatyniny 30-69 ml/min i/lub wynik wyższy niż 6 w geriatrycznej skali CIRS. Dodatkowo, w polskich warunkach kryteria refundacyjne ograniczają zastosowanie CHL+OBI do dorosłych chorych, u których nie można zastosować pełnej dawki fludarabiny ze względu na klirens kreatyniny  $> 30$ ml/min oraz  $< 70$  ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS  $> 6$  (są to zatem kryteria spójne z kryteriami selekcji do badania ELEVATE-TN). W związku z powyższym, należy zauważyć, że ograniczenia w kryteriach selekcji do badania były konieczne ze względu na stosowanie OBI+CHL w grupie kontrolnej. Co więcej z uwagi na nieuwzględnienie w populacji badania młodszych chorych bez dodatkowych obciążeń, u których należy spodziewać się stosunkowo dobrej skuteczności leku, którego działanie polega na modulacji funkcjonowania układu immunologicznego oraz stosunkowo korzystnego profilu bezpieczeństwa związanego z mniejszym obciążeniem chorobami współistniejącymi oraz rzadszym stosowaniem leków potencjalnie wchodzących w interakcje, wyniki badania ELEVATE-TN mogą być konserwatywne. Jest to zgodne z wnioskowaniem przyjętym przez Europejską Agencję Leków, (...) komentując wyniki badania ELEVATE-TN podano, że ekstrapolacja wyników skuteczności odnotowanych w populacji pacjentów włączonych do badania na populację młodszych chorych, bez dodatkowych obciążeń (fit) jest akceptowalna (EPAR 2020). Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie EMA, zarejestrowano AKA w całej populacji pacjentów z CLL, bez względu na choroby współistniejące oraz możliwość zastosowania innych terapii (ChPL Calquence 2024). Ponadto wyników dotyczących akalabrutynibu w ogólnej populacji dostarczają badania eksperymentalne i obserwacyjne bez grup kontrolnych.”
- „W ramach badania ELEVATE-TN po wystąpieniu progresji choroby w ocenie IRC w grupie OBI+CHL dopuszczono cross-over na monoterapię AKA, z której w całym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 74,5 mies.) skorzystało 79 chorych (44,6%), co może mieć znaczący wpływ na wiarygodność analizy OS.”
- „W próbie ELEVATE-TN nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak w analizie pierwotnej ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiena komisja centralna IRC, a część ocenianych punktów końcowych była obiektywna (przeżycie całkowite, czas do następnego leczenia).”

#### Ograniczenia badania ACE-CL-001:

- „Do analizowanej kohorty badania ACE-CL-001 włączano całą populację chorych z wcześniej nieleczoną CLL, bez względu na status mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym. Jednak u zdecydowanej większości pacjentów status mutacji, takich jak delecja 17p, delecja 11q, mutacja TP53 czy status mutacji IgHV był znany, co pozwoliło na przeprowadzenie analiz w podgrupach wyróżnionych względem wybranych markerów genetycznych, dla części punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności (PFS, EFS). Wśród podgrup wyróżnionych przez autorów badania uwzględniono podgrupy poszukiwane w niniejszej analizie klinicznej, takie jak: pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53, pacjenci ze zmutowanym IgHV. Zatem, pod kątem statusu mutacji genetycznych, populacja badania była szersza względem proponowanego programu lekowego, natomiast w badaniu były dostępne wyniki w obrębie poszukiwanych podgrup.”
- „Pacjentów włączonych do analizowanej kohorty (N = 99) początkowo kwalifikowano do 2 kohort, w których stosowano odpowiednio AKA p.o. w dawce 200 mg 1 × dz. (n=37) oraz AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz. (n=62). Następnie, zgodnie z poprawką wprowadzoną do protokołu badania, wszyscy pacjenci przeszli na leczenie AKA p.o. w dawce 100 mg 2 × dz., jednak z uwagi na stosunkowo krótki czas leczenia AKA w dawce 200 mg 1 × dz. (mediana 13,7 mies.) przed cross-over do dawkowania AKA 100 mg 2 × dz. (mediana 41,5 mies.) oraz identyczną całkowitą dawkę dzienną AKA w obu schematach, nie powinno mieć to znaczącego wpływu na uzyskane wyniki. Autorzy badania wszystkie analizy przeprowadzili w całej populacji 99 pacjentów leczonych ostatecznie AKA w dawce zgodnej z ChPL – 100 mg 2 × dz.”
- „Do analizowanej kohorty badania ACE-CL-001 kwalifikowano dorosłych pacjentów, którzy nie wyrażali zgody na leczenie chemioimmunoterapią lub nie kwalifikowali się do takiego leczenia z powodu chorób

współistniejących (wg oceny badacza), podczas gdy kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego stanowi wiek  $\geq 18$  lat, bez względu na obecność chorób współistniejących.”

#### Ograniczenia badań obserwacyjnych

- „Z ocenianych badań ekstrahowano dane wyłącznie dla pojedynczej kohorty lub jej podgrupy spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej (dla każdego z badań ekstrahowano dane wyłącznie dla kohorty pacjentów leczonych AKA, do drugiej kohorty włączano pacjentów leczonych IBR, który nie był komparatorem właściwym w niniejszej analizie klinicznej), co może utrudnić interpretację uzyskanych wyników (pojedyncze grupy chorych, bez właściwej grupy kontrolnej). Analizując podawane wskaźniki należy mieć na uwadze wpływ, jaki na wyniki może mogą wywierać lokalne warunki leczenia (kraj, region, rodzaj ośrodka), demograficzno-kliniczna charakterystyka chorych oraz metoda oceny i definicja punktów końcowych.”
- „W części uwzględnionych w analizie retrospektywnych badań obserwacyjnych okres obserwacji pacjentów pod kątem występowania ocenianych punktów końcowych był stosunkowo krótki. Mediana okresu obserwacji dla istotnej dla niniejszej analizy podgrupy pacjentów leczonych AKA w pierwszej linii, z badania Roeker 2023, była równa 6,6 miesiąca, a dla kohorty pacjentów leczonych AKA z badania Jacobs 2024 – 11,9 mies. (dla kohorty AKA z badania Lu 2023 okres obserwacji był dłuższy, mediana wynosiła 22,2 mies.).”

#### Ograniczenia badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim:

- „Brak zgodnych wyników oceny jakości życia w badaniach kontrolnych nie pozwolił na wiarygodne porównanie tego aspektu leczenia, co uniemożliwia odniesienie się do wzajemnego wpływu stosowanych schematów na jakość życia pacjentów, co może mieć znaczenie przy porównaniu ze schematami zawierającymi składnik podawany dożylnie (jak WEN+OBI).”
- „Badanie GLOW obejmowało populację niemal o połowę mniejszą niż badanie ELEVATE-TN, co mogło wpływać na możliwość porównania wyników obu badań, w szczególności w poszukiwanych podgrupach.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

W badaniu ELEVATE-TN pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS oceniane przez niezależną komisję dla porównania grup AKA+OBI vs OBI+CHL, które nie stanowi przedmiotu zainteresowania niniejszej AWA. Może to nieznacznie ograniczać wiarygodność wnioskowania dla porównania AKA vs OBI+CHL (PFS oceniane przez niezależną komisję dla tego porównania było drugorzędowym punktem końcowym).

### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

#### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 18 AKL wnioskodawcy):**

- „We włączonych do analizy badaniach stosowano akalabrutynib w postaci kapsułek (w dawce 100 mg  $2 \times$  dz., co 12 godz.), podczas gdy wnioskowaną postacią leku są tabletki powlekane w dawce 100 mg stosowane  $2 \times$  dz. (co 12 godz.). Jednak akalabrutynib w postaci tabletek został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej w lutym 2023 r. (...) w Charakterystyce Produktu Leczniczego Calquence® z dnia 19 lutego 2024 r.: »Wykazano, że tabletki Calquence i kapsułki Calquence są biorównoważne. Tabletki Calquence zawierają maleinian akalabrutynibu, będący solą akalabrutynibu, która wykazuje większą rozpuszczalność przy wyższym pH niż zasada akalabrutynibu będąca substancją czynną zawartą w kapsułkach Calquence. Z tego względu tabletki Calquence są lepiej wchłaniane w skojarzeniu z lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego« (ChPL Calquence 2024).”
- „W ramach prowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające zastosowanie akalabrutynibu w leczeniu chorych z CLL w pierwszej linii leczenia (w porównaniu z komparatorem dodatkowym OBI+CHL), więc dane eksperymentalne dla analizy porównawczej akalabrutynibu są ograniczone – dodatkowo odnaleziono również eksperymentalne badanie jednoramienne, oraz badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które dostarczają dalszych danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu, choć nie pozwalają one na porównawczą ocenę akalabrutynibu z innymi lekami.”
- „W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań pozwalających bezpośrednio porównać akalabrutynib z pozostałymi interwencjami, uznawanymi za komparatory w I linii leczenia systemowego: WEN+OBI, IBR+WEN oraz ZAN. Z tego względu konieczne było uwzględnienie dostępnych analiz pośrednich korygowanych dopasowaniem populacji MAIC (ze względu na wspomnianą korektę porównywanych populacji ich wyniki konserwatywnie uznawano jako decydujące

w przypadku wnioskowania – w przypadku porównania z WEN+OBI w porównaniu Buchera w dłuższych okresach obserwacji odnotowano znamienne różnice w PFS w ocenie badacza na korzyść AKA, których nie potwierdzały obliczenia MAIC) oraz dodatkowo, gdy było to możliwe przeprowadzono porównania pośrednie przez wspólny komparator. Odnalezione badania z randomizacją dla komparatorów pozwoliły na dodatkowe porównanie pośrednie akalabrutynibu z WEN+OBI oraz IBR+WEN metodą Buchera, natomiast porównanie z zanubrutynibem oparto jedynie na wynikach analizy MAIC, opisanej w formie doniesień konferencyjnych (w tym przypadku ze względu na różnice w grupach kontrolnych nie było możliwości przeprowadzenia jednowęzłowego porównania pośredniego przez wspólny komparator). W przypadku porównania z WEN+OBI jako podstawowe traktowano wyniki pełnotekstowej analizy MAIC.”

- „W porównaniu pośrednim Buchera zaplanowano i przeprowadzono ocenę OS, jednak porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego było obarczone ograniczeniami wynikającymi głównie z niedojrzałości analiz OS w uwzględnionych badaniach (w tym przede wszystkim w badaniu ELEVATE- TN, stanowiącym jedyne źródło informacji o skuteczności akalabrutynibu wykorzystane w porównaniu pośrednim). Kolejnym znaczącym ograniczeniem była w badaniu ELEVATE-TN możliwość zmiany terapii pacjentów po progresji (cross-over) w grupie kontrolnej na monoterapię AKA. Taka możliwość nie występowała w badaniach dla komparatorów (CLL14, GLOW), gdzie leczenie podawano przez ustaloną liczbę cykli, przez co wpływ AKA na OS w porównaniu do kontroli mógł być zaniżony (gdzie było to możliwe w ramach analizy wrażliwości uwzględniano w przypadku AKA także dane korygujące wpływ cross-over).”
- „Analizowane badania wykorzystane w porównaniu pośrednim uwzględniały głównie chorych w podeszłym wieku lub u których istnieją dodatkowe obciążenia ograniczające ogólną sprawność pacjenta – opracowanie leków z grupy inhibitorów BTK, takich jak akalabrutynib, doprowadziło do przełamania podziału na terapie dla pacjentów fit i unfit i zmiany w wytycznych – wnioskowana terapia jest zarejestrowana i kierowana we wnioskowanym programie do obu wymienionych grup pacjentów. Z uwagi jednak na obowiązujące autorów dostępne wcześniejsze wytyczne i przeciwwskazania do poszczególnych terapii, przeprowadzenie porównania akalabrutynibu z właściwymi komparatorami w populacji homogenicznej pod względem wieku, stanu ogólnego i współchorobowości nie jest możliwe z uwagi na dostępność danych.”
- „Dostępność danych nie zawsze pozwalała na porównanie akalabrutynibu z wybranymi komparatorami w podgrupach ze zmutowanymi IGHV oraz bez del(17p)/mutacji TP53, w związku z czym dane dla tych podgrup były bardziej ograniczone (np. raportowanej w mniejszej liczbie punktów odcięcia danych), ponadto wyniki dla tych podgrup (szczególnie w materiałach dotyczących analiz w dłuższych okresach obserwacji) były prezentowane jedynie w postaci danych na wykresach, na podstawie których starano się odtworzyć miary efektu niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego (HR), co wiązało się z dodatkowymi ograniczeniami (konieczność obliczeń przybliżonych danych dla indywidualnych pacjentów na podstawie digitalizowanych krzywych KM).”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności: schematami FCR, BR, chlorambucyl+rytuksymab. Komparator obinutuzumab + chlorambucyl w opinii Agencji również powinien być traktowany jako komparator główny.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

##### **a. Porównanie AKA vs OBI+CHL (bezpośrednie)**

Wyniki dla tego porównania pochodzą z badania RCT ELEVATE-TN.

- **PFS oceniane przez IRC (niezależna komisja)**

Tabela 12. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez IRC; AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, N = 179	OBI+CHL, N = 177	AKA vs OBI+CHL HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)</b>			
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (34,2; NDO) <sup>^</sup>	22,6 (20,2; 27,6)	<b>0,20 (0,13; 0,30), p &lt; 0,0001</b>
Liczba zdarzeń, n (%) (EPAR 2020)	26 (14,5%) (zgon: n=6, progresja: n=20)	93 (52,5%) (zgon: n=11, progresja: n=82)	-
Mediana czasu do zgonu lub progresji <sup>#</sup> (IQR) [mies.]	13,9 (5,7–23,4) [N = 26]	16,4 (11,8–21,0) [N=93]	-
36-miesięczne PFS (95% CI) (EPAR 2020)	63,9% (29,4%; 84,9%)	31,3% (21,8%; 41,3%)	-

IQR – rozstęp międzykwartyłowy, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

<sup>^</sup> w tekście publikacji wartość ta była opisana także jako mediana (zakres), ale na wykresie oznaczono ją jako 95% CI i to oznaczenie przyjęto za prawidłowe, zgodnie z innymi danymi przedstawionymi w publikacji;

<sup>#</sup> ocena wśród pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie – zgon lub progresja choroby.

Do daty odcięcia danych zgon lub progresję choroby odnotowano u 26 pacjentów leczonych AKA oraz u 93 pacjentów otrzymujących OBI+CHL. Mediana PFS w grupie chorych leczonych akalabrutynibem nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHL była równa 22,6 miesiąca. Wyniki świadczyły o istotnym statystycznie, 80% mniejszym ryzyku wystąpienia progresji lub zgonu w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHL, HR = 0,20 (95% CI: 0,13; 0,30), p < 0,0001. W grupie AKA, oszacowane 6-miesięczne PFS wynosiło 95,9%, 24-miesięczne PFS – 87%, 36-miesięczne PFS – 63,9%. Wśród pacjentów leczonych OBI+CHL było to odpowiednio: 97,0%, 47%, 31,3%.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w wybranych podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na status wybranych mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym.

Tabela 13. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w ocenie IRC, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN*.

Podgrupa		AKA	OBI+CHL	AKA vs OBI+CHL, HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)</b>				
Brak delekcji 17p lub mutacji <i>TP53</i>	liczba zdarzeń, n/N	20/156	77/152	<b>0,19 (0,11; 0,31)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delekcja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i> <sup>^</sup>	liczba zdarzeń, n/N	6/23	16/25	<b>0,23 (0,09; 0,61)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Brak del17p i mutacji <i>TP53</i>	liczba zdarzeń, n/N	24/167	84/165	<b>0,21 (0,13; 0,33)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delekcja 17p i mutacja <i>TP53</i>	liczba zdarzeń, n/N	2/12	9/12	<b>0,03 (0,00; 0,28)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Brak delekcji 17p (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	22/160	82/160	<b>0,20 (0,12; 0,31).</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Delekcja 17p (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	4/19	11/17	<b>0,20 (0,06; 0,64).</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	22% (5%; 45%) [N=16]	-
Brak mutacji <i>TP53</i> (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	21/160	78/155	<b>0,20 (0,12; 0,32)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Mutacja <i>TP53</i> (EPAR 2020)	liczba zdarzeń, n/N	5/19	14/12	<b>0,15 (0,05; 0,46)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Zmutowane <i>IgHV</i>	liczba zdarzeń, n/N	10/58	14/59	0,69 (0,31; 1,56)
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	76% (61%; 86%) [N=59]	-

Podgrupa		AKA	OBI+CHL	AKA vs OBI+CHL, HR (95% CI)
Niezmutowane IgHV	liczba zdarzeń, n/N	16/119	78/116	<b>0,11 (0,07; 0,19)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	31% (22%; 40%) [N=116]	-
Brak delecji 11q	liczba zdarzeń, n/N	23/148	66/143	<b>0,26 (0,16; 0,41)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	
Delecja 11q	liczba zdarzeń, n/N	3/31	26/33	<b>0,07 (0,02; 0,22)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	
Kariotyp inny niż złożony	liczba zdarzeń, n/N	20/117	59/121	<b>0,27 (0,16; 0,46)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-
Kariotyp złożony	liczba zdarzeń, n/N	3/31	20/32	<b>0,10 (0,03; 0,33)</b>
	24-mies. PFS (95% CI)	bd.	bd.	-

NO – nie osiągnięto;

^ w głównej publikacji ELEVATE-TN przedstawiono wyniki oceny PFS w podgrupach „del17p13.1 or TP53 mutation”, „del17p13.1 and TP53 mutation” oraz „del17p13.1 and/or TP53 mutation” – przyjęto, że jest to błąd edytorski, gdyż przedstawiono identyczne wyniki oraz liczebności dla podgrupy „del17p13.1 or TP53 mutation” oraz „del17p13.1 and/or TP53 mutation”; na podstawie zaktualizowanej wersji publikacji uznano, że zdublowane wyniki dotyczą ostatecznie podgrupy „del17p13.1 and/or TP53 mutation”, której taki opis wprowadzono w zaktualizowanej wersji publikacji by rozwiązać wątpliwości, że podgrupa ta obejmuje zbiór „i/lub” i taką konwencję przyjęto w opisach w raporcie

Wśród 156 chorych otrzymujących AKA, u których nie występowała delecja 17p ani mutacja TP53 odnotowano 20 zdarzeń (zgon / progresja choroby), a w odpowiedniej grupie 152 chorych leczonych OBI+CHL – 77 zdarzeń. W podgrupie bez delecji 17p i/lub mutacji TP53, podobnie jak w populacji ogólnej badania, odnotowano istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do komparatora w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, HR = 0,19 (95%CI: 0,11; 0,31). Zbliżone wyniki, wskazujące na istotnie niższe ryzyko progresji lub zgonu w trakcie terapii AKA w porównaniu do OBI+CHL, zaobserwowano w analizie podgrup chorych bez delecji 17p oraz chorych bez mutacji TP53, odpowiednio: HR = 0,20 (95%CI: 0,12; 0,31) oraz HR = 0,20 (95%CI: 0,12; 0,32). W podgrupie chorych ze zmutowanym IgHV do daty odcięcia danych zgon lub progresja choroby wystąpiła u 10 z 58 pacjentów w grupie AKA oraz u 14 z 59 pacjentów w grupie OBI+CHL. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

W pozostałych podgrupach wyróżnionych ze względu na status mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym odnotowano znamienne dłuższy czas do progresji choroby w grupie chorych leczonych AKA w porównaniu do grupy kontrolnej (OBI+CHL), a obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną.

- **PFS w ocenie badaczy**

Tabela 14. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane przez badaczy; AKA vs OBI+CHL; badanie ELEVATE-TN.

Punkt końcowy	AKA, N = 179	OBI+CHL, N = 177	AHA vs OBI+CHL, HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)</b>			
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NDO, NDO)	27,8 (22,6; 28,8)	<b>0,16 (0,10; 0,27), p &lt; 0,0001</b>
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.2020 r.) (Sharman 2022)</b>			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	<b>0,19<sup>1</sup> (0,13; 0,28), p &lt; 0,001<sup>2</sup></b>
48-miesięczne PFS (95% CI)	77,9%	25,1%	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)</b>			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	<b>0,21<sup>3</sup> (0,15; 0,30), p &lt; 0,001<sup>4</sup></b>
60-miesięczne PFS (95% CI)	72%	21%	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)</b>			
Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	<b>0,24<sup>1</sup> (0,17; 0,32), p &lt; 0,001<sup>2</sup></b>
72-miesięczne PFS (95% CI)	62%	17%	-

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

1 HR obliczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a;

2 wartość p wyznaczono w oparciu o stratyfikowany test log-rank;

3 HR obliczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a (stratyfikacja względem statusu delekcji 17p: tak vs nie);

4 wartość p wyznaczono w oparciu o stratyfikowany test log-rank (stratyfikacja względem statusu delekcji 17p: tak vs nie).

W każdej z przeprowadzonych analiz (dla okresów obserwacji od 28,3 mies. do 74,5 mies.), mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie AKA nie została osiągnięta, a mediana PFS w grupie OBI+CHL była równa 27,8 miesiąca. W grupie AKA oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji lub zgonu po 48 mies. wynosiło 77,9%, po 60 mies. – 72% oraz po 72 mies. – 62%, w grupie OBI+CHL było to odpowiednio: 25,1%, 21% i 17%. Wyniki wskazują na istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do OBI+CHL w zakresie ocenianego punktu końcowego (HR = 0,24 [95%CI: 0,17; 0,32],  $p < 0,001$ ) w najdłuższym okresie obserwacji).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące przeżycia bez progresji choroby w analizie wybranych podgrup wyróżnionych ze względu na status mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym (status delekcji 17p, mutacji *TP53* oraz mutacji *IgHV*).

**Tabela 15. Przeżycie bez progresji choroby w ocenie badaczy, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHL; badanie ELEVATE-TN.**

Podgrupa		AKA	OBI+CHL	AKA vs OBI+CHL, HR <sup>^</sup> (95% CI) <sup>#</sup>
<b>Mediana okresu obserwacji: 46,9 mies. (data odcięcia: 11.09.020 r.) (Sharman 2022)</b>				
Brak delekcji 17p i/lub mutacji <i>TP53</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	28,0	<b>0,19 (0,13; 0,29), <math>p &lt; 0,0001</math></b>
	48-mies. PFS	78%	26%	-
Delekcja 17p i/lub mutacja <i>TP53</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	17,5	<b>0,18 (0,07; 0,46), <math>p &lt; 0,0001</math></b>
	48-mies. PFS	76%	18%	-
Brak delekcji 17p	Mediana PFS [mies.]	NO	27,8	<b>0,18 (0,12; 0,28), <math>p &lt; 0,0001</math></b>
	48-mies. PFS	78%	25%	-
Delekcja 17p	Mediana PFS [mies.]	NO	17,7	<b>0,23 (0,07; 0,74), <math>p = 0,0044</math></b>
	48-mies. PFS	79%	27%	-
Zmutowany <i>IgHV</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	NO	0,52 (0,24; 1,13), $p = 0,551$
	48-mies. PFS	81%	62%	-
Niezmutowany <i>IgHV</i>	Mediana PFS [mies.]	NO	22,2	<b>0,10 (0,06; 0,16), <math>p &lt; 0,0001</math>;</b>
	48-mies. PFS	77%	4%	-

NO – nie osiągnięto.

<sup>^</sup> HR obliczono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, bez uwzględnienia czynników stratyfikacji;

<sup>#</sup> wartość p wyznaczono w oparciu o niestratyfikowany test log-rank.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 46,9 mies., w podgrupie bez delekcji 17p i/lub mutacji *TP53* odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHL, HR = 0,19 (0,13; 0,29),  $p < 0,0001$  (mediana PFS: AKA vs OBI+CHL, mediany nie osiągnięto vs 28,0 mies.). Oszacowane wśród pacjentów leczonych AKA prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia (progresja lub zgon) po 48 mies. obserwacji było równe 78%, a w grupie OBI+CHL – 26%. W podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka progresji choroby. Należy zaznaczyć, że pacjenci z obecnością mutacji w genach *IgHV* charakteryzują się stosunkowo korzystnym rokowaniem wśród chorych z CLL, a odnotowane wyniki wskazują na skuteczność leczenia stosowanego zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej – mediany PFS nie osiągnięto w żadnej z grup, odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu po 48 miesiącach oszacowano na 81% w grupie AKA oraz 62% w grupie OBI+CHL. W pozostałych ocenianych podgrupach odnotowano znamienne mniejsze ryzyko prawdopodobieństwo progresji lub zgonu podczas terapii AKA w porównaniu do OBI+CHL.

- **Przeżycie całkowite**

Tabela 16. Przeżycie całkowite (OS); AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n = 179	OBI+CHL, n = 177	HR (95% CI)
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)</b>			
Mediana OS (95% CI) [miesiące]	NO (NDO; NDO)	NO (NDO; NDO)	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,16
Liczba zdarzeń	11 (6,1%)	17 (9,6%)	-
36-miesięczne OS ( <i>EPAR 2020</i> )	93,5% (88,6%; 96,3%)	88,1% (80,7%; 92,8%)	-
<b>Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)</b>			
Mediana OS	NO	NO	0,89 <sup>4</sup> (0,58; 1,35), p = 0,5868 <sup>2</sup>
72-miesięczne OS	76%	75%	-

NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny;

1 HR obliczono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a, ze stratyfikacją względem statusu delecji 17p;

2 wartość p wyznaczono w oparciu o stratyfikowany test log-rank;

3 wartość p wyznaczono z wykorzystaniem statystyk opisowych, bez dopasowania dla wielokrotnych porównań;

4 HR obliczono z wykorzystaniem stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a.

W całym analizowanym okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup. Różnice pomiędzy grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego nie osiągnęły istotności statystycznej, HR = 0,89 (95%CI: 0,58; 1,35), p=0,5868 (dla najdłuższego okresu obserwacji). Przeżycie całkowite po 24 mies. było równe 95%, po 48 mies. – 87,6%, po 60 mies. – 84%, a po 72-mies. – 76%. W grupie kontrolnej (OBI+CHL) było to odpowiednio: 92%, 88%, 82% oraz 75%.

Należy wskazać, że na ocenę przeżycia całkowitego może wpływać *cross-over* dopuszczony w badaniu po progresji choroby. W opisywanym przypadku należy rozważyć taką możliwość szczególnie w kontekście zaobserwowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie innych punktów końcowych (PFS) oraz w związku z faktem, że stosunkowo duża część pacjentów z grupy OBI+CHL, przeszła na leczenie AKA w monoterapii – w momencie analizy pierwotnej było to 45 pacjentów (25%), a dla dłuższych okresów obserwacji odpowiednio: 69 pacjentów (39%) dla mediany obserwacji 46,9 mies., 72 pacjentów (41%) dla mediany 58,2 mies. oraz 79 pacjentów dla mediany 74,5 mies. (45%).

Założeniem dodatkowej analizy OS przeprowadzonej przez autorów doniesienia konferencyjnego *Gaitonde 2022* była ocena zakłócającego wpływu *cross-over* pacjentów z grupy OBI+CHL do monoterapii AKA na wyniki OS uzyskane w analizie głównej. W tym celu zaplanowano przeprowadzenie porównania AKA vs OBI+CHL, w którym ze strony komparatora nie uwzględniano grupy chorych leczonych OBI+CHL w badaniu *ELEVATE-TN* (w której duży odsetek pacjentów [39%] przeszedł na monoterapię AKA), a kohortę pacjentów leczonych OBI+CHL w 1. linii leczenia CLL, którzy brali udział w badaniu *CLL11*. Było to badanie przeprowadzone przed dostępnością inhibitorów kinazy Brutona, w którym porównywano OBI+CHL z chlorambucylem w monoterapii oraz z terapią skojarzoną chlorambucyl + rytuksymab, które stosowano w 1. linii leczenia CLL. Autorzy podali, że do badań *ELEVATE-TN* oraz *CLL11* włączano pacjentów o podobnych charakterystykach wyjściowych, jednak ograniczeniem niniejszej analizy pozostaje brak uwzględnienia różnic wynikających z heterogeniczności analizowanych populacji. Na podstawie indywidualnych danych pacjentów leczonych akalabrutynibem w monoterapii w badaniu *ELEVATE-TN* oraz pacjentów włączonych do badania *CLL11* otrzymujących chlorambucyl + obinutuzumab skonstruowano krzywe przeżycia Kaplana-Meiera. Wykorzystano dane dla dwóch okresów obserwacji, równych 28 oraz 47 miesięcy.

Wyniki analizy przeżycia całkowitego pacjentów leczonych AKA vs OBI+CHL przeprowadzone przez autorów doniesienia konferencyjnego *Gaitonde 2022* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Dodatkowa analiza przeżycia całkowitego (OS); AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	Źródło danych	Okres obserwacji	AKA vs OBI+CHL, HR <sup>^</sup> (95% CI)
Przeżycie całkowite	<i>Gaitonde 2022</i>	28 mies.	<b>0,48 (0,24; 0,99), p &lt;0,05</b>
		47 mies.	<b>0,43 (0,27; 0,70), p &lt;0,001</b>

<sup>^</sup> HR obliczono z wykorzystaniem analizy regresji Cox'a.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu podczas monoterapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHL, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną zarówno przy

wykorzystaniu danych z krótszego (28 mies.), jak i dłuższego (47 mies.) okresu obserwacji, odpowiednio: HR=0,48 (95%CI: 0,24; 0,99),  $p < 0,05$  oraz HR=0,43 (95%CI: 0,27; 0,70),  $p < 0,001$ . Potwierdzało to wysuniętą przez autorów hipotezę na temat zakłócającego wpływu *cross-over* pacjentów z grupy OBI+CHL na leczenie AKA w monoterapii, zapewniającą dodatkową korzyść w zakresie przeżycia całkowitego dla pacjentów z grupy kontrolnej.

- **Odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie IRC**

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez IRC; AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA <sup>1</sup> , n/N (%*)	OBI+CHL <sup>2</sup> , n/N (%*)	RB (95%CI)*	RD (95%CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (Sharman 2020)</b>				
ORR <sup>3</sup>	153/179 (86%) (95% CI 80; 90)	139/177 (79%) (95% CI: 72; 84)	1,09 (0,99; 1,20); $p = 0,0898$ ; $p = 0,08^4$	0,07 (-0,01; 0,15); $p = 0,0870$
CR	1/179 (1%)	8/177 (5%)	<b>0,12 (0,02; 0,98);</b> $p = 0,0476$	<b>-0,04 (-0,07; -0,01);</b> NNH = 26 (14; 141); $p = 0,0169$
CRi	0/179 (0%)	0/177 (0%)	-	-
PR	150/179 (84%)	128/177 (72%)	<b>1,16 (1,04; 1,30);</b> $p = 0,0097$	<b>0,11 (0,03; 0,20);</b> NNT = 9 (5; 34); $p = 0,0083$
nPR	2/179 (1%)	3/177 (2%)	0,66 (0,11; 3,90); $p = 0,6458$	-0,01 (-0,03; 0,02); $p = 0,6436$
StD	8/179 (5%)	15/177 (9%)	0,53 (0,23; 1,21); $p = 0,1320$	-0,04 (-0,09; 0,01); $p = 0,1236$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 u 2 pacjentów (1%) odnotowano odpowiedź częściową z limfocytozą, u 3 pacjentów (2%) – progresję choroby, u 12 pacjentów (7%) odpowiedź była nieznana, u jednego pacjenta odpowiedź była niemożliwa do oceny;

2 u dwóch pacjentów (1%) odnotowano chorobę bez progresji, u 12 pacjentów (7%) odpowiedź na leczenie była nieznana, u jednego pacjenta (1%) choroba była niemożliwa do oceny, u 8 pacjentów (5%) nie była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie;

3 definiowany jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią niepełną odbudową hematologiczną, odpowiedź częściową z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi (z ang. *nodular partial response*) lub częściową odpowiedzią.

4 dane zaczerpnięte z publikacji *Sharman 2020*;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, CRi – całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną, PR – częściowa odpowiedź, nPR – częściowa odpowiedź z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi, StD – choroba stabilna.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ORR). Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u jednego pacjenta w grupie AKA i u 8 pacjentów w grupie OBI+CHL. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi całkowitej było istotnie niższe w grupie AKA niż w OBI+CHL, RB=0,12 (95%CI: 0,02; 0,98),  $p=0,0476$ . U żadnego chorego niezależna komisja nie stwierdziła całkowitej odpowiedzi z niepełną odbudową hematologiczną. Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową wynosił 84% w grupie AKA i 72% w grupie OBI+CHL, prawdopodobieństwo osiągnięcia PR było istotnie wyższe w grupie chorych leczonych akalabrutynibem w porównaniu do grupy kontrolnej, RB=1,16 (95%CI: 1,04; 1,30),  $p=0,0097$ . Wyniki dla pozostałych kategorii odpowiedzi (odpowiedź częściowa z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi oraz choroba stabilna) nie różniły się istotnie między analizowanymi grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) ocenianej przez niezależną komisję, w podgrupach wyróżnionych w zależności od obecności wybranych mutacji genetycznych o znaczeniu prognostycznym, które pozyskano z dokumentu *EPAR 2020*.

Tabela 19. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie IRC, analiza w podgrupach; AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%) (95% CI)	OBI+CHL, n/N (%) (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 28,3 mies. (data odcięcia: 08.02.2019 r.) (EPAR 2020)</b>				
Niezmutowany <i>IgHv</i>	107/119 (89,9%) (83,2%; 94,1%)	89/116 (76,7%) (68,3%; 83,5%)	<b>1,17 (1,04; 1,32)</b> $p = 0,0078$	<b>0,13 (0,04; 0,23)</b> NNT = 8 (5; 27) $p = 0,0060$
Zmutowany <i>IgHV</i>	44/58 (75,9%) (63,5%; 85,0%)	48/59 (81,4%) (69,6%; 89,3)	0,93 (0,77; 1,13) $p = 0,4701$	-0,05 (-0,20; 0,09) $p = 0,4679$
Delecja 17p	14/19 (73,7%) (51,2%; 88,2%)	9/17 (52,9%) (31,0%; 73,8%)	1,39 (0,83; 2,35) $p = 0,2150$	0,21 (-0,10; 0,52) $p = 0,1883$



Punkt końcowy	AKA, n/N (%) (95% CI)	OBI+CHL, n/N (%) (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Brak delecji 17p	139/160 (86,9%) (80,8%; 91,3%)	130/160 (81,3%) (74,5%; 86,5%)	1,07 (0,97; 1,18) p = 0,1706	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1680
Mutacja TP53	16/19 (84,2%) (62,4%; 94,5%)	10/21 (47,6%) (28,3%; 67,6%)	<b>1,77 (1,08; 2,88)</b> p = <b>0,0223</b>	<b>0,37 (0,10; 0,64)</b> <b>NNT = 3 (2; 11)</b> p = <b>0,0077</b>
Brak mutacji TP53	137/160 (85,6%) (79,4%; 90,2%)	128/155 (82,6%) (75,8%; 87,7%)	1,04 (0,94; 1,14) p = 0,4609	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4599
Delecja 17p i/lub mutacja TP53 <sup>^</sup>	19/23 (82,6%) (62,9%; 93,0%)	14/25 (56,0%) (37,1%; 73,3%)	1,48 (0,99; 2,19) p = 0,0536	<b>0,27 (0,02; 0,51)</b> p = <b>0,0360</b>
Brak delecji 17p i/lub mutacji TP53	134/156 (85,9%) (79,6%; 90,5%)	125/152 (82,2%) (75,4%; 87,5%)	1,04 (0,95; 1,15) p = 0,3812	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,3798
Delecja 17p i mutacja TP53	9/12 (75,0%) (46,8%; 91,1%)	4/12 (33,3%) (13,8%; 60,9%)	2,25 (0,95; 5,34) p = 0,0659	<b>0,42 (0,05; 0,78)</b> p = <b>0,0241</b>
Brak delecji 17p i mutacji TP53	144/167 (86,2%) (80,2%; 90,6%)	135/165 (81,8%) (75,2%; 87,0%)	1,05 (0,96; 1,16) p = 0,2741	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2722

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> na podstawie zaktualizowanej wersji publikacji uznano, że wyniki określone jako „del17p13.1 or TP53 mutation” dotyczą podgrupy del17p13.1 and/or TP53 mutation”.

W podgrupie pacjentów ze zmutowanym *IgHV* odpowiedź na leczenie odnotowano u 75,9% chorych w grupie AKA oraz 81,4% chorych w grupie OBI+CHL, co wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RB=0,93 (95%CI: 0,77; 1,13), p=0,4701. Z kolei, wśród chorych bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, odsetki ORR były równe 85,9% w grupie AKA oraz 82,2% w grupie OBI+CHL, a porównanie AKA vs OBI+CHL wskazywało na brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie, RB=1,04 (95%CI: 0,95; 1,15), p=0,3812. Zbliżone wyniki zaobserwowano w podgrupach pacjentów bez delecji 17p oraz pacjentów bez mutacji *TP53*, w obu podgrupach prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie AKA vs OBI+CHL było zbliżone, odpowiednio: RB=1,07 (95%CI: 0,97; 1,18), p=0,1706 oraz RB=1,04 (95%CI: 0,94; 1,14), p=0,4609. Należy zwrócić uwagę, że status mutacji genetycznych występujący u pacjentów w analizowanych podgrupach (brak delecji 17p, brak mutacji *TP53*, zmutowany *IgHV*) jest uznawany za korzystny czynnik rokowniczy u chorych CLL, związany ze stosunkowo dobrą odpowiedzią na leczenie.

We wszystkich analizowanych podgrupach obserwowano stosunkowo wysoki odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie AKA – od 73,7% w podgrupie chorych z delecją 17p do 89,9% u chorych z niezmutowanym *IgHV*, co wskazywało na wysoką skuteczność akalabrutynibu w monoterapii zarówno u pacjentów z mutacjami wysokiego ryzyka (delecja 17p, mutacja *TP53*, niezmutowany *IgHV*), jak i u chorych z profilem mutacji genetycznych charakteryzującym się stosunkowo korzystniejszym rokowaniem (brak delecji 17p i/lub mutacji *TP53*, zmutowany *IgHV*). Wśród pacjentów leczonych OBI+CHL odsetki ORR wynosiły od 33,3% w podgrupie z delecją 17p i mutacją *TP53* do 82,6% w podgrupie bez mutacji *TP53*, co wskazywało na znaczny wpływ statusu ocenianych mutacji genetycznych na odpowiedź na leczenie OBI+CHL. W większości przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA vs OBI+CHL w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na stosowane leczenie, co wynikało najprawdopodobniej z wysokich odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie, odnotowanych zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej. Dodatkowo, liczebność niektórych analizowanych podgrup była niewielka, co zmniejszało możliwość zaobserwowania istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Różnica pomiędzy AKA vs OBI+CHL w zakresie ORR była znamienna jedynie w przypadku dużej podgrupy chorych z niezmutowanym *IgHV* (RB=1,17 [95%CI: 1,04; 1,32], p=0,0078) oraz chorych z mutacją *TP53* (RB=1,77 [95%CI: 1,08; 2,88], p=0,0223).

#### • ORR w ocenie badaczy

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie oceniana przez badaczy; AKA vs OBI+CHL; badanie *ELEVATE-TN (Sharman 2020)*.

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHL, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Mediana okresu obserwacji: 58,2 mies. (data odcięcia: 01.10.2021 r.) (Sharman 2022a)</b>				
ORR <sup>#</sup>	161/179 (89,9%) (95% CI: 84,7; 93,5)	147/177 (83,1%) (95% CI: 76,8; 87,9)	1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0586 p = <b>0,0499<sup>^^</sup></b>	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0559
CR	24*/179 (13%)	23*/177 (13%)	1,03 (0,61; 1,76) p = 0,9083	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9083

Punkt końcowy	AKA, n/N (%)	OBI+CHL, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
CRi	2*/179 (1%)	1*/177 (1%)	1,98 (0,18; 21,61) p = 0,5762	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5678
CR + CRi	26*/179 (14,5%)	24*/177 (13,6%)	1,07 (0,64; 1,79) p = 0,7932	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7931
PR + nPR + PRL	139*/179 (77,7%)	123*/177 (69,5%)	1,12 (0,99; 1,27) p = 0,0824	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0796
StD	4*/179 (2,2%)	15*/177 (8,5%)	<b>0,26 (0,09; 0,78)</b> <b>p = 0,0159</b>	<b>-0,06 (-0,11; -0,02)</b> <b>NNT = 17 (10; 63)</b> <b>p = 0,0084</b>
PD	3*/179 (1,7%)	3*/177 (1,7%)	0,99 (0,20; 4,83) p = 0,9889	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9889
Brak danych	7*/179 (3,9%)	12*/177 (6,8%)	0,58 (0,23; 1,43) p = 0,2353	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2282
<b>Mediana okresu obserwacji: 74,5 mies. (data odcięcia: 03.03.2023 r.) (Sharman 2023a)</b>				
ORR <sup>#</sup>	161*/179 (90%) (95% CI: 85; 94)	147*/177 (83%) (95% CI: 77; 88)	1,08 (1,00; 1,18) p = 0,0586, <b>p = 0,0499<sup>^^^</sup></b>	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0559
CR + CRi	34*/179 (19%)	25*/177 (14%)	1,34 (0,84; 2,16) p = 0,2194, <b>p ≤ 0,0499<sup>^^^</sup></b>	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2153

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

# definiowany jako odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią, całkowitą odpowiedzią niepełną odbudową hematologiczną, odpowiedzią częściową z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi (z ang. *nodular partial response*) lub częściową odpowiedzią.

^ dane z publikacji *Sharman 2022*, analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochрана-Mantela-Haenszela z dopasowaniem względem statusu delecji 17p (tak vs nie);

^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2022a*; analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochрана-Mantela-Haenszela z dopasowaniem względem statusu delecji 17p (tak vs nie);

^^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Sharman 2023a*;

ORR – ogólna odpowiedź na leczenie, CR – odpowiedź całkowita, CRi – całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną, PR – częściowa odpowiedź, nPR – częściowa odpowiedź z przetrwałymi guzkami limfoidalnymi, StD – choroba stabilna.

W analizie pierwotnej, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies., odpowiedź na leczenie osiągnięto u 89% chorych leczonych AKA oraz u 82% chorych w grupie OBI+CHL. W analizach prowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji odsetki chorych z odpowiedzią na leczenie utrzymywały się na zbliżonym poziomie. W obserwacji pięcio- oraz sześćoletniej odpowiedź na leczenie odnotowano u liczbowo wyższego odsetka chorych leczonych AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL (90% vs 83%). W obliczeniach własnych wnioskodawcy różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, RB = 1,08 (95% CI: 1,00; 1,18), p = 0,0586. W analizie przeprowadzonej przez autorów badania wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie AKA w porównaniu do OBI+CHL (wartość p = 0,0499) (analiza przeprowadzona za pomocą testu Cochрана-Mantela-Haenszela, z dopasowaniem względem statusu delecji 17p).

Przy medianie obserwacji 28,3 mies., 14 pacjentów (7,8%) leczonych AKA uzyskało odpowiedź całkowitą lub odpowiedź całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną. W dłuższej obserwacji obserwowano zwiększenie odsetka pacjentów z CR/CRi do 14,5% (n = 26) po 58,2 mies. oraz 19,0% (n = 34) po 74,5 mies. W grupie kontrolnej odsetek pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą (CR+CRi) wynosił 13,0% w analizie pierwotnej i 14% w najdłuższym okresie obserwacji (mediana 74,5 mies.). W obliczeniach własnych wnioskodawcy różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RB = 1,34 (95% CI: 0,84; 2,16), p = 0,2194 (dla najdłuższego okresu obserwacji). W analizie przeprowadzonej przez autorów badania, prawdopodobieństwo uzyskania CR lub CRi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHL, wartość p była równa ≤ 0,0499 (przy medianie obserwacji 74,5 mies.).

Dane dotyczące odsetka pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie dostępne były dla trzech okresów obserwacji, przy medianach równych 28,3 mies., 46,9 mies. oraz 58,2 mies. W analizie pierwotnej odpowiedź częściową (PR) odnotowano u 77% pacjentów w grupie AKA oraz u 63% w grupie kontrolnej, co wskazywało na istotnie większe prawdopodobieństwo PR w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHL, RB = 1,22 (95% CI: 1,06; 1,40); p = 0,0049, NNT = 8. Ponadto, odpowiednio u 8 i 11 pacjentów stwierdzono odpowiedź częściową z guzkami limfoidalnymi (nPR) (brak znamienych różnic pomiędzy grupami, RB = 0,72 [95% CI: 0,30; 1,75]; p = 0,4662). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 46,9 mies.) odnotowano znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie, obejmującej PR, nPR oraz PRL, w grupie pacjentów leczonych AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL, RB = 1,17 (95% CI: 1,03; 1,32), p = 0,0128, NNT = 9. Przy medianie obserwacji 58,2 mies. odsetki chorych, u których odnotowano PR, nPR lub PRL były równe 77,7% w grupie AKA oraz 69,5% w grupie OBI+CHL, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, RB = 1,12 (95% CI: 0,99; 1,27), p = 0,0824. Ponadto, u istotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy AKA

obserwowano chorobę stabilną (RB = 0,26 [95% CI: 0,09; 0,78], p = 0,0159 przy medianie obserwacji 58,2 mies.), co może wynikać z faktu, że większy odsetek pacjentów w tej grupie miał stwierdzoną odpowiedź częściową na leczenie.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych, tj. minimalnej choroby resztkowej, trwałej poprawy hematologicznej, czasu do następnego leczenia (TTNT), PROs i Q-TWiST znajdują się w AKL w rozdziałach od 5.4.4 do 5.4.8.

Szczegółowo wyniki badania ELEVATE-TN przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5 (str. 67 – 137). Dodatkowe wyniki znajdują się w rozdz. 20.1 (str. 308) AKL wnioskodawcy.

## b. Porównanie AKA vs WEN+OBI (pośrednie)

### Porównanie pośrednie MAIC

W ramach oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej, autorzy analizy MAIC przedstawionej w publikacji  *Davids 2021* ocenili przeżycie wolne od progresji choroby, wykorzystując dane z okresu obserwacji o medianie około 28 i 29 miesięcy, odpowiednio w badaniach *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*, natomiast w analizie przedstawionej w doniesieniu konferencyjnym  *Davids 2021a* wykonano analizę w dłuższym okresie obserwacji z obu badań (mediany około 47 vs 40 miesięcy) i oceniono zarówno przeżycie wolne od progresji choroby, jak i przeżycie całkowite. Uzyskane wyniki obu analiz podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki oceny skuteczności klinicznej dla porównania AKA vs WEN+OBI, analiza MAIC ( *Davids 2021, Davids 2021a*).

Punkt końcowy	Wariant analizy	AKA vs WEN+OBI, HR (95% CI)
PFS	Okres obserwacji: mediana 28 miesięcy ( <i>ELEVATE-TN</i> ) vs 29 miesięcy ( <i>CLL14</i> ) ( <i> Davids 2021</i> ), ESS = 51 vs N = 216	1,24 (0,57; 2,70), p = 0,59
PFS	Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy ( <i>ELEVATE-TN</i> ) vs 40 miesięcy ( <i>CLL14</i> ) ( <i> Davids 2021a</i> ), ESS = 51 vs N = 216	0,96 (0,56; 1,65), p = 0,883
OS	Okres obserwacji: mediana 47 miesięcy ( <i>ELEVATE-TN</i> ) vs 40 miesięcy ( <i>CLL14</i> ) ( <i> Davids 2021a</i> ), ESS = 51 vs N = 216	0,99 (0,51; 1,91), p = 0,974

Zarówno w krótszym, jak i w dłuższym okresie obserwacji, analizy MAIC wskazywały na podobne ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie wśród pacjentów otrzymujących testowane interwencje (AKA vs WEN+OBI): HR = 1,24 (95% CI: 0,57; 2,70), p = 0,59 w analizie z krótszym okresem obserwacji oraz HR = 0,96 (95% CI: 0,56; 1,65), p = 0,883 w analizie z dłuższym okresem obserwacji. Podobnie, nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym pacjentów, w dłuższym okresie obserwacji obu badań: HR = 0,99 (95% CI: 0,51; 1,91), p = 0,974.

Szczegółowo wyniki MAIC porównania AKA vs WEN+OBI przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 8 (str. 194 – 198).

### Porównanie pośrednie metodą Buchera

- PFS

W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego PFS dla oceny AKA vs WEN+OBI. Zaprezentowano wynik obliczony zarówno dla populacji ogólnej, jak również wyniki w istotnych podgrupach (o których powiększy się populacja w proponowanym programie lekowym): chorych z mutacjami IGHV oraz brakiem mutacji i/lub delecji genu TP53. W ramach oceny w populacji ogólnej, analizę prowadzono w dwóch wariantach: PFS w ocenie niezależnej komisji oraz w ocenie badaczy.

Tabela 22. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

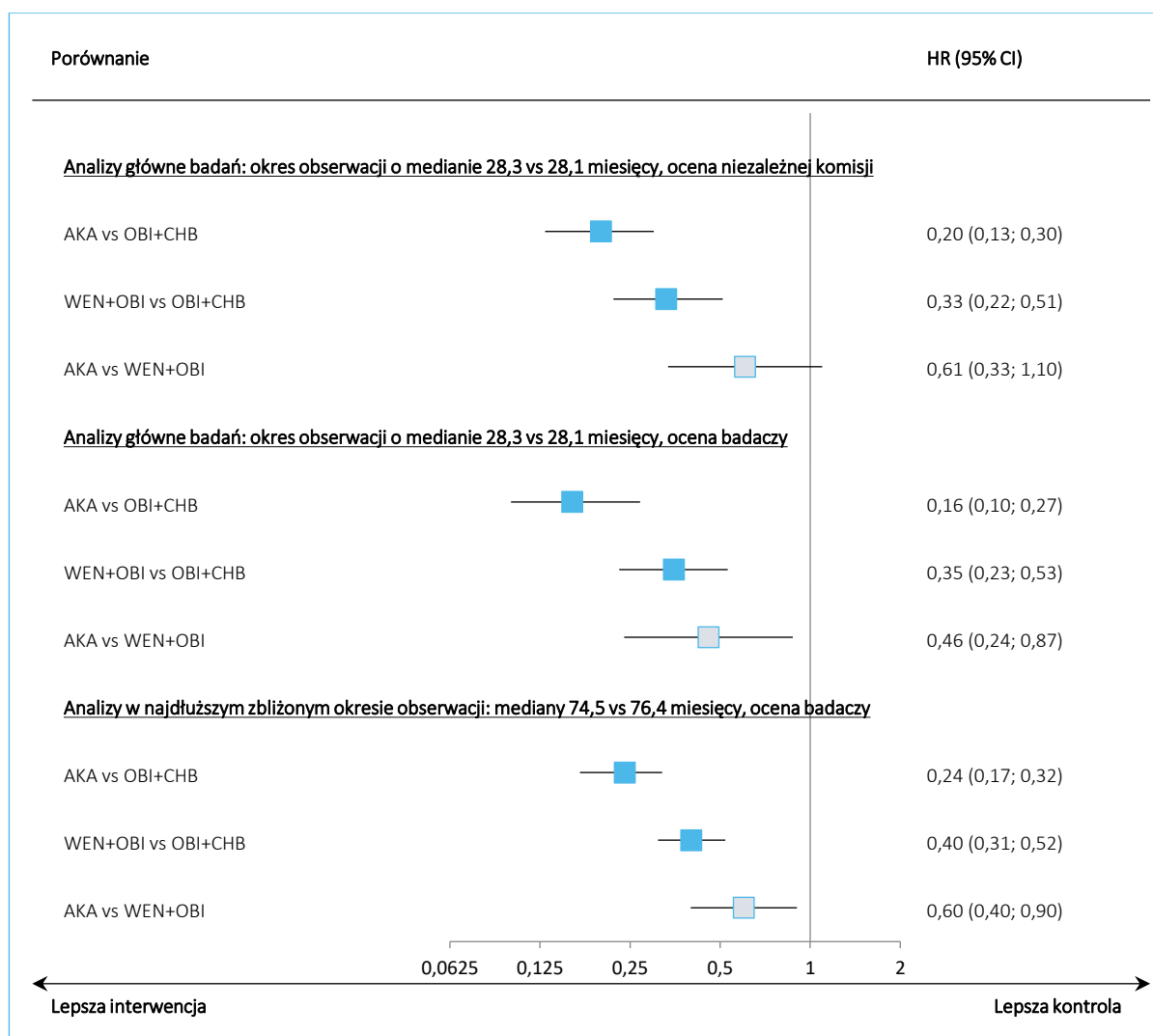
Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Populacja ogólna</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesięcy, ocena niezależnej komisji</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> )	NO (34,2; NO) vs 22,6 (20,2; 27,6)	<b>0,20 (0,13; 0,30), p &lt; 0,0001</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Fischer 2019</i> )	NO (NO; NO) vs NO (NO; 31,0)	<b>0,33 (0,22; 0,51)</b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,61 (0,33; 1,10)

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena badaczy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> )	bd.	<b>0,16 (0,10; 0,27)</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Fischer 2019</i> )	bd.	<b>0,35 (0,23; 0,53)</b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	<b>0,46 (0,24; 0,87)</b>
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący, ocena badaczy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2023a</i> )		<b>0,24 (0,17; 0,32)</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Al-Sawaf 2023a</i> )	76,2 (bd.) vs 36,4 (bd.)	<b>0,40 (0,31; 0,52)</b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	<b>0,60 (0,40; 0,90)</b>
<b>Populacja z mutacjami IGHV</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena niezależnej komisji w <i>ELEVATE-TN</i> oraz badaczy w <i>CLL14</i></b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> )	bd.	0,69 (0,31; 1,56)
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Fischer 2019</i> )	bd.	0,64 (0,28; 1,46)
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,08 (0,34; 3,42)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący, ocena badaczy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2023a</i> )	bd.	<b>0,50 (0,27; 0,92)<sup>^</sup></b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Al-Sawaf 2023a</i> )	bd.	<b>0,40 (0,24; 0,67)<sup>^</sup></b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,27 (0,57; 2,82)
<b>Populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący, ocena niezależnej komisji w <i>ELEVATE-TN</i> oraz badaczy w <i>CLL14</i></b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2020</i> )	bd.	<b>0,19 (0,11; 0,31)</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Fischer 2019</i> )	bd.	<b>0,23 (0,13; 0,42)</b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,83 (0,38; 1,81)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący, ocena badaczy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> ( <i>Sharman 2023a</i> )	bd.	<b>0,24 (0,17; 0,34)<sup>^</sup></b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> ( <i>Al-Sawaf 2023a</i> )	bd.	<b>0,39 (0,29; 0,51)<sup>^</sup></b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	<b>0,62 (0,40; 0,96)</b>

<sup>^</sup> wartość obliczona na podstawie danych odtworzonych z krzywej Kaplan-Meiera.

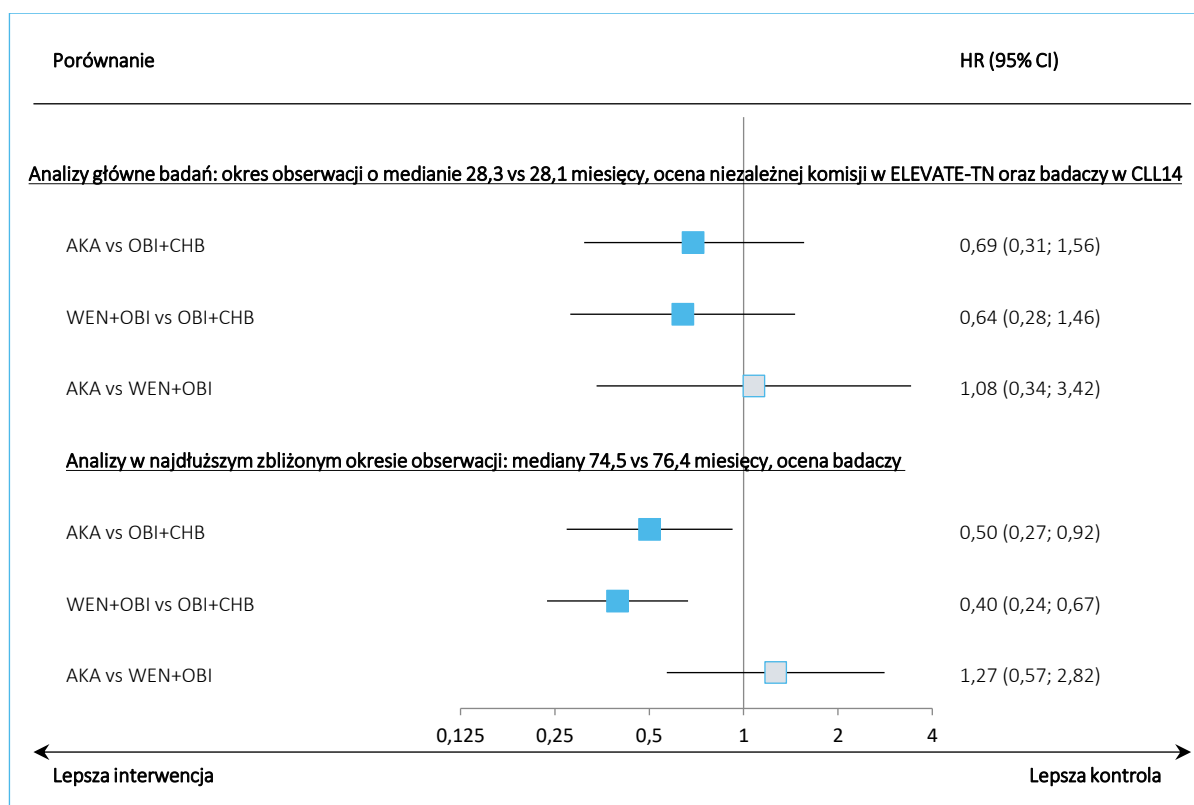
W analizie prowadzonej w populacji ogólnej, w momencie analizy PFS dla głównej analizy (w obu badaniach po okresie obserwacji około 28 miesięcy) odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu (w ocenie niezależnej komisji) w przypadku akalabrutynibu i wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem w porównaniu z leczeniem kontrolnym (obinutuzumab + chlorambucyl) – porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność obu ocenianych interwencji, AKA vs WEN+OBI HR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,10). W ocenie badaczy różnice wskazywały jednak na istotną korzyść akalabrutynibu w porównaniu z terapią skojarzoną wenetoklaksu i obinutuzumabu: HR = 0,46 (95% CI: 0,24; 0,87). Podobnie, analizy przeprowadzone po około 6 latach obserwacji wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść akalabrutynibu: HR = 0,60 (95% CI: 0,40; 0,90). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

**Wykres 1. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.**



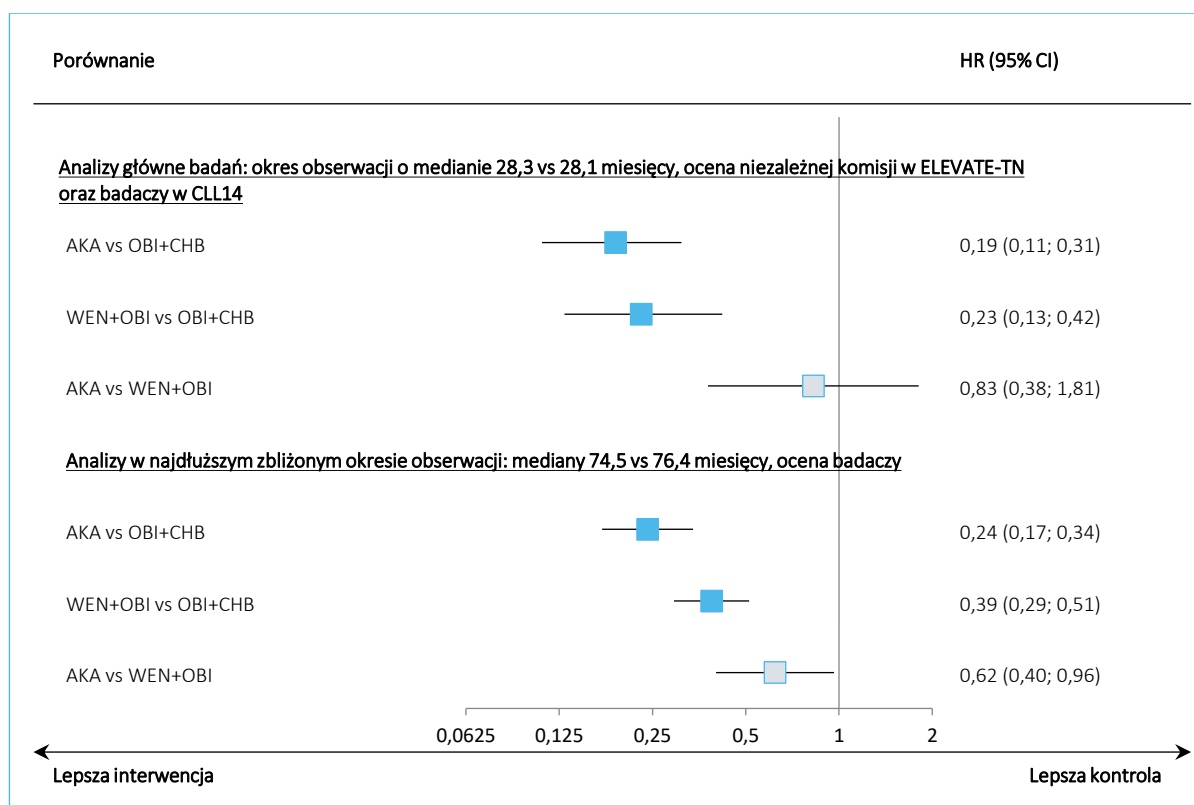
Dane dla podgrupy pacjentów z mutacją IGHV w obu badaniach dotyczyły jedynie oceny badaczy. W momencie przeprowadzenia głównych analiz obu prób, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami a grupą kontrolną OBI+CHL. Podobnie, wynik porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI wskazywał na podobny wpływ obu leków na przeżycie wolne od progresji choroby pacjentów ze zmutowanymi IGHV: HR=1,08 (95%CI: 0,34; 3,42). W dłuższym okresie obserwacji (około 6 lat) odnotowano istotną poprawę PFS w przypadku obu rozpatrywanych terapii względem leczenia kontrolnego, ale wyniki porównania pośredniego wciąż wskazywały na podobny efekt akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z obinutuzumabem: HR=1,27 (95%CI: 0,57; 2,82). Wyniki dla opisywanej podgrupy podsumowano na wykresie poniżej.

**Wykres 2. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja IGHV, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.**



Wśród pacjentów bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, w ocenie badaczy wykonanej w ramach analizy głównej obu badań, w przypadku obu interwencji (AKA, WEN+OBI) obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z terapią OBI+CHL, a obserwowane wielkości efektu były zbliżone pomiędzy tymi interwencjami, w konsekwencji prowadząc do braku różnic w prowadzonym porównaniu pośrednim: HR= 0,83 (95%CI: 0,38; 1,81). Z kolei, w dłuższym okresie obserwacji (mediany okresu obserwacji około 6 lat), wynik porównania pośredniego wskazywał na mniejsze ryzyko progresji lub zgonu po stronie akalabrutynibu, w porównaniu z WEN+OBI: HR=0,62 (95%CI: 0,40; 0,96). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 3. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.



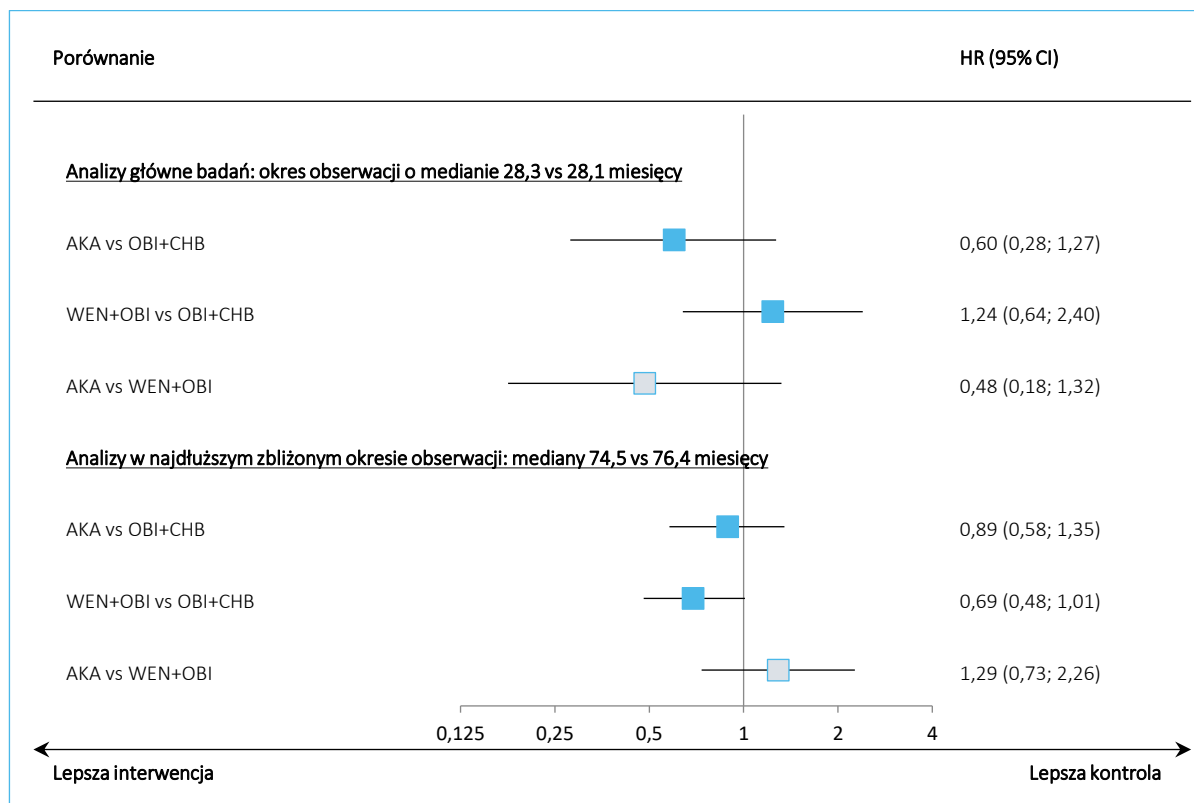
- OS

W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, przeżycie całkowite było oceniane w całej populacji (brak wystarczająco szczegółowych danych, by porównać je w zakładanych podgrupach pacjentów).

Tabela 23. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Populacja ogólna</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesiący</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,1556
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	1,24 (0,64; 2,40), p = 0,0604
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,48 (0,18; 1,32)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 74,5 vs 76,4 miesiący</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2023a)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,89 (0,58; 1,35), p = 0,5868
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> (Al-Sawaf 2023a)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,69 (0,48; 1,01), p = 0,052
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,29 (0,73; 2,26)

Zarówno w krótszym okresie obserwacji, jak i po około 6 latach, mediany przeżycia całkowitego w obu badaniach, w każdej z analizowanych grup, nie zostały osiągnięte. Ryzyko zgonu pacjenta było więc zbliżone w przypadku wszystkich ocenianych terapii i w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI w krótszym okresie obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: HR=0,48 (95%CI: 0,18; 1,32). Podobnie, po około 6 latach obserwacji, ryzyko zgonu pacjenta nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi interwencjami: HR=1,29 (95%CI: 0,73; 2,26). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)**

Wyniki porównania pośredniego interwencji AKA oraz WEN+OBI dla ogólnej odpowiedzi na leczenie podsumowano w tabeli poniżej. Odpowiedź na leczenie analizowano w ramach oceny głównej, wykonanej w obu badaniach po medianie obserwacji około 28 miesięcy.

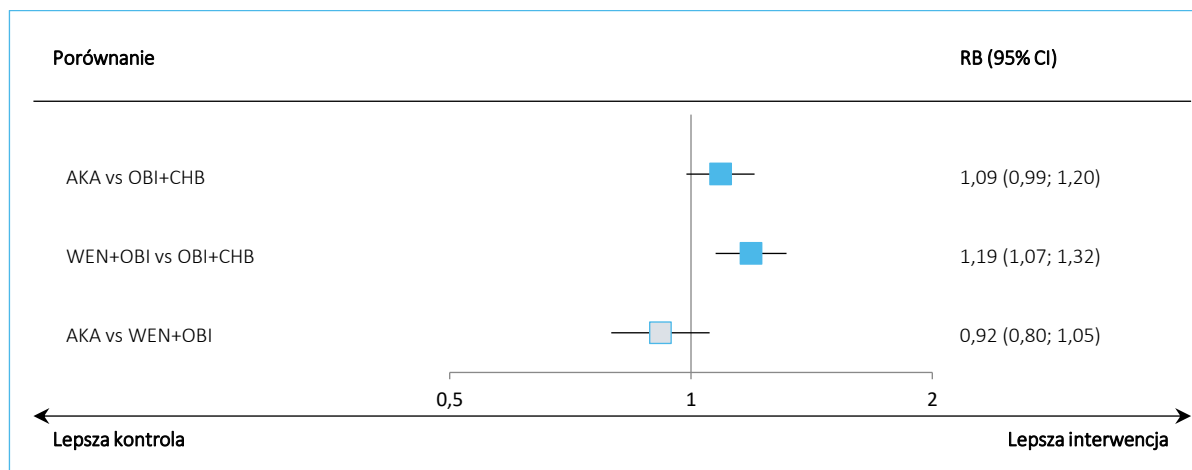
Tabela 24. Porównanie pośrednie ogólnej odpowiedzi na leczenie, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95%CI)*	RD (95%CI)*
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	153/179 (85,5%)	139/177 (78,5%)	1,09 (0,99; 1,20) p = 0,0898	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0870
WEN+OBI vs OBI+CHL	<i>CLL14</i> (Fischer 2019)	183/216 (84,7%)	154/216 (71,3%)	<b>1,19 (1,07; 1,32)</b> <b>p = 0,0009</b>	<b>0,13 (0,06; 0,21)</b> <b>NNT = 8 (5; 18)</b> <b>p = 0,0006</b>
AKA vs WEN+OBI	-	-	-	0,92 (0,80; 1,05)	-0,06 (-0,18; 0,05)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odsetki pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie były podobne w analogicznych grupach obu badań, ale w przypadku badania *ELEVATE-TN* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA oraz OBI-CHL, natomiast w badaniu *CLL14* odnotowano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie u osób otrzymujących terapię WEN+OBI, w porównaniu z grupą kontrolną. Porównanie pośrednie wskazywało jednak na podobny efekt obu ocenianych interwencji – w porównaniu AKA z WEN+OBI nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,92 (95% CI: 0,80; 1,05). Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.



Wykres 5. Porównanie pośrednie ORR, populacja ogólna, AKA vs WEN+OBI, badania *ELEVATE-TN* oraz *CLL14*.

Szczegółowo wyniki porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 9 (str. 198 – 225). Dodatkowe wyniki znajdują się w rozdz. 20.1 (str. 319) AKL wnioskodawcy.

### c. Porównanie AKA vs WEN+IBR (pośrednie)

- PFS

Porównanie pośrednie metoda Buchera

Tabela 25. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

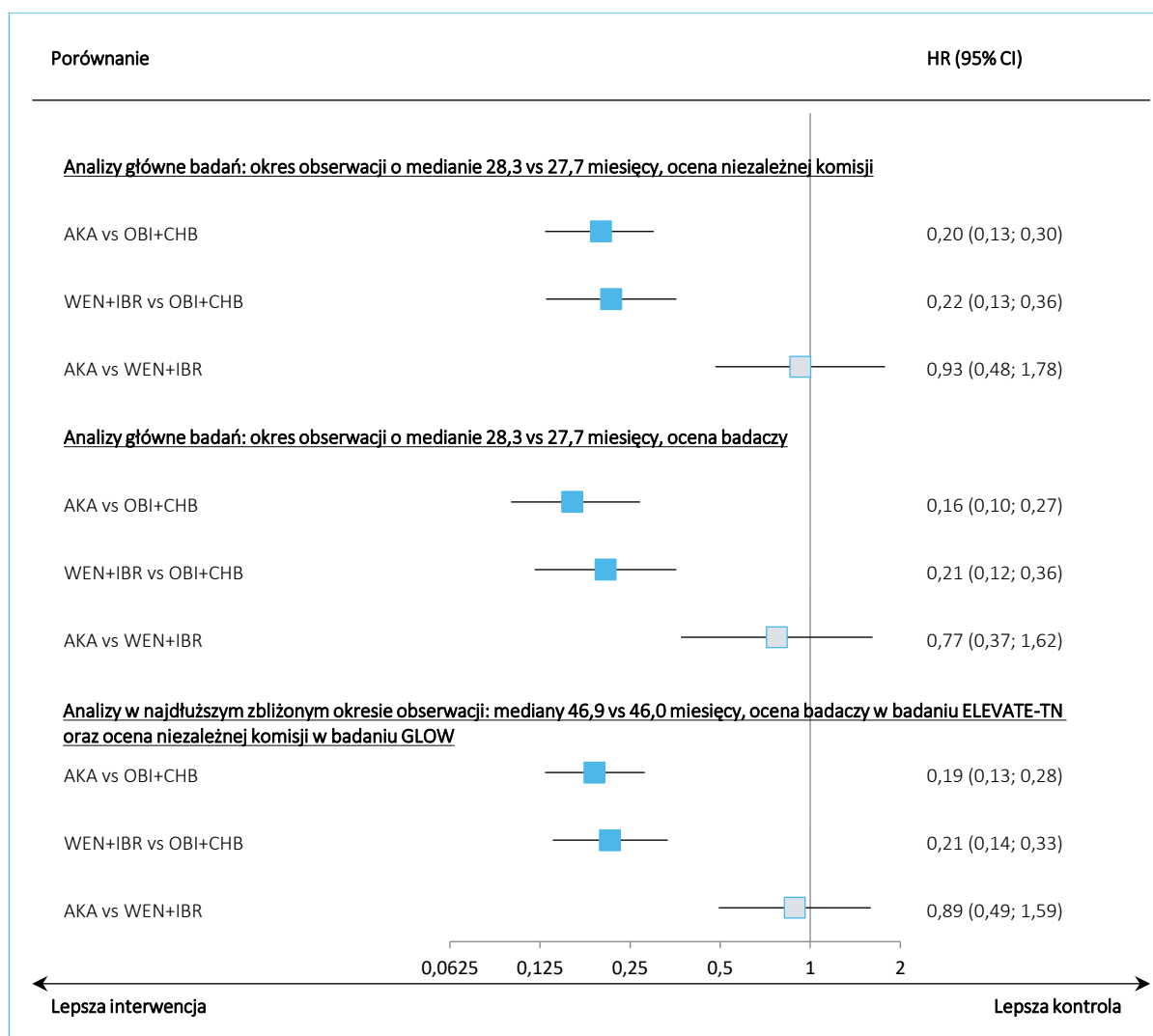
Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Populacja ogólna</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena niezależnej komisji</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	NO (34,2; NO) vs 22,6 (20,2; 27,6)	<b>0,20 (0,13; 0,30), p &lt; 0,0001</b>
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	NO (31,2; NO) vs 21,0 (16,6; 24,7)	<b>0,216 (0,131; 0,357), p &lt; 0,001</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,93 (0,48; 1,78)
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena badaczy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	bd.	<b>0,16 (0,10; 0,27)</b>
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	bd.	<b>0,207 (0,120; 0,357)</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,77 (0,37; 1,62)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy, ocena badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> oraz ocena niezależnej komisji w badaniu <i>GLOW</i></b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2022)	bd.	<b>0,19 (0,13; 0,28)</b>
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Niemann 2023)	NO (bd.) vs 21,7 (16,7; 26,1)	<b>0,214 (0,138; 0,334), p &lt; 0,0001</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,89 (0,49; 1,59)
<b>Populacja z mutacjami IGHV</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena niezależnej komisji</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	bd.	0,69 (0,31; 1,56)
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)		<b>0,233 (0,065; 0,361)</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	2,96 (0,91; 9,62)

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy, ocena badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> oraz ocena niezależnej komisji w badaniu <i>GLOW</i></b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2022)	bd.	0,52 (0,24; 1,13), p = 0,0551
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Niemann 2023)	bd.	<b>0,124 (0,036; 0,423)<sup>^</sup></b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	4,18 (0,98; 17,83)
<b>Populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy, ocena niezależnej komisji</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	bd.	<b>0,19 (0,11; 0,31)</b>
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	NO (31,2; NO) vs 21,0 (16,6; 24,7)	<b>0,216 (0,131; 0,357), p &lt; 0,001</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,88 (0,43; 1,81)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy, ocena badaczy w badaniu <i>ELEVATE-TN</i> oraz ocena niezależnej komisji w badaniu <i>GLOW</i></b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2022)	bd.	<b>0,19 (0,13; 0,29)</b>
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Niemann 2023)	NO (bd.) vs 21,7 (16,7; 26,1)	<b>0,214 (0,138; 0,334) , p &lt; 0,0001</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,89 (0,49; 1,61)

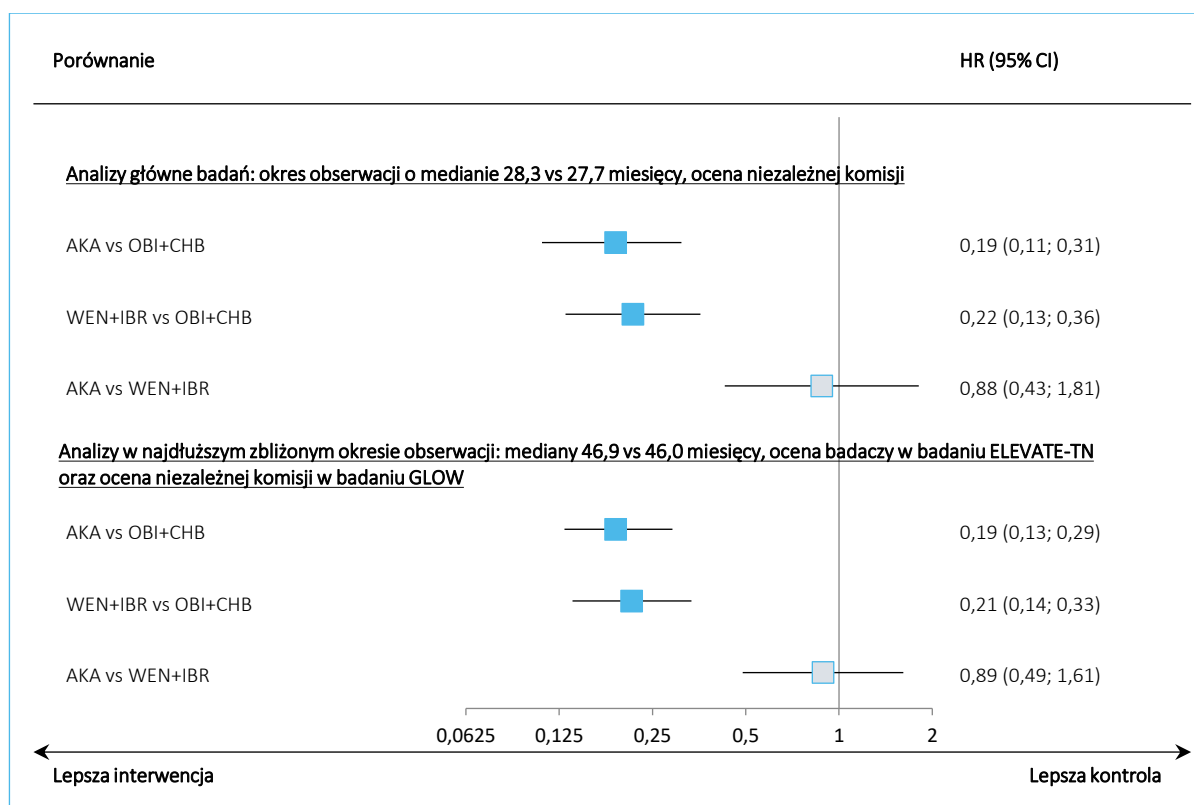
<sup>^</sup> wartość obliczona na podstawie danych odtworzonych z krzywej Kaplan-Meiera.

W ramach porównania populacji ogólnych obu badań, a także populacji z brakiem mutacji/delecji TP53 (a więc podgrupy badania *ELEVATE-TN* bardziej odpowiadającej całej populacji badania *GLOW*), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu w danym czasie. W szczególności, w zestawieniu danych w populacji bez mutacji/delecji TP53, po około 28 miesiącach obserwacji hazard względny dla zdarzenia progresji choroby lub zgonu dla porównania AKA vs IBR+WEN wynosił 0,88 (95% CI: 0,43; 1,81), natomiast po około 46 miesiącach 0,89 (95% CI: 0,49; 1,61). Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

**Wykres 6. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.**

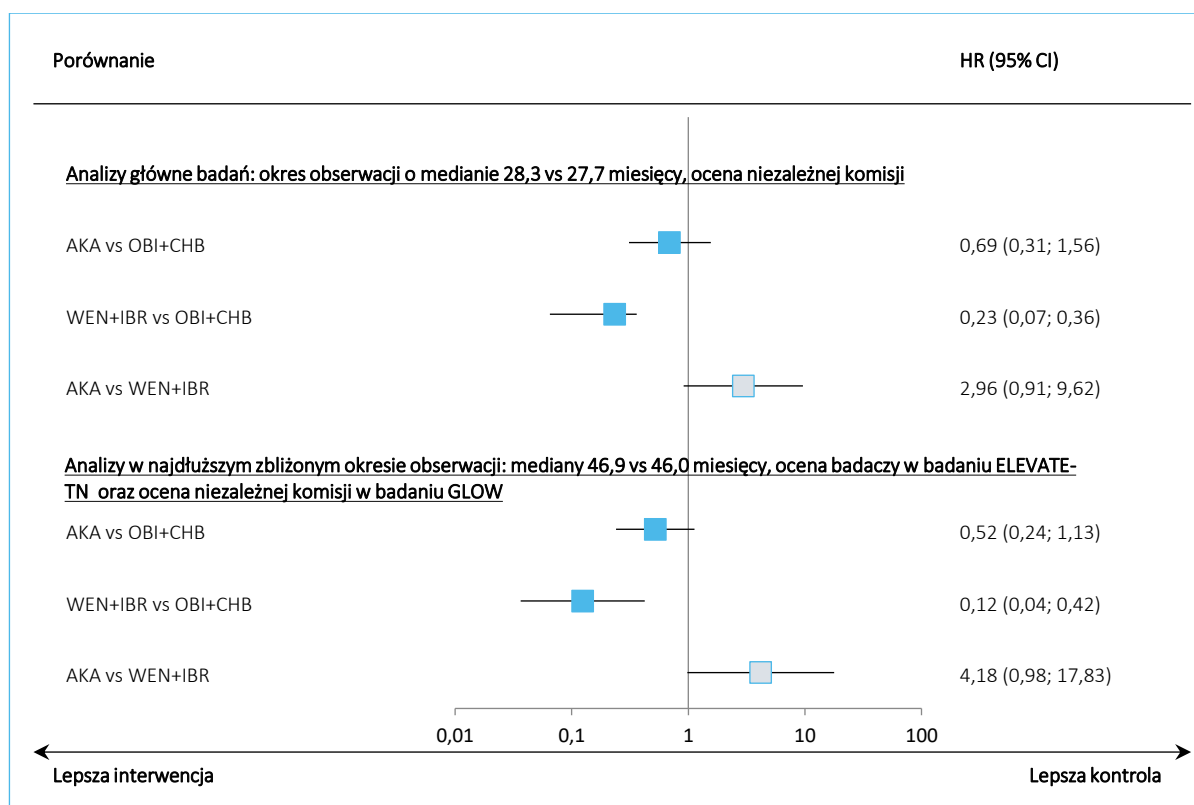


**Wykres 7. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, AKA vs WEN+IBR, badania ELEVATE-TN oraz GLOW.**



W ocenie chorych z mutacjami IGHV również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami AKA oraz IBR+WEN. Hazard względny dla progresji choroby lub zgonu po około 28 miesiącach obserwacji wynosił w tej podgrupie dla porównania AKA vs IBR+WEN 2,96 (95%CI: 0,91; 9,62), natomiast po około 46 miesiącach analogiczny hazard względny wynosił 4,18 (95%CI: 0,98; 17,83). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 8. Porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji, populacja z mutacjami IGHV, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

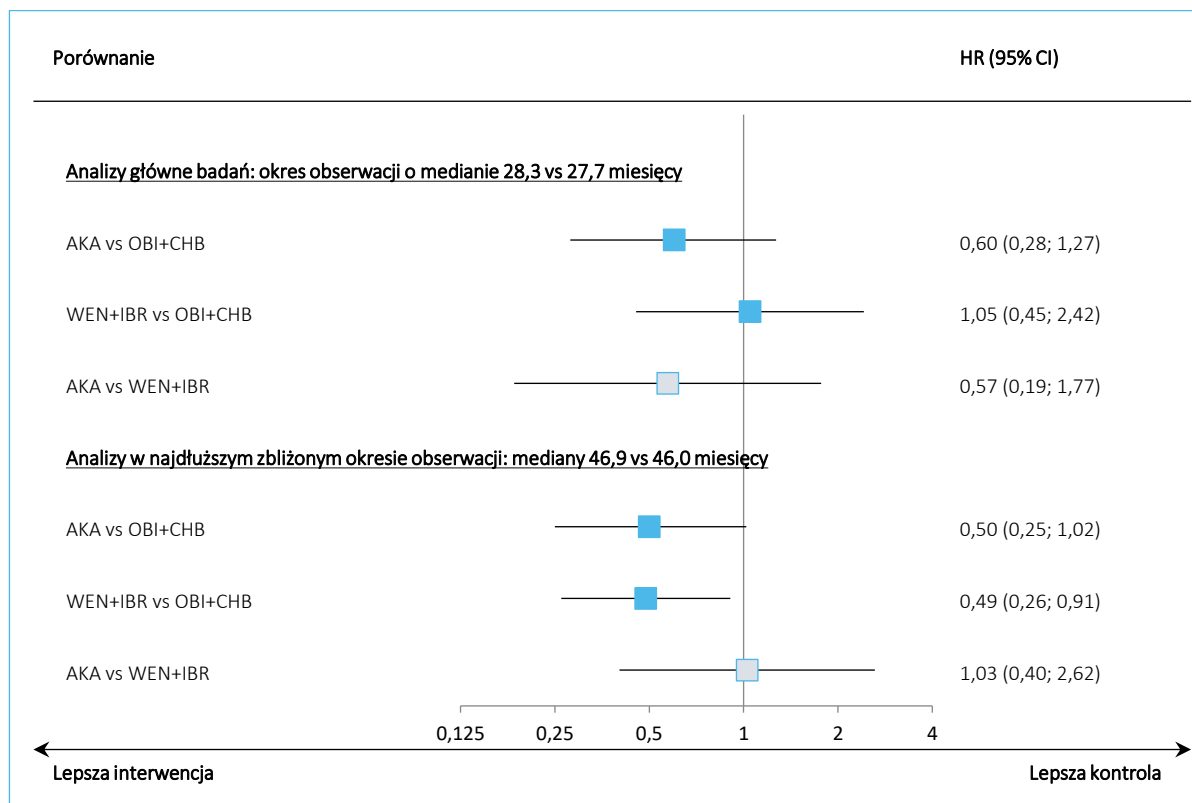


- OS

Tabela 26. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
<b>Populacja ogólna</b>			
<b>Analizy główne badań: okres obserwacji o medianie 28,3 vs 27,7 miesięcy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2020)	NO vs NO	0,60 (0,28; 1,27) p = 0,1556
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	bd.	1,05 (0,45; 2,42)
AKA vs IBR+WEN	-	-	0,57 (0,19; 1,77)
<b>Analizy w najdłuższym zbliżonym okresie obserwacji: mediany 46,9 vs 46,0 miesięcy</b>			
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharman 2022)	NO vs NO	0,50 (0,25; 1,02) p = 0,0604
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	bd.	<b>0,49 (0,26; 0,91)</b>
AKA vs IBR+WEN	-	-	1,03 (0,40; 2,62)

Zarówno przy wykorzystaniu danych z głównej analizy obu badań (po okresie obserwacji o medianie około 28 miesięcy), jak również w analizie po dłuższym okresie obserwacji (około 46 miesięcy), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami akalabrutynibu oraz wenetoklaksu skojarzonego z ibrutynibem w ryzyku zgonu: HR = 1,05 (95% CI: 0,45; 2,42) oraz 1,03 (95% CI: 0,40; 2,62) odpowiednio dla obu okresów obserwacji. Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 9. Porównanie pośrednie przeżycia całkowitego, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

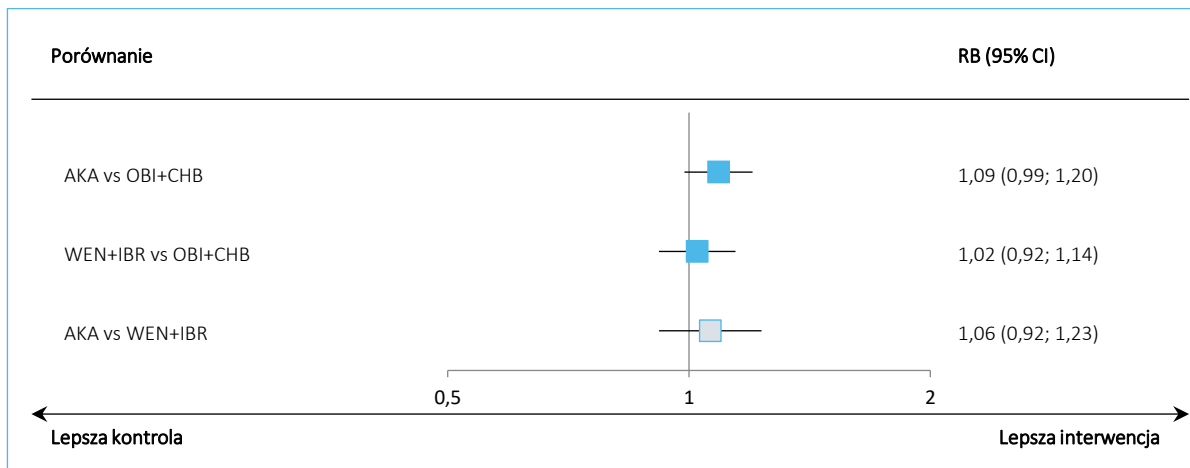
- **Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)**

Tabela 27. Porównanie pośrednie ogólnej odpowiedzi na leczenie, AKA vs IBR+WEN, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Porównanie	Badanie (źródło danych)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RB (95%CI)*	RD (95%CI)*
AKA vs OBI+CHL	<i>ELEVATE-TN</i> (Sharma 2020)	153/179 (85,5%)	139/177 (78,5%)	1,09 (0,99; 1,20) p = 0,0898	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0870
IBR+WEN vs OBI+CHL	<i>GLOW</i> (Kater 2022)	92/106 (86,8%)	89/105 (84,8%)	1,02 (0,92; 1,14) p = 0,6731	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6728
AKA vs IBR+WEN	-	-	-	1,06 (0,92; 1,23)	0,05 (-0,07; 0,17)

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami leczenia w prawdopodobieństwie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie. W porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic: RB=1,06 (95%CI: 0,92; 1,23), co wskazywało na podobne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w przypadku obu tych ocenianych interwencji. Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Porównanie pośrednie oceny ORR, populacja ogólna, AKA vs WEN+IBR, badania *ELEVATE-TN* oraz *GLOW*.

Szczegółowo wyniki porównania AKA vs WEN+IBR przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 10 (str. 227 – 253). Dodatkowe wyniki znajdują się w rozdz. 20.2 (str. 323) AKL wnioskodawcy.

#### d. Porównanie AKA vs ZAN (pośrednie)

Porównanie pośrednie metodą MAIC.

Tabela 28. Przeżycie wolne od progresji choroby, AKA vs ZAN, analiza MAIC (*Kittai 2023*, *Alan 2023*).

Wariant analizy	AKA vs ZAN, % PFS (95% CI)	AKA vs ZAN, HR (95% CI)
<i>Kittai 2023</i>	24 miesięczne PFS: 92% (85%; 96%) vs 88% (82%; 92%)	0,76 (0,40; 1,45)
<i>Alan 2023</i>	36 miesięczne PFS: 86% (78%; 91%) vs 84% (79%; 88%)	0,91 (0,53; 1,56)

W analizie MAIC przedstawionej w doniesieniu *Kittai 2023*, po dopasowaniu obu kohort 24-miesięczne PFS wyniosło 92% (95% CI: 85%; 96%) w grupie AKA oraz 88% (95% CI: 82%; 92%) w grupie zanubrutynibu i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między tymi grupami w ryzyku progresji pacjenta lub zgonu: HR = 0,76 (95% CI: 0,40; 1,45). W doniesieniu *Alan 2023* analizę wykonano na podstawie danych z dalszego okresu obserwacji – w analizie tej 36-miesięczne PFS wyniosło 86% (95% CI: 78%; 91%) w grupie AKA oraz 84% (95% CI: 79%; 88%) w grupie zanubrutynibu i obserwowane różnice pomiędzy tymi grupami również nie były istotne statystycznie: HR = 0,91 (95% CI: 0,53; 1,56).

Szczegółowo wyniki MAIC porównania AKA vs ZAN przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 11 (str. 254 – 258).

#### e. Badanie bez grupy kontrolnej ACE-CL-001

W publikacji Byrd 2021 przedstawiono wyniki analizy skuteczności AKA przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 53 miesiące, a w doniesieniu konferencyjnym Byrd 2022 – wyniki końcowej analizy, prezentującej wyniki z blisko o dwa lata dłuższego okresu obserwacji (mediana: 73,7 mies.). Populację uwzględnioną w analizie skuteczności stanowili wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (N = 99).

W krótszym okresie obserwacji mediana przeżycia bez progresji choroby nie została osiągnięta, a 48-miesięczne PFS oszacowano na 95,7%. W kolejnym okresie obserwacji wyniki były podobne – mediana PFS nie została osiągnięta, a 72-miesięczne PFS było równe 87%.

W krótszym okresie obserwacji mediana PFS w podgrupie pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji *TP53* nie została osiągnięta, a 48 miesięczny PFS oszacowano na 98,2%.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies. w podgrupie pacjentów bez delecji 17p mediany PFS nie osiągnięto, a odsetek chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. oszacowano na 90%. Podobne wyniki obserwowano w pozostałych podgrupach charakteryzujących się stosunkowo korzystnym rokowaniem – zarówno wśród chorych ze zmutowanym *IgHV*, jak i u chorych z kariotypem innym niż złożony, mediana PFS nie została osiągnięta, a oszacowane odsetki chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. były równe odpowiednio 91% oraz 90%.

Odpowiedź na leczenie (ORR). Przy medianie obserwacji równej 53 miesięcy odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie był równy 97% (96/99). W dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.) ORR utrzymywał się na takim samym poziomie, w tym u 9% chorych (n = 9) uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 88% (n = 87) – odpowiedź częściową. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Response*) była równa 3,7 miesiąca 7 (95% CI: 1,7; 22,1).

Odstąpiono od prezentacji wyników dla punktu końcowego „przeżycie bez zdarzenia (EFS)” ze względu na jego ocenę w ramach analizy eksploracyjnej post-hoc.

Szczegółowo wyniki badania bez grupy kontrolnej ACE-CL-001 przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6 (str. 144 – 170).

## f. Badania obserwacyjne

Do analizy włączono 3 badania obserwacyjne, pozwalające na ocenę skuteczności AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: Jacobs 2024, Lu 2023 oraz Roeker 2023.

Czas do kolejnego leczenia (TTNT) stanowił punkt końcowy oceniany w badaniu Jacobs 2024. Wśród 710 pacjentów otrzymujących ibrutynib, 5,9% rozpoczęło kolejne leczenie (średni czas do rozpoczęcia leczenia = 9,2 mies.), natomiast wśród 373 pacjentów otrzymujących akalabrutynib, rozpoczęło kolejne leczenie rozpoczęło 7,5% (średni czas do rozpoczęcia leczenia = 5,9 mies.). Co warte podkreślenia, pacjenci leczeni akalabrutynibem mieli o 89% większe prawdopodobieństwo rozpoczęcia kolejnego leczenia niż pacjenci leczeni ibrutynibem (HR=1,89 [95%CI: 1,12, 3,13]; p=0,016).

Czas do zakończenia leczenia (TTD) był głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Roeker 2023. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.) 13,4% pacjentów (n = 9) z analizowanej podgrupy (chorzy leczeni AKA w pierwszej linii terapii CLL, N = 67) zakończyło leczenie AKA, mediana czasu do zakończenia leczenia (TTD) nie została osiągnięta.

Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD). W analizowanej podgrupie z badania Roeker 2023, do której włączano chorych leczonych AKA w pierwszej linii leczenia CLL (N = 67) jednym z ocenianych punktów końcowych był TTNTD. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.), wśród ocenianych pacjentów (N = 67) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia lub zgon odnotowano u 9 chorych (13,4%). W przeprowadzonej analizie mediana TTNTD nie została osiągnięta (średnia TTNTD była równa 15,1 mies.).

Szczegółowo wyniki badań obserwacyjnych przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7 (str. 171 – 193).

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono, zweryfikowane przez analityków Agencji, najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Calquence (akalabrutynib) w porównaniu z przyjętymi komparatorami przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badań *ELEVATE-TN*, *ACE-CL1-001*, *CLL14*, *GLOW* oraz *SEQUOIA*. Szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz przedstawiono w rozdziale 5.5., 6.5., 8.3., 9.6., 10.6. oraz 11.3 AKL wnioskodawcy.

#### a. Porównanie AKA vs OBI+CHL (bezpośrednie)

##### Porównanie bezpośrednie

W tabeli poniżej syntetycznie zestawiono główne wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania AKA vs OBI+CHL.



**Tabela 29. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa - AKA vs OBI+CHL (AKL wnioskodawcy)**

Pogrubieniem zaznaczono wyniki, dla których oszacowania były istotne statystycznie

Wyszczególnienie	Mediana okresu obserwacji, w mies.	AKA, n/N (%)	OBI+CHL, n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
AE ogółem	28,3	170/179 (95)	167/169 (99)	<b>0,96 (0,93; 1,00)</b>	<b>-0,04 (-0,07; 0,00)</b> NNT=27 (14; 397)
AE ≥3 stopniu nasilenia		89/179 (50)	118/169 (70)	<b>0,71 (0,60; 0,85)</b>	<b>-0,2 (-0,3; -0,1)</b> NNT = 5 (4; 10)
SAE ogółem		57/179 (32)	37/169 (22)	<b>1,45 (1,02; 2,08)</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19)</b> NNH = 11 (6; 142)
SAE ≥3 stopniu nasilenia		35/179 (30)	33/169 (19,5)	<b>1,52 (1,0; 2,22)</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19)</b> NNH = 10 (6; 90)
AE prowadzące do zakończenia leczenia	58,2	29/179 (16)	26/177 (14)	1,10 (0,68; 1,79)	0,02 (-0,06; 0,09)
Zgony ogółem	28,3	12/179 (6,7)	15/169 (8,9)	0,76 (0,36;1,57)	-0,02 (-0,08; 0,03)
Klinicznie istotne AE ogółem, w tym:	58,2	135/179 (75,4)	75/169 (44,4)	<b>1,70 (1,41; 2,05)</b>	
• Zdarzenia kardiologiczne		39/179 (22)	13/169 (8)	<b>2,83 (1,57; 5,12)</b>	<b>0,14 (0,07; 0,21)</b>
• Migotanie przedsionków		13/179 (7)	1/169 (1)	<b>12,27 (1,62; 92,81)</b>	<b>0,07 (0,03; 0,11)</b>
• Krwawienie		78/179 (44)	20/169 (12)	<b>3,68 (2,36; 5,74)</b>	<b>0,32 (0,23; 0,40)</b>
• Poważne krwawienie		8/179 (4,5)	2/169 (1)	3,78 (0,81; 17,53)	0,03 (0,00; 0,07)
• Nadciśnienie tętnicze		16/179 (9)	6/169 (4)	<b>2,52 (1,01; 6,28)</b>	<b>0,05 (0,00; 0,10)</b>
• Zakażenia		135/179 (75)	75/169 (44)	<b>1,70 (1,41; 2,05)</b>	<b>0,31 (0,21; 0,41)</b>
• Wtórny nowotwór złośliwy		27/179 (15)	7/169 (4)	<b>3,64 (1,63; 8,14)</b>	<b>0,11 (0,05; 0,17)</b>
• wtórny nowotwór złośliwy bez NMSC		13/179 (7)	3/169 (2)	<b>4,09 (1,19; 14,10)</b>	<b>0,05 (0,01; 0,10)</b>
Klinicznie istotne AE stopnia ≥3, w tym:	58,2	18/179 (10)	3/169 (2)	<b>5,66 (1,70; 18,88)</b>	<b>0,08 (0,03; 0,13)</b>
• Zdarzenia kardiologiczne		2/179 (1)	0/169 (0)	4,72 (0,23; 97,65)	0,01 (-0,01; 0,03)
• Migotanie przedsionków		6/179 (3)	0/169 (0)	12,28 (0,70; 216,3)	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b>
• Krwawienie		6/179 (3)	0/169 (0)	12,28 (0,70; 216,3)	<b>0,03 (0,01; 0,06)</b>
• Poważne krwawienie		7/179 (4)	5/169 (3)	1,32 (0,43; 4,08)	0,01 (-0,03; 0,05)
• Nadciśnienie tętnicze		35/179 (20)	14/169 (8)	<b>2,36 (1,32; 4,23)</b>	<b>0,11 (0,04; 0,18)</b>
• Zakażenia		7/179 (4)	3/169 (2)	2,20 (0,58; 8,38)	0,02 (-0,01; 0,06)
• Wtórny nowotwór złośliwy		5/179 (3)	2/169 (1)	2,36 (0,46; 12,00)	0,02 (-0,01; 0,05)
• wtórny nowotwór złośliwy bez NMSC					

NMSC - nieczerniakowy nowotwór skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*), AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*), SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

W badaniu dla ramienia AKA najczęściej raportowano (mediana okresu obserwacji - 58,2 mies.): ból głowy (43%), biegunkę (39%), ból stawów (26%), nudności (24,5%), neutropenię (12,3%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na stronach 121-143 AKL wnioskodawcy.

**b. Porównanie AKA vs WEN+OBI (pośrednie)****Porównanie pośrednie**Analizę przeprowadzono metodą Buchera na podstawie badań *ELEVATE-TN* i *CLL14*.**Tabela 30. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa - AKA vs WEN+OBI, Bucher (AKL wnioskodawcy)**

Pogrubieniem zaznaczono wyniki, dla których oszacowania były istotne statystycznie

Wyszczególnienie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
<b>Jakiegokolwiek AE</b>				
AKA vs OBI+CHL	170/179 (95,0%)	167/169 (98,8%)	<b>0,96 (0,93; 1,00)</b>	<b>-0,04 (-0,07; 0,00)</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	200/212 (94,3%)	213/214 (99,5%)	<b>0,95 (0,92; 0,98)</b>	<b>-0,05 (-0,08; -0,02)</b>
AKA vs WEN+OBI			1,01 (0,96; 1,07)	0,01 (-0,03; 0,06)
<b>Jakiegokolwiek AE w stopniu nasilenia 3 lub 4</b>				
AKA vs OBI+CHL	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)	<b>0,71 (0,60; 0,85)</b>	<b>-0,20 (-0,30; -0,10)</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	167/212 (78,8%)	164/214 (76,6%)	1,03 (0,93; 1,14)	0,02 (-0,06; 0,10)

AKA vs WEN+OBI	-	-	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>	<b>-0,22 (-0,35; -0,09)</b>
<b>Poważne zdarzenia niepożądane (SAE)</b>				
AKA vs OBI+CHL	57/179 (31,8%)	37/169 (21,9%)	<b>1,45 (1,02; 2,08)</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19)</b>
WEN+OBI vs OBI+CHL	104/212 (49,1%)	90/214 (42,1%)	1,17 (0,95; 1,44)	0,07 (-0,02; 0,16)
AKA vs WEN+OBI	-	-	1,25 (0,83; 1,88)	0,03 (-0,10; 0,16)
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>				
AKA vs OBI+CHL	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%)	0,60 (0,33; 1,09)	-0,06 (-0,13; 0,01)
WEN+OBI vs OBI+CHL	34/212 (16,0%)	33/214 (15,4%)	1,04 (0,67; 1,61)	0,01 (-0,06; 0,08)
AKA vs WEN+OBI	-	-	0,58 (0,28; 1,21)	-0,06 (-0,16; 0,03)

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia w porównaniu z terapią WEN+OBI. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

### **Porównanie MAIC**

W publikacji Davids 2021 przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa dla medianą obserwacji ok. 28 mies.

**Tabela 31. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa - AKA vs WEN+OBI, MAIC (AKL wnioskodawcy)**

Pogrubieniem zaznaczono wyniki, dla których oszacowania były istotne statystycznie

Wyszczególnienie	AKA (ESS=51), % zdarzeń	WEN+OBI (N=216), % zdarzeń	Różnica częstości (95%CI)
SAE	39,6%	49,1%	-9,5 (-21,1; 2,1),
AE w stopniu nasilenia $\geq 3$	55,1%	78,8%	<b>-23,7 (-34,4; -13,0)</b>
Gorączka neutropeniczna stopnia $\geq 3$	1,9%	5,2%	-3,3 (-7,7; 1,0)
Reakcje związane z infuzją stopnia $\geq 3$	0,0%	9,0%	<b>-9,0 (-12,8; -5,2)</b>
Leukopenia stopnia $\geq 3$	11,0%	2,4%	<b>8,6 (1,8; 15,5)</b>
Niedokrwistość stopnia $\geq 3$	4,0%	8,0%	-4,0 (-9,0; 1,1)
Neutropenia stopnia $\geq 3$	11,0%	52,8%	<b>-41,8 (-51,1; -32,4)</b>
Biegunka stopnia $\geq 3$	0,0%	4,2%	<b>-4,2 (-6,9; -1,5)</b>
Trombocytopenia stopnia $\geq 3$	2,6%	13,7%	<b>-11,1 (-16,4; -5,7)</b>
Zapalenie płuc stopnia $\geq 3$	2,0%	4,2%	-2,2 (-5,6; 1,3)
Zakażenia stopnia $\geq 3$	9,3%	17,5%	<b>-8,2 (-15,5; -1,0)</b>

Dodatkowy opis wyników przedstawiono na stronach 196-197 AKL wnioskodawcy.

### **c. Porównanie AKA vs WEN + IBR (pośrednie)**

#### **Porównanie pośrednie**

Analizę przeprowadzono metodą Buchera na podstawie badań *ELEVATE-TN* i *GLOW*.

**Tabela 32. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa - AKA vs WEN+IBR, Bucher (AKL wnioskodawcy)**

Pogrubieniem zaznaczono wyniki, dla których oszacowania były istotne statystycznie

Wyszczególnienie	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95%CI)
<b>Jakiegokolwiek AE w stopniu nasilenia 3 lub 4</b>				
AKA vs OBI+CHL	89/179 (49,7%)	118/169 (69,8%)	<b>0,71 (0,60; 0,85)</b>	<b>-0,20 (-0,30; -0,10)</b>
WEN+IBR vs OBI+CHL	80/106 (75,5%)	73/105 (69,5%)	1,09 (0,92; 1,28)	0,06 (-0,06; 0,18)
AKA vs WEN+IBR	-	-	<b>0,66 (0,51; 0,84)</b>	<b>-0,26 (-0,42; -0,10)</b>
<b>Poważne zdarzenia niepożądane (SAE)</b>				
AKA vs OBI+CHL	57/179 (31,8%)	37/169 (21,9%)	<b>1,45 (1,02; 2,08)</b>	<b>0,10 (0,01; 0,19)</b>
WEN+IBR vs OBI+CHL	49/106 (46,2%)	29/105 (27,6%)	<b>1,67 (1,15; 2,43)</b>	<b>0,19 (0,06; 0,31)</b>
AKA vs WEN+IBR	-	-	0,87 (0,52; 1,45)	-0,09 (-0,24; 0,07)
<b>AE prowadzące do przerwania leczenia</b>				
AKA vs OBI+CHL	16/179 (8,9%)	25/169 (14,8%)	0,60 (0,33; 1,09)	-0,06 (-0,13; 0,01)
WEN+IBR vs OBI+CHL	11/106 (10,4%)	2/105 (1,9%)	<b>5,45 (1,24; 23,99)</b>	<b>0,08 (0,02; 0,15)</b>
AKA vs WEN+IBR	-	-	<b>0,11 (0,02; 0,55)</b>	<b>-0,14 (-0,24; -0,05)</b>

W przeprowadzonej analizie stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia oraz przerwania leczenia z powodu AE w porównaniu z terapią WEN+OBI. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic.

#### d. Porównanie AKA vs ZAN (pośrednie)

##### Porównanie MAIC

Porównanie z dopasowaniem charakterystyki populacji przeprowadzono na podstawie badań *ELEVATE-TN* i *SEQUOIA*.

Poniżej przedstawiono wybrane punkty końcowe dot. bezpieczeństwa. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy (str. 257-8).

**Tabela 33. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa - AKA vs ZAN, MAIC (AKL wnioskodawcy)**

Pogrubieniem zaznaczono wyniki, dla których oszacowania były istotne statystycznie

Wyszczególnienie	Kittai 2023 – n po dopasowaniu = 157 OR (95%CI)
Jakiegokolwiek AE	1,11 (0,47; 2,61)
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥3	0,75 (0,50; 1,13)
SAE	0,68 (0,44; 1,04)
AE prowadzące do przerwania leczenia	1,07 (0,54; 2,15)
Migotanie przedsionków	1,29 (0,46; 3,63)
Nadciśnienie tętnicze – ogółem	<b>0,32 (0,14; 0,72)</b>
Nadciśnienie tętnicze – stopnia ≥3	0,38 (0,12; 1,16)
Krwotoki – ogółem	0,80 (0,53; 1,21)
Krwotoki – stopnia ≥3	0,32 (0,07; 1,49)
Neutropenia	0,56 (0,30; 1,05)
Zakażenia	1,08 (0,71; 1,65)
Ból stawów	1,23 (0,70; 2,18)
Ból głowy	<b>5,39 (3,21; 9,06)</b>

W ramach porównania stwierdzono istotne statystycznie różnice dla AKA vs ZAN w zakresie występowania nadciśnienia tętniczego ogółem (OR = 0,32) oraz bólu głowy (OR=5,39).

#### e. Badanie bez grupy kontrolnej ACE-CL-001

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania *ACE-CL-001*, zdarzenia niepożądane wskazano dla osób, które przyjęły co najmniej 1 dawkę akalabrutynibu (N=99).

Dla mediany 53 mies. zdarzenie zakończenia leczenia z powodu AE wystąpiło u 6 (6,1%) osób, poważne (SAE) – u 38 (38%) chorych. Dla mediany obserwacji ok. 74 mies. zakończenie leczenia z powodu AEs stwierdzono u 11 (11,1% chorych). Powodami zakończenia leczenia były: stwardnienie zanikowe boczne, naczyniakomięsak, niewydolność serca, krwotok śródmózgowy, krwotok z żołądka, glejak wielopostaciowy, ból klatki piersiowej niespowodowany chorobą serca, rak gruczołu krokowego, sepsa, drobnokomórkowy rak płuca, zakażenie dróg moczowych.

Poniżej przedstawiono zestawienie najczęściej raportowanych i klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana ok. 74 mies.)

**Tabela 34. Zestawienie wyników – AKA, badanie ACE-CL-001 (AKL wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	Liczba osób ze zdarzeniem dla N=99, n (%)	
	Ogółem	≥3 stopnia nasilenia
<b>Zdarzenia najczęściej raportowane</b>		
Ból stawów	55 (56%)	2 (2%)
Biegunka	53 (54%)	6 (6%)
Stłuczenie	50 (51%)	0 (0%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	49 (49%)	1 (1%)
Ból głowy	48 (48%)	5 (5%)

Nudności	34 (34%)	4 (4%)
Kaszel	32 (32%)	0 (0%)
Nadciśnienie tętnicze	28 (28%)	12 (12%)
Zapalenie płuc	16 (16%)	8 (8%)
Neutropenia	8 (8%)	8 (8%)
Omdlenia	7 (7%)	6 (6%)
<b>Zdarzenia klinicznie istotne</b>		
Zakażenia	86 (87%)	19 (19%)
Krwawienia	73 (74%)	7 (7%)
Poważny krwotok	8 (8%)	7 (7%)
Nadciśnienie tętnicze	29 (29%)	13 (13%)
Wtórny nowotwór złośliwy z wyłączeniem NMSC	14 (14%)	5 (5%)
Migotanie przedsionków	6 (6%)	3 (3%)
NMSC – nieczerniakowy nowotwór skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> )		

## f. Badania obserwacyjne

Spośród publikacji o charakterze RWE włączonych do analizy (Jacobs 2024, Roeker 2023, Lu 2023) wyłącznie badanie Roeker 2023 zawierało dane dot. przerwania terapii – równocześnie w dokumencie nie przedstawiono wyników stratyfikowanych względem linii leczenia co uniemożliwia wnioskowanie dot. bezpieczeństwa.

W ramach wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych publikacji dot. bezpieczeństwa akalabrutynibu stosowanego we wnioskowanej populacji pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

#### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badania odnalezione przez analityków Agencji zostały uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy na etapie uzupełnień wymagań minimalnych (szczegóły w Rozdziale 4.1.2.) Poniżej zamieszczono najważniejsze informacje dot. tych publikacji.

#### **Xiang 2024**

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. Odnależono 1213 raportów odnośnie AEs związanych ze stosowaniem ibrutynibu + rytuksymabu, 598 dla ibrutynibu + obinutuzumabu, 1 123 dla ibrutynibu + wenetoklaksu i 294 dla ibrutynibu + lenalidomidu.

**Tabela 35. Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w publikacji Xiang 2024 (dokumenty wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	AKA		ZAN		WEN+IBR	
	Liczba zdarzeń	ROR (95% CI)	Liczba zdarzeń	ROR (95% CI)	Liczba zdarzeń	ROR (95% CI)
Zakażenie	302	2,13 (1,90; 2,40)	116	3,22 (2,67; 3,89)	655	4,00 (3,69; 4,34)
Mielosupresja	203	2,46 (2,14; 2,83)	74	3,74 (2,96; 4,72)	609	6,91 (6,36; 7,52)
Krwawienie	157	2,27 (1,93; 2,66)	101	5,89 (4,81; 7,20)	205	2,50 (2,18; 2,87)

Ból głowy	155	2,72 (2,32; 3,19)	14	0,83 (0,49; 1,41)	38	0,57 (0,42; 0,79)
Zmęczenie	111	1,52 (1,26; 1,84)	30	1,42 (0,99; 2,04)	128	1,55 (1,30; 1,84)
Arytmie	90	2,17 (1,76; 2,67)	17	2,82 (1,75; 4,54)	245	5,16 (4,54; 5,86)
Biegunka	81	1,37 (1,10; 1,70)	22	1,28 (0,84; 1,95)	131	1,96 (1,65; 2,33)
Nudności	67	0,96 (0,75; 1,22)	22	1,09 (0,72; 1,66)	82	1,04 (0,83; 1,29)
Duszność	61	1,20 (0,93; 1,54)	15	1,02 (0,61; 1,69)	36	0,62 (0,45; 0,86)
Stłuczenia	61	6,97 (5,42; 8,98)	44	17,68 (13,10; 23,86)	Bd	bd

Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem akalabrutynibu były (w nawiasie parametr ROR [95%CI]): stłuczenia (6,97 [95%CI: 5,42; 8,98], zwiększenie liczby krwinek białych (15,72 [11,86; 20,83], zakażenie (2,13 [1,90; 2,40]), mielosupresja (2,46 [2,14; 2,83]), krwawienie (2,27 [1,93; 2,66]), ból głowy (2,72 [2,32; 3,19]), arytmie (2,17 [1,76; 2,67]) i bóle mięśniowe (2,42 [1,73; 3,37]). 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.

### Stożek-Tutro 2024

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.

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.

Wśród leków celowanych stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL, monoterapie 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 (zanubrutynib, akalabrutynib), a w następnej kolejności wenetoklaks + obinutuzumab i chlorambucyl + obinutuzumab. Przewaga inhibitorów kinazy Brutona drugiej generacji, szczególnie zanubrutynibu, 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 CHL+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.

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, CHL+OBI) jest korzystne u chorych z trudnościami z polykaniem leków, wynikającymi z zaawansowanego wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi.

Autorzy wskazują na konieczność przeprowadzenia dalszych badań, poszerzających informacje odnośnie do 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.

### Zhao 2024

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

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 25 pacjentów (7,35%) spośród 340 przyjmujących akalabrutynib, u których zaobserwowano kardiotoxyczność.

Rozkład pozostałych kształtował się następująco: zakończone zgonem - 25 pacjentów (7,35%), zagrażające życiu - 19 (5,59%), wymagające hospitalizacji - 131 (38,53%), skutkujące niepełnosprawnością - 2 (0,59%), wymagające interwencji - 0 (0,0%), skutkujące uszkodzeniem płodu - 3 (0,88%) i inne ciężkie (serious) AE - 229 (67,35%)

### **Kittai 2023**

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.

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 do 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.

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.

#### **4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

##### **Informacje na podstawie ChPL**

###### Najczęściej występujące działania niepożądane

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

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 9,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 4,2% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka.

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (wybrane)

###### **Krwotok**

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zdarzenia krwotoczne, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn.

### Zakażenia

U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML)

#### Drugi pierwotny nowotwór złośliwy

Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce.

#### Migotanie przedsionków

Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

### Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dot. bezpieczeństwa leku Calquence.

Na portalu FDA znaleziono raporty zawierające sygnały bezpieczeństwa dot. wystąpienie zapalenia płuc oraz zespołu lizy guza podczas jego stosowania i informację o przypadkach polekowego uszkodzenia wątroby odnotowanych podczas stosowania akalabrutynibu oraz innych inhibitorów kinazy Brutona. FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań nadzorujących.

Komunikaty opisano szczegółowo w AKL wnioskodawcy w rozdz. 14 (str. 264 – 266).

### VigiAccess, EudraVigilance, FAERS

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących akalabrutynib odnalezione w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance), WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiAccess) oraz amerykańskiej bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

Tabela 36. Zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących akalabrutynib

Rodzaj zdarzenia	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie		
	VigiAccess (na 25.08.2024 r.)	EudraVigilance (na 25.08.2024 r.)	FAERS (na 30.06.2024 r.)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	641	240	558
Zaburzenia pracy serca	537	150	554
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	12	1	12
Zaburzenia ucha i błędnika	86	13	96
Zaburzenia endokrynologiczne	15	4	20
Zaburzenia narządu wzroku	130	34	134
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	888	192	813
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 836	273	3 073
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	85	24	94
Zaburzenia układu immunologicznego	105	20	101
Infekcje	738	203	751
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	908	176	869
Nieprawidłowe wyniki badań	961	202	940
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	303	60	342
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	622	115	548
Choroby nowotworowe	480	147	563
Zaburzenia układu nerwowego	1 136	255	974
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	1	2	2
Kwestie związane z produktem	14	6	18
Zaburzenia psychiczne	259	45	263
Zaburzenia nerek i układu moczowego	197	56	198

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	45	9	44
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	513	106	547
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	667	151	548
Okoliczności społeczne	25	5	24
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	55	4	58
Zaburzenia naczyniowe	433	110	392
<b>Łącznie</b>	<b>6 860</b>	<b>1 290</b>	<b>6 454</b>

Źródło: EudraVigilance - <https://www.adrreports.eu/pl/index.html>, VigiAccess - <https://vigiaccess.org/>, FAERS - <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [dostęp: 28.08.2024 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 6 opracowań, w tym 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: Alrawashdh 2021, Davids 2020, Molica 2023, Molica 2021 i Rizzuto 2023 oraz 1 parasolowy przegląd systematyczny (umbrella review), przedstawiający syntezę wyników opublikowanych metaanaliz oraz metaanaliz sieciowych: Marchetti 2022. Wszystkie otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Dla analiz względem interwencji WEN+IBR oraz WEN+OBI przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Dla WEN+OBI dodatkowo uwzględniono analizę MAIC, jednak dla porównania z zanubrutynibem analiza MAIC jest jedyną przedstawioną w analizie wnioskodawcy. Wnioskowanie z porównań pośrednich jest obarczone niepewnościami (ograniczenia przedstawiono w rozdz. 4.1.3.2 i 4.1.4. niniejszej analizy), co dodatkowo podkreśla fakt, że dla komparatora WEN+OBI w porównaniu pośrednim Buchera w dłuższych okresach obserwacji odnotowano znamienne różnice w PFS w ocenie badacza na korzyść AKA, których jednak nie potwierdzały obliczenia MAIC. Ze względu na korektę porównywanych populacji wyniki MAIC konserwatywnie uznawano jako decydujące w przypadku wnioskowania.

Wysoka redukcja wielkości próby po dopasowaniu charakterystyk populacji w opracowaniu [redacted] oraz w opracowaniu Davids 2021 porównującym akalabrutynib ze skojarzeniem wenetoklaksu i obinutuzumabu (redukcja o ok. 47%) ma negatywny wpływ na obniżenie mocy statystycznej testów wykazujących różnice pomiędzy interwencjami.

Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności: fludarabiny + cyklofosfamid + rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab i chlorambucyl + rytuksymab.

Komparator obinutuzumab + chlorambucyl w opinii Agencji również powinien być traktowany jako komparator główny, podczas gdy w analizach wnioskodawcy zaklasyfikowano go jako komparator dodatkowy służący do przeprowadzenia porównań pośrednich. Jedyne porównanie bezpośrednie w przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczyło właśnie porównania akalabrutynibu z OBI+CHL.

W ramach oceny bezpieczeństwa stwierdzono pomyłki w rozróżnieniu poważnego (*serious*) i ciężkiego (*severe*) zdarzenia niepożądanego (SAEs).



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie efektywności kosztowej stosowania w Polsce produktu leczniczego Calquence, preparatu zawierającego substancję czynną akalabrutynib, w postaci tabletek, w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową niezależnie od statusu delecji 17p / mutacji w genie TP53, zgodnie z zapisami proponowanego brzmienia programu lekowego B.79, w szczególności osób wcześniej nieleczonych (pierwsza linia leczenia).

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Calquence (AKA) uznano:

- wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI);
- zanubrutynib w monoterapii (ZAN);
- wenetoklaks w skojarzeniu z ibrutynibem (WEN+IBR)

W opinii analityków Agencji dobór komparatorów jest niepełny, uwzględniono wyłącznie technologie stosowane w programie lekowym B.79 – szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6 i 5.3. niniejszej AWA.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Przyjęto, że ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego, nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta i nie przedstawiono wyników z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono roczny horyzont czasowy analizy.

Przedstawiono dodatkowo scenariusz analizy w horyzoncie dwuletnim.

##### Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przyjęto brak dyskontowania kosztów.

##### Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model lokalny stworzony *de novo*, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA.

Do szacowania kosztów wykorzystano prosty kalkulator, w którym uwzględniono następujące grupy kosztowe:

- koszt leków;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszt działań niepożądanych.

Cykl w modelu trwa 1 tydzień.

Nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 5. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów

Uwzględniono dane z badania ELEVATE-TN – charakterystyka populacji nie ma wpływu na oszacowania przedstawione AE wnioskodawcy.

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność technologii wnioskowanej i komparatorów określono na podstawie metaanalizy sieciowej przedstawionej w AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące danych o skuteczności i bezpieczeństwie terapii przedstawiono w rozdziale 5.1.3.2. niniejszej AWA.

### Śmiertelność

Nie uwzględniono.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi dot. śmiertelności przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

### Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt leków;
- koszt podania;
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszt działań niepożądanych.

Dawkowanie leków określono na podstawie odpowiednich ChPL dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, z uwzględnieniem czasu maksymalnej ekspozycji na lek.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 6 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

#### Koszt interwencji

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu Calquence pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego wraz z instrumentami podziału ryzyka (RSS), na które składa się:

W poniższej tabeli przedstawiono informacje o cenach i maksymalnym dziennym koszcie leku uwzględnionym w oszacowaniach wnioskodawcy.

**Tabela 37. Zestawienie kosztu produktu Calquence, akalabrutynib 100 mg 60 tabl. (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)**

RSS	Wyszczególnienie kosztu	CZN	UCZ*	CH	CHL	Koszt NFZ
Bez RSS	Za opakowanie	23 000,00 zł	24 840,00 zł	24 380,00 zł	<b>26 330,40 zł</b>	26 330,40 zł
	Dzienny*	766,67 zł	828,00 zł	812,67 zł	<b>877,68 zł</b>	877,68 zł

\* oszacowanie Agencji

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – CZN + VAT (8%), CH – cena hurtowa (CZN + marża 6%, marża maksymalna = 2 000 zł), CHL – cena hurtowa brutto (CH+VAT 8%), ND – nie dotyczy

Koszt 1 mg substancji bez RSS wynosi 4,3884 zł, natomiast z RSS – [redacted] Zużycie dzienne = 200 mg.

#### Koszt komparatorów

Wnioskodawca w oszacowaniach uwzględnił koszt komparatorów określony na podstawie:

- danych przetargowych – przeszukiwano portal *platformazakaupowa.pl* (wenetoklaks, obinutuzumab, ibrutynib);
- agregatów internetowych – IKARPro (zanubrutynib);
- Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL Imbruvica, ChPL Venclyxto, ChPL Brukinsa) – celem określenia dawkowania.

W poniższej tabeli przedstawiono dane uwzględnione w analizie wnioskodawcy dla komparatorów uwzględnionych w analizie. Przedstawiono również aktualizację cen na podstawie IKARPro (na dzień 23.08.2024 r., dane za maj 2024 r.), w przypadku kilku prezentacji przyjęto wartość dla leku będącego podstawą limitu.

**Tabela 38. Koszt komparatorów uwzględnionych w analizie wnioskodawcy (opracowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)**

Wyszczególnienie	WEN	OBI	IBR	ZAN
Cena za 1 mg	1,2624 zł	6,1560 zł	0,7452 zł	1,2137 zł
Aktualizacja cen – IKARPro (23.08.2024 r.)	1,2411 zł	6,1560 zł	0,6750 zł	1,0208 zł

W rozdziale 5.2. przedstawiono wyniki z uwzględnieniem cen zaktualizowanych. W rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA, w ramach obliczeń własnych Agencji, uwzględniono alternatywne ceny

**Tabela 39. Schematy i zużycie komparatorów uwzględniony w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)**

Schemat terapeutyczny		Dawkowanie	
		Cykl leczenia (28 dni)	Dawka
WEN+OBI	WEN	1	20 mg na dobę w 22. dniu cyklu
		2	50 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 400 mg na dobę w 4 tyg. cyklu
		3-12	400 mg na dobę
	OBI	1	100 mg w dniu 1., 900 mg w dniu 2., 1 000 mg w dniach 8. i 15.
		2-6	1 000 mg w 1. dniu cyklu
WEN + IBR	WEN	4	50 mg na dobę w 1 tyg. cyklu, 100 mg na dobę w 2 tyg. cyklu, 200 mg na dobę w 3 tyg. cyklu, 400 mg na dobę w 4 tyg. cyklu
		5-15	400 mg na dobę
	IBR	1-15	420 mg na dobę
ZAN		1=	320 mg na dobę

**Koszt podania leków**

Koszt podania określono uwzględniając:

- wycenę świadczeń realizacji procedur w programie lekowym (175/2023/DGL)
- współczynniki korygujące wycenę świadczeń (na podstawie raportu AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.7.2023) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 05/06/2023)).
- założono, że leki stosowane doustnie wydawane są w ramach wizyty ambulatoryjnej raz w miesiącu, natomiast koszt leków dożylnych – w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu;
- W przypadku, gdy wenetoklaks był wydawany tego samego dnia, w którym stosowano obinutuzumab, naliczano wyłącznie koszt hospitalizacji.

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 6.2. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie.

**Tabela 40. Zestawienie wycen podania terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	798,22 zł
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	177,38 zł
* przyjęto wycenę 1,64 zł za 1 punkt			

**Koszt monitorowania terapii**

Koszt diagnostyki oraz monitorowania leczenia określono uwzględniając:

- wycenę świadczeń realizacji procedur w programie lekowym B.79 (175/2023/DGL);
- współczynniki korygujące wycenę świadczeń (na podstawie raportu AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.7.2023) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 05/06/2023)).

Szczegółowe założenia przedstawiono w rozdziale 6.3. AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie.

Tabela 41. Zestawienie wycen monitorowania terapii uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia / opis	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*	Koszt tygodniowy
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową – 1 rok terapii	4 016,40 zł	6 586,90 zł	126,67 zł
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (wenetoklaks, wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib, akalabrutynib) – 2 i kolejny rok terapii	3 407,40	5 588,14 zł	107,46 zł
* przyjęto wycenę 1,64 zł za 1 punkt				

**Koszt zdarzeń niepożądanych**

Uwzględniono możliwość wystąpienia zdarzeń 3. i 4. stopnia, które wymagają hospitalizacji. Uwzględniono zdarzenia, które występowały u co najmniej 5% pacjentów w badaniu ELEVATE-TN (neutropenia, zaburzenia pracy serca, biegunka). Koszt zdarzeń określono na podstawie katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz danych raportowanych na portalu Statystyki NFZ<sup>2</sup>. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.4. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia związane z przyjętymi danymi kosztowymi przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

**Użyteczności stanów zdrowia**

Nie przeprowadzono przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

W celu przedstawienia oszacowań wynikających z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań wnioskodawca zastosował dane dla pacjentów leczonych monoterapią akalabrutynibem w pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie publikacji Sherman 2023.

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziałach 5.3.1. i 5.3.2. niniejszej AWA.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****Komentarz Agencji**

Wyniki przedstawiono z uwzględnieniem aktualizacji cen produktów leczniczych przyjętych jako komparatory w analizie wnioskodawcy. Ze względu na istotne wątpliwości dot. horyzontu analizy wnioskodawcy przedstawiono oszacowania w horyzoncie rocznym oraz dwuletnim. Dodatkowe obliczenia Agencji przedstawiono w rozdziale 5.3.4.

**5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****Wyniki zdrowotne**

Ze względu na technikę analityczną (CMA) nie przedstawiono wyników zdrowotnych.

**Wyniki ekonomiczne**

W poniższych tabelach przedstawiono główne wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariantach bez RSS oraz z RSS w rocznym oraz dwuletnim horyzoncie analizy.

**Horyzont roczny analizy**

Tabela 42. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – horyzont roczny, bez RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Kategoria kosztu	AKA	WEN+ OBI	ZAN	WEN+ IBR	ΔAKA vs. WEN+OBI	ΔAKA vs. ZAN	ΔAKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence	319 476	0	0	0	319 476	319 476	319 476
Koszty pozostałych leków	0	194 929	118 903	231 501	-194 929	-118 903	-231 501
Koszty administracji leczenia	2 306	8 248	2 306	2 306	-5 942	0	0
Koszty diagnostyki i monitorowania	6 587	6 587	6 587	6 587	-0	0	0

<sup>2</sup> <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [dostęp: 23.08.2024 r.]

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 577	5 341	1 436	4 176	-3 764	141	-2 599
<b>Łącznie</b>	<b>329 945</b>	<b>215 105</b>	<b>129 232</b>	<b>244 570</b>	<b>114 840</b>	<b>200 713</b>	<b>85 375</b>

Tabela 43. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – horyzont roczny, z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Kategoria kosztu	AKA	WEN+OBI	ZAN	WEN+IBR	ΔAKA vs. WEN+OBI	ΔAKA vs. ZAN	ΔAKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence		0	0	0			
Koszty pozostałych leków		194 929	118 903	231 501			
Koszty administracji leczenia		8 248	2 306	2 306			
Koszty diagnostyki i monitorowania		6 587	6 587	6 587			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		5 341	1 436	4 176			
<b>Łącznie</b>		<b>215 105</b>	<b>129 232</b>	<b>244 570</b>			

### Horyzont dwuletni analizy

Tabela 44. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – horyzont dwuletni, bez RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Kategoria kosztu	AKA	WEN+OBI	ZAN	WEN+IBR	ΔAKA vs. WEN+OBI	ΔAKA vs. ZAN	ΔAKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence	624 030	0	0	0	624 030	624 030	624 030
Koszty pozostałych leków	0	194 929	232 252	273 356	-194 929	-232 252	-273 356
Koszty administracji leczenia	4 511	8 248	4 511	2 652	-3 738	0	1 858
Koszty diagnostyki i monitorowania	11 914	6 587	11 914	12 175	5 327	0	-261
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	1 540	2 670	1 403	2 396	-1 130	137	-856
<b>Łącznie</b>	<b>641 995</b>	<b>212 434</b>	<b>250 080</b>	<b>290 579</b>	<b>429 560</b>	<b>391 915</b>	<b>351 416</b>

Tabela 45. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – horyzont dwuletni, z RSS [w zł] (model wnioskodawcy)

Kategoria kosztu	AKA	WEN+OBI	ZAN	WEN+IBR	ΔAKA vs. WEN+OBI	ΔAKA vs. ZAN	ΔAKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence		0	0	0			
Koszty pozostałych leków		194 929	232 252	273 356			
Koszty administracji leczenia		8 248	4 511	2 652			
Koszty diagnostyki i monitorowania		6 587	11 914	12 175			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		2 670	1 403	2 396			
<b>Łącznie</b>		<b>212 434</b>	<b>250 080</b>	<b>290 579</b>			

Stosowanie technologii wnioskowanej wiąże się z wyższymi kosztami leczenia względem aktualnie dostępnych technologii w wariantcie bez RSS. Dla wariantu z RSS

Dodatkowe oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA. Wyniki omówiono również w rozdziale 5.4. AWA.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieprzedstawieniem badania RCT wykazującego przewagę w porównaniu z przyjętymi przez wnioskodawcę komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem współczynnika kosztów-użyteczności komparatora) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ z uwzględnieniem zaktualizowanych cen komparatorów.

Tabela 46. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto*	Progowa cena hurtowa brutto*
Horyzont roczny – vs ZAN		
Horyzont dwuletni – vs WEN+OBI		

\* Progowe ceny oszacowano z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności (190 360 zł/QALY)

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu (rozdział 10, tab. 24, str. 53 AE wnioskodawcy) jest wyższa niż zaproponowana cena wnioskowanej technologii. W przypadku horyzontu dwuletniego następuje zmiana komparatora, według którego należy oszacować cenę progową (por. rozdział 10.1 AE wnioskodawcy, tabela 25, wariant 11) - cena progowa jest niższa niż wnioskowana). Według cen zaktualizowanych progowa CHL jest [REDACTED], [REDACTED]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Założenia

W analizie scenariuszowej przedstawiono 12 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 7.2. AE wnioskodawcy (tab. 21, str. 45-46).

Deterministyczna analiza jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości nie zostały przeprowadzone.

Pełne wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 10 AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dot. przeprowadzonej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziałach 5.3.1 i 5.3.2 niniejszej AWA.

#### Analiza scenariuszowa

Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę najwyższą zmienność wyników (dla wariantu z RSS) stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych scenariuszy:

- horyzontu analizy (scenariusz 11)
  - porównanie z WEN+OBI - wzrost kosztów o 131% vs wariant podstawowy;
  - porównanie z WEN+IBR – wzrost kosztów o 53% vs wariant podstawowy;
  - porównanie z ZAN – wzrost oszczędności o 96% vs wariant podstawowy;
- zastosowanie alternatywnych założeń dot. czasu do zakończenia leczenia.

Poniżej przedstawiono wykresy dla poszczególnych wariantów i porównań wg. oszacowań wnioskodawcy.



Rysunek 1. Wyniki analizy scenariuszy - AKA vs WEN+OBI (AE wnioskodawcy)



Rysunek 2. Wyniki analizy scenariuszy - AKA vs WEN+IBR (AE wnioskodawcy)



Rysunek 3. Wyniki analizy scenariuszy - AKA vs ZAN (AE wnioskodawcy)

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 10.1 AE wnioskodawcy.

**Deterministyczna analiza wrażliwości**

Nie przeprowadzono.

**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

Nie przeprowadzono.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Nie przedstawiono porównań z immunochemioterapią (FCR, BR) oraz dla porównania chlorambucyl+obinutuzumab.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Zastosowano CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Przyjęto założenia o zbliżonej skuteczności bez właściwej analizy statystycznej. Nie przedstawiono porównań <i>non-inferiority</i> potwierdzających brak różnic.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Analiza w horyzoncie rocznym nie przedstawia wszystkich różnic w konsekwencjach zdrowotnych i kosztach zastosowanej terapii dla analizowanego problemu decyzyjnego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dla wariantu analizy przekraczającego 1 rok.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu HSU
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Co do zasady wybór HSU w przypadku CMA/ szacowania CUR nie ma istotnego znaczenia
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- W wariacie podstawowym niniejszej analizy czas leczenia przyjęto jako zgodny z planowanym dawkowaniem. Zgodnie z aktualnymi zapisami programu lekowego B.79 przerwanie leczenia daną interwencją może nastąpić z takich przyczyn jak progresja choroby w trakcie stosowania danej linii leczenia czy też wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leczenia. Oznacza to, że czas leczenia danych schematem lekowym może być krótszy niż wynikający z planowego dawkowania. Stosowanie leczenia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem jest ograniczone zgodnie z planowanym dawkowaniem, natomiast monoterapie zanubrutynibem i akalabrutynibem kontynuowane są aż do przerwania przez lekarza prowadzącego. Odnaleziona mediana czasu leczenia dla terapii WEN+OBI w badaniu rejestracyjnym dla schematu WEN+OBI Fischer 2019 wynosi 11,1 mies. oraz dla schematu WEN+IBR – 13,8 mies. na podstawie badania Kater 2022 co oznacza, że rzeczywisty czas leczenia wskazanymi terapiami jest zbliżony do planowanego. Dodatkowo mediany czasu leczenia dla terapii AKA i ZAN wynosiły 27,7 mies. i 27,3 mies., i nieznacznie przekraczają one długość przyjętego horyzontu czasowego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono warianty przyjmujące krzywe czasu leczenia dla poszczególnych interwencji.

##### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

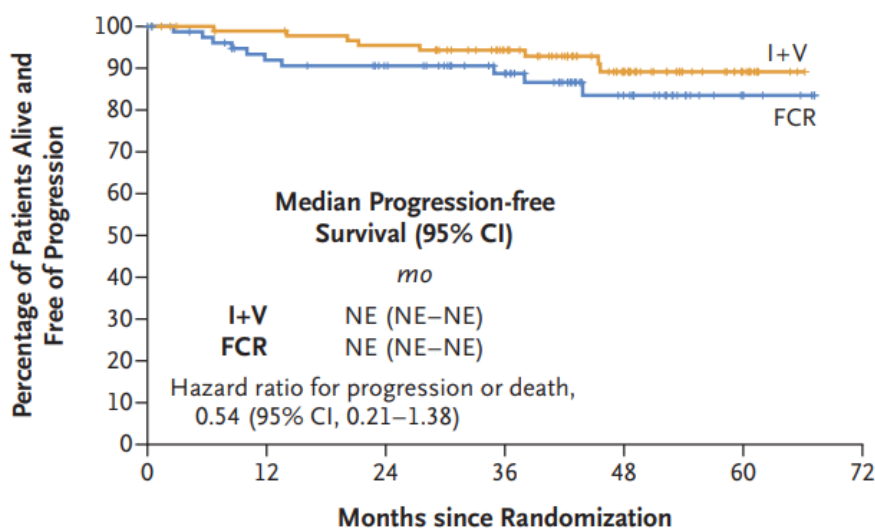
- Głównym ograniczeniem analizy jest brak przedstawienia porównań z immunochemioterapią (FCR/BR) oraz porównania ze schematem obinutuzumab+chlorambucyl, dla którego przeprowadzono badanie (ELEVATE-TN), w ramach którego wykazano przewagę technologii wnioskowanej nad komparatorem. W ramach analizy weryfikacyjnej przeanalizowano wyniki publikacji Munir 2024, która została odrzucona przez wnioskodawcę, jako argument wskazujący, iż *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.

Powyższe wprowadza wątpliwości co do podejścia metodycznego przeprowadzonej oceny farmakoekonomicznej. Przedstawiono porównania w parach z dopasowaniem (MAIC) lub bez, nie przeprowadzono jednak rzetelnej syntezy w postaci metaanalizy sieciowej / bayesowskiej każdy z każdym, co pozwoliłoby na ocenę względnej skuteczności porównywanych technologii. Powyższa metoda pozwoliłaby dodatkowo uwzględnić (poprzez połączenie WEN+IBR, porównanie leczenia AKA vs FCR z uwzględnieniem publikacji Munir 2024. Krytyka tego podejścia jest o tyle istotna, iż badanie FLAIR (Munir 2024), uwzględniono populację bez mutacji TP53 oraz wykluczono pacjentów, u których stwierdzono del17p w co najmniej 20% komórek CLL, czyli populacji zgodnej w wnioskowaną (akalabrutynib jest refundowany w populacji z mutacją del17/TP53, rozszerzenie dotyczy osób bez del17p/mutacji TP53 i ze zmutowanym IgHV, gdzie w badaniu FLAIR mutację stwierdzono u 33% pacjentów). Co więcej – w przypadku wystąpienia mutacji IgHV stwierdzono brak statystycznie istotnych różnic między stosowanymi schematami w horyzoncie 6-letnim (HR=0,54 [95%CI: 0,21;1,38]), co przedstawiono na wykresie poniżej.

### C Patients with Mutated IGHV



#### No. at Risk (no. with data censored)

I+V	93 (0)	88 (4)	84 (5)	70 (18)	42 (45)	11 (74)	0 (85)
FCR	80 (1)	67 (7)	61 (12)	49 (23)	25 (45)	5 (65)	0 (70)

Rysunek 4. Wykres Kaplana-Meiera - czas wolny od zgonu lub progresji choroby dla porównania WEN+IBR vs FCR w populacji chorych ze zmutowanym IGVH (Munir 2024)

Powyższe nie wskazuje równocześnie, że technologie są porównywalnie efektywne, ponieważ zbliżona skuteczność jest osiągnięta odmiennym profilem bezpieczeństwa terapii, w tym istotnej różnicy w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu FCR (przykładowo zdarzenia neutropenii stopnia 4 - 25,1% vs 4% odpowiednio dla FCR i WEN+IBR).

Powyższe wskazuje na zasadność zarówno przeprowadzenia rzetelnej analizy każdy z każdym (w tym technologii szeroko dostępnych w praktyce klinicznej) jak i uwzględnienia wpływu zdarzeń niepożądanych na efekty zdrowotne w horyzoncie dożywotnim – podkreślając przemijający efekt AEs związany z ekspozycją na lek dla poszczególnych technologii).

- Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z założeniem rocznego horyzontu analizy powołując się na wytyczne HTA (AOTMiT 2016). Należy wskazać, iż porównywane technologie mają różny czas trwania ekspozycji na leczenie, co wskazuje na istotne uproszczenie modelu (przedstawienie krótkookresowego kosztu leczenia) a nie realne porównanie kosztochłonności terapii, która stosowana jest przez wiele lat względem technologii o schemacie z ograniczonym czasem dawkowania (zgodnie z aktualnym brzmieniem programu lekowego B.79).

- W modelu nie uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu – populacja docelowa, zgodnie z uwzględnioną charakterystyką (rozdział 5.7 AE wnioskodawcy) jest w średnim wieku = 70 lat, co uzasadnia zastosowanie korekty o prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej i związanego ze stanem zdrowia.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

- *Cenę jednostkową dla zanubrutynibu przyjętą w analizie oszacowano na podstawie odnalezionych danych przetargowych na stronie [www.platformazakupowa.pl](http://www.platformazakupowa.pl). Odnalezione ceny zgodne są z cenami obwieszczeniowymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na dzień 1 kwietnia 2024 r. (MZ 18/03/2024), co może świadczyć o zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka innego niż mechanizm rabatowy. Ze względu na krótki okres refundacji zanubrutynibu w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” (od 1 stycznia 2024 r.) nie są dostępne alternatywne dane umożliwiające określenie rzeczywistego kosztu jednostkowego zanubrutynibu. Dlatego w obliczeniach wykorzystano realną cenę zanubrutynibu opublikowaną na portalu [ikarpro.pl](http://ikarpro.pl). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy w przypadku obniżenia ceny pozostałych substancji czynnych o 10%, co spowodowało zmianę wyniku inkrementalnego o 5,7%.*

**Komentarz Agencji** – w analizie weryfikacyjnej zastosowano najnowsze dane wskazane w agregacie IKARPro. Należy wskazać, iż aktualność danych w serwisie zależy od dostawcy agregatu (HTA Consulting sp. z o.o. sp.k), niemniej zwykle dostępne dane dot. okresu min. 3 miesięcy wstecz (tj. dostępne dane powinny pochodzić ze stycznia/lutego, a nie z listopada).

- *W celu poprawy jakości oszacowania kosztów stosowania poszczególnych terapii w przeprowadzonej analizie ekonomicznej uwzględniono rzeczywiste intensywności dawkowania uwzględnione w odpowiednich badaniach dla poszczególnych interwencji. (...)*

**Komentarz Agencji** – RDI nie zostało zastosowane w analizie podstawowej.

#### Ograniczenia danych zidentyfikowane przez Agencję

- W analizie wnioskodawcy uwzględniono ceny raportowane w różnych źródłach (przetargi, agregaty internetowe) pomimo dostępności jednolitego źródła, które zostało uwzględnione w AE (IKARPro).
- **Użyteczności stanów zdrowia:**
  - W analizie nie uwzględniono spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, pomimo uwzględnienia różnej częstotliwości występowania AEs i ich kosztów.
  - Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej i konwergencji.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 47):

*Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:*

- *testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,*
- *testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,*
- *analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).*

*Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów.*

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych. Struktura modelu jest prosta (<10 arkuszy), jednocześnie czytelna (oddzielono arkusze z danymi wejściowymi, silnikiem modelu, analizą wrażliwości).

## Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (rozdział 4 AE wnioskodawcy), przedstawiono publikacje oraz raporty HTA, w których oceniano akalabrutynib i inne technologie stosowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Ograniczeniem analiz włączonych do przeglądu jest populacja docelowa, która jest szersza niż wnioskowana

## Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### Ceny rzeczywiste

Poniżej przedstawiono oszacowania z uwzględnieniem realnych cen komparatorów, przy pozostałych parametrach niezmiennych. W tabeli, ze względu na treść instrumentów RSS, przedstawiono koszty poszczególnych schematów leczenia

Tabela 48. Zestawienie rzeczywistych kosztów nabycia komparatorów (dane MZ)


#### Wyniki i analiza progowa

Tabela 49. Zestawienie kosztów związanych ze stosowaniem terapii z perspektywy NFZ – horyzont dwuletni, z RSS [w zł] (obliczenia Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Kategoria kosztu	AKA	WEN+ OBI	ZAN	WEN+ IBR	ΔAKA vs. WEN+OBI	ΔAKA vs. ZAN	ΔAKA vs. WEN+IBR
Koszt leku Calquence							
Koszty pozostałych leków							
Koszty administracji leczenia							
Koszty diagnostyki i monitorowania							
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych							
<b>Łącznie</b>							

Tabela 50. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (oszacowanie Agencji na podstawie AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto*	Progowa cena hurtowa brutto*

\* Progowe ceny oszacowano z uwzględnieniem aktualnego progu opłacalności (190 360 zł/QALY)

Jak przedstawiono powyżej, w przypadku analizy w horyzoncie rocznym

#### Zestawienie rocznego kosztu immunochemioterapii FCR, BR oraz OBI+CHL w porównaniu z akalabrutynibem

Ze względu na brak przedstawienia przez wnioskodawcę oszacowań efektywności kosztowej wnioskowanej technologii z immunochemioterapią (FCR, BR) i schematem OBI+CHL analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne na podstawie poniższych założeń:

- Dawkowanie:
  - Fludarabina – 24 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-5. cyklu (wg Munir 2024, leczenie 6 cyklami po 28 dni)
  - Cyklofosfamid - 150 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.-5. cyklu (wg Munir 2024, leczenie 6 cyklami po 28 dni)
  - Rytuksymab - cykl 1.: 375 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1., cykle 2.-6: 500 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. (wg Munir 2024, leczenie 6 cyklami po 28 dni)
  - Bendamustyna – 70-90 mg/m<sup>2</sup> (przyjęto 80 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1. I 2. cyklu (wg Michallet 2018, leczenie 6 cyklami po 28 dni)
  - Chlorambucyl – 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. I 15 każdego cyklu w cyklach 1-6 (wg. PL B.79)
  - Obinutuzumab – 1000 mg w 1. dniu cyklu 2-6 (wg. PL B.79)
- Koszt substancji czynnych:
  - Fludarabina – 8,2369 zł/mg (obwieszczenie MZ);
  - Cyklofosfamid – 0,0307 zł/mg (obwieszczenie MZ)
  - Rytuksymab – 3,7352 zł/mg; (Komunikat DGL)
  - Bendamustyna – 1,2714 zł/mg; (Komunikat DGL)
  - Chlorambucyl – 1,6256 zł/mg (obwieszczenie MZ)
  - Obinutuzumab – cena rzeczywista (dane MZ).

W oszacowaniach uwzględniono wyłącznie koszt leków oraz koszt podania (leki dożylnie – rytuksymab i bendamustyna jako hospitalizacja, pozostałe tak jak akalabrutynib, w przypadku podania kilku leków w tym samym dniu uwzględniono jednokrotnie najwyższy koszt), przyjęto obszar ciała (BSA, ang. *body surface area*) równy 1,8 m<sup>2</sup> oraz masę ciała 79 kg.

#### Wyniki i analiza progowa

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie koszt stosowania technologii w horyzoncie rocznym i dwuletnim oraz odpowiednie współczynniki CUR, uwzględniając efekt zdrowotny w sposób zbliżony z metodyką wnioskodawcy (roczne QALY = 0,818)

**Tabela 51. Zestawienie kosztów stosowania alternatywnych schematów terapeutycznych – z RSS (opracowanie Agencji)**

Wyszczególnienie	AKA – 1 rok	AKA – 2 lata	FCR	BR	OBI+CHL
Koszt schematu [zł]			30 253	21 527	
Koszt podania [zł]			4 789	4 789	
Koszt łączny [zł]			35 043	26 316	
Koszt inkrementalny (AKA vs) [zł]	Horyzont – rok				
	Horyzont – 2 lata				
Współczynniki CUR [zł/QALY]	Horyzont – rok				
	Horyzont – 2 lata				
Progowa CZN dla AKA [zł]	Horyzont – rok				
	Horyzont – 2 lata				

**Tabela 52. Zestawienie kosztów stosowania alternatywnych schematów terapeutycznych – bez RSS (opracowanie Agencji)**

Wyszczególnienie	AKA – 1 rok	AKA – 2 lata	FCR	BR	OBI+CHL
Koszt schematu [zł]	319 476	624 031	30 253	21 527	
Koszt podania [zł]	2 306	4 511	4 789	4 789	
Koszt łączny [zł]	321 781	628 541	35 043	26 316	
Koszt inkrementalny (AKA vs) [zł]	Horyzont – rok		286 739	295 466	
	Horyzont – 2 lata		593 498	602 225	
Współczynniki CUR [zł/QALY]	Horyzont – rok		42 839	32 171	
	Horyzont – 2 lata		21 781	16 357	
Progowa CZN dla AKA [zł]	Horyzont – rok		850,34	623,66	
	Horyzont – 2 lata		406,02	289,97	

Zgodnie z przedstawionymi powyżej oszacowaniami progowe ceny zbytu w porównaniu z komparatorami nieuwzględnionymi w analizie wnioskodawcy są istotnie niższe niż dla komparatorów „podstawowych”.

### Uwaga dodatkowa

Powyższe zestawienie nie ma charakteru analizy minimalizacji kosztów (CMA), tj. nie przeprowadzono pełnego przeglądu pozwalającego na określenie braku różnic między AKA a alternatywnymi schematami terapeutycznymi. Ocena ma wyłącznie charakter pomocniczy celem przedstawienia kosztów technologii nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy. W ocenie analityków Agencji zestawienie dostarcza jednak informacji, które uzasadniają uwzględnienie ich we wnioskowaniu dot. efektywności kosztowej akalabrutynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w szczególności chorych ze zmutowanym IgHV.

## 5.4. Podsumowanie i komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Calquence, preparatu zawierającego substancję czynną akalabrutynib, w postaci tabletek, w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w pierwszej linii leczenia, niezależnie od statusu del 17p/TP53 oraz IgHV.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), w której jako komparatory przyjęto technologie stosowane z programie lekowym B.79 w populacji docelowej, tj. wenetoklaks z obinutuzumabem lub ibrutynibem, a także zanubrutynib.

W ocenie analityków Agencji dobór komparatorów jest niewłaściwy, tj. pominięto dotychczas stosowaną immunochemioterapię (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab lub bendamustyna+rytuksymab) oraz możliwy do zastosowania w analizowanej populacji i dotychczas refundowany w PL B.79 obinutuzumab z chlorambucylem.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ), uznając wyniki jako tożsame z perspektywą wspólną. Nie przedstawiono wyników z perspektywy społecznej.

Zaproponowano następujące instrumenty podziału ryzyka:

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy, po skorygowaniu cen przez AOTMiT, inkrementalny koszt z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS wyniósł:

- vs WEN+OBI: [REDACTED];
- vs WEN+IBR: [REDACTED];
- vs ZAN: [REDACTED].

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po skorygowaniu o aktualne ceny produktów leczniczych:

- w horyzoncie rocznym – vs ZAN: [REDACTED]
- w horyzoncie dwuletnim – vs. WEN+OBI: [REDACTED]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- brak porównania z istotnymi komparatorami;
- zastosowaną techniką analizy (CMA zamiast CUA);
- uwzględnieniem zbyt krótkiego horyzontu czasowego, który nie pozwala na określenie istotnych różnic między schematami terapeutycznymi;
- brak różnicowania bezpieczeństwa terapii w generowanym efekcie zdrowotnym.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji z wariantami preferowanymi, w szczególności uwzględnieniem dwuletniego horyzontu analizy, cen rzeczywistych oraz dodatkowych komparatorów:

- koszt inkrementalny:
  - vs WEN+OBI: [REDACTED]
  - vs WEN+IBR [REDACTED]
  - vs ZAN [REDACTED]

- vs FCR: [REDACTED]
- vs BR: [REDACTED]
- vs OBI+CHL: [REDACTED]
- Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z ww. założeniem z uwzględnieniem zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz uwzględnieniem RSS dla AKA:
  - względem komparatora uwzględnionego w analizie podstawowej wnioskodawcy – [REDACTED]
  - względem wszystkich komparatorów - [REDACTED]

Zestawienie dla komparatorów pierwotnie niewłączonych do AE wnioskodawcy nie ma charakteru analizy minimalizacji kosztów (CMA), tj. nie przeprowadzono pełnego przeglądu pozwalającego na określenie braku różnic między AKA a alternatywnymi schematami terapeutycznymi. Ocena ma wyłącznie charakter pomocniczy celem przedstawienia kosztów technologii nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy. W ocenie analityków Agencji zestawienie dostarcza jednak informacji, które uzasadniają uwzględnienie ich we wnioskowaniu dot. efektywności kosztowej akalabrutynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w szczególności chorych ze zmutowanym IgHV, u których wskazuje się na lepszą odpowiedź immunochemioterapii w porównaniu z pacjentami bez statusu zmutowanego IgHV (Munir 2024),

Wątpliwości budzi brak przedstawienia porównania z technologią, dla której odnaleziono randomizowane badanie kliniczne, w którym wykazano istotne klinicznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii (ELEVATE-TN).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analiza wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

**Cel analizy:** prognoza wydatków płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence, AKA) w monoterapii w ramach programu lekowego w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1.)”.

**Perspektywa:** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

**Horyzont czasowy analizy:** 2 lata.

Scenariusz istniejący: stan aktualny, w którym produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib) jest refundowany we wskazaniu leczenia wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej z udokumentowaną obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 lub niezmutowanym statusem IgHV. Aktualnie w rozważanym wskazaniu chorzy mogą otrzymywać w ramach programu lekowego terapię skojarzoną wenetoklaksem z obinutuzumabem (WEN+OBI), leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL) oraz monoterapię zanubrutynibem (ZAN). Ponadto od 1 kwietnia 2024 r. w ramach programu lekowego zostanie rozpoczęta refundacja terapii skojarzonej ibrutynibem z wenetoklaksem (WEN+IBR).

**Scenariusz nowy:** sytuacja, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Calquence w pierwszej linii leczenia CLL bez względu na status delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja stopniowo będzie zastępować (w populacji, o którą będą rozszerzone wskazania refundacyjne produktu Calquence) część udziałów rynkowych technologii opcjonalnych, aż do osiągnięcia udziałów docelowych. Lek będzie dostępny w ramach istniejącej grupy limitowej: 1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – akalabrutynib.

Udziały poszczególnych schematów w obu scenariuszach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53. Udziały schematów stosowanych w ramach programu lekowego w scenariuszu istniejącym i nowym.

Schemat	2024	2025	2026
<b>scenariusz istniejący</b>			
AKA	0,0%	0,0%	0,0%
OBI+CHL			
WEN+OBI			
ZAN			
WEN+IBR			
<b>scenariusz nowy</b>			
AKA	0,0%		
OBI+CHL			
WEN+OBI			
ZAN			
WEN+IBR			

W analizie wnioskodawcy, oprócz analizy podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny), przedstawiono analizy w wariantach skrajnych ( ) – minimalnym i maksymalnym oraz analizę wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane statystyczne Narodowego Funduszu Zdrowia, dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz odnalezione dane literaturowe.

Oszacowanie udziałów terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia CLL oparto o odpowiedzi prof. dr hab. Dariusza Wołowca do analizy weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica (AWA Imbruvica).

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (AKA, WEN+OBI, ZAN, WEN+IBR, OBI+CHL),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów zamieszczono w rozdziale 4. Ocena analizy ekonomicznej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>			
Leki			
w tym Calquence			
Podanie leków			
Monitorowanie i diagnostyka			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>			
Leki			
w tym Calquence			
Podanie leków			
Monitorowanie i diagnostyka			
Leczenie zdarzeń niepożądanych			

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, przy uwzględnieniu proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, prognozowane całkowite wydatki płatnika w kolejnych latach analizy o analizy względem scenariusza istniejącego.

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
<b>Rok 1</b>			
<b>Razem</b>	<b>67 128 113</b>	<b>65 720 336</b>	<b>1 407 778</b>
Leki	62 374 828	60 885 201	1 489 628
w tym Calquence	3 219 439	0	3 219 439
Podanie leków	1 575 442	1 603 282	-27 840
Monitorowanie i diagnostyka	2 078 139	2 103 079	-24 940
Leczenie zdarzeń niepożądanych	1 099 705	1 128 775	-29 070
<b>Rok 2</b>			
<b>Razem</b>	<b>102 060 647</b>	<b>91 167 984</b>	<b>10 892 662</b>
Leki	95 639 818	84 493 387	11 146 431
w tym Calquence	22 742 724	0	22 742 724



Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Podanie leków	1 533 473	1 581 776	-48 303
Monitorowanie i diagnostyka	3 263 639	3 285 856	-22 216
Leczenie zdarzeń niepożądanych	1 623 716	1 806 966	-183 250

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, przy braku proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, prognozowane całkowite wydatki płatnika wzrosną w kolejnych latach analizy o **1,4 mln zł w 1. roku** oraz o **10,9 mln zł w 2. roku** analizy względem scenariusza istniejącego.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zmiany udziałów oparto na opinii tylko jednego eksperta klinicznego (opinia opracowana na potrzeby AWA Imbruvica). Takie podejście stanowi istotne ograniczenie analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak porównania ze schematami chemioimmunoterapii (FCR i BR), które są stosowane we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdział 3.1.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono analizy w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) oraz analizę wrażliwości

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej wykorzystano dane statystyczne Narodowego Funduszu Zdrowia, dane Krajowego Rejestru Nowotworów oraz odnalezione dane literaturowe.

Odsetek pacjentów bez del17p/mutTP53 lub ze zmutowanym IgHV zaczerpnięto z publikacji *Le Bris 2016*, Wspomniana publikacja odnosi się do pacjentów z populacji francuskiej. Agencja nie zidentyfikowała alternatywnego źródła dla tej danej.

Założenia dotyczące zmian w rynku po włączeniu wnioskowanego leku do wykazów leków refundowanych oparto na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, stąd oszacowania te należy traktować z ostrożnością. W takiej sytuacji pożądany byłby panel ekspertów złożony z większej liczby uczestników dysponujący bardziej aktualnym zakresem danych.

Ponadto w wykorzystanej opinii nie było odniesienia do zanubrutynibu, który w momencie przygotowania tej opinii nie był refundowany, a został uwzględniony w analizach jako komparator.

Wątpliwości może również budzić podejście polegające na przeliczeniu udziałów z wyłączeniem schematów FCR i BR, które Agencja uznaje za komparatory.

Wnioskodawca określił również arbitralne założenie mówiące, że

Ze względu na potencjalne różnice w dostępności do terapii na rynku polskim i rynkach zagranicznych wskazany stosunek terapii może przyjąć inną wartość na rynku polskim.

Wszystkie wyżej wymienione aspekty mogą wpływać na wiarygodność oszacowań w BIA.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużytych w trakcie leczenia zasobów oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej, stąd jej ograniczenia mogą mieć zastosowanie w analizie wpływu na budżet.

Agencja nie dysponowała opiniami ekspertów przygotowanymi na potrzeby oceny niniejszej technologii umożliwiającymi weryfikację założeń czy danych przedstawionych przez wnioskodawcę.

W opinii Agencji dobór komparatorów można uznać za prawidłowy, jednak nie wyczerpuje on pełnego spektrum opcji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Co prawda jako komparatory wnioskodawca poprawnie wskazał leki obecne w PL B.79, jednak pominął w analizach chemoimmunoterapię (schematy FCR i BR) stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Ta opcja leczenia była wymieniona przez eksperta w AWA Imbruvica jako jedna z kilku stosowanych. Na tej opinii również wnioskodawca oparł oszacowanie udziałów. Wskazał tam aktualny udział tych 2 schematów na poziomie 36% (18% dla każdego schematu). Również w analizach dla innych leków obecnych w PL B.79 (Venclyxto, Imbruvica) przeprowadzono porównanie z chemoimmunoterapią.

Agencja nie zgłasza uwag do założeń dotyczących: poziomu odpłatności (kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji), sposobu limitowania finansowania nowego leku (przyjęto, że lek pozostanie w istniejącej grupie limitowej, w której jest obecnie finansowany) i instrumentu podziału ryzyka.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza wrażliwości

W przypadku uwzględnienia RSS największą zmianę wyniku inkrementalnego względem analizy podstawowej odnotowano przy

Prognozowane wydatki płatnika na refundację produktu Calquence były względnie stabilne i mieściły się w zakresie w horyzoncie dwuletnim.

W przypadku nieuwzględnienia RSS w każdym wariantcie analizy wrażliwości wydatki w scenariuszu nowym pozostawały wyższe niż w scenariuszu istniejącym, a dwuletni wpływ na budżet wahał się w zakresie od 9,7 do 14,9 mln zł.

#### Warianty skrajne

W wariantcie minimalnym z RSS, wynikające z wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu Calquence wynoszą w 1. roku oraz w 2. roku analizy.

W wariantcie minimalnym bez RSS, prognozowane całkowite wydatki płatnika wzrosną w kolejnych latach analizy o 897 tys. zł w pierwszym roku oraz o 7,3 mln zł w drugim roku analizy względem scenariusza istniejącego.

W wariantcie maksymalnym z RSS, wynikające z wnioskowanego rozszerzenia wskazań refundacyjnych produktu Calquence wyniosą w 1. roku oraz w 2. roku analizy.

W wariantcie maksymalnym bez RSS, prognozowane całkowite wydatki płatnika wzrosną w kolejnych latach analizy o 1,9 mln zł w 1. roku oraz o 14,5 mln zł w 2. roku analizy względem scenariusza istniejącego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

## 6.4. **Komentarz Agencji**

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Calquence wygeneruje oszczędności po stronie płatnika. Będzie to spowodowane przejmowaniem przez Calquence udziałów droższych leków (głównie zanubrutynibu).

Leki udostępnione w ramach programu B.79 były wcześniej przedmiotem oceny Agencji, zarówno w przypadku oceny leku Venclyxto jak i Imbruvica jako jeden z komparatorów wskazano schematy chemioimmunoterapii (FCR, BR), które należałoby również uwzględnić w przypadku oceny technologii wnioskowanej.

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Calquence we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (1. linia leczenia) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.08.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Calquence i acalabrutynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (PBAC 2023, NICE 2021, SMC 2021, CADTH 2021, HAS 2021, HAS 2023) i 4 rekomendacje negatywne (PBAC 2020, PBAC 2021, HAS 2021, HAS 2023). Każdy z dwóch dokumentów HAS zawierał dwie rekomendacje.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne akalabrutynibu w porównaniu do chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem czy wyniki CMA porównujące akalabrutynib z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na niekorzystne wyniki analizy CUA porównującej akalabrutynib z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy mieć na uwadze różne założenia przyjęte we wnioskach ocenianych przez agencje zagraniczne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Rekomendacje refundacyjne dla Calquence w 1. linii leczenia

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie*
HAS 2023	Przewlekła białaczka limfocytowa	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b>:</p> <p>1. linia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dorosłych pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na pełnej dawce fludarabiny;</li> <li>- u dorosłych pacjentów ze złym rokowaniem cytogenetycznym (delecja 17p lub mutacja TP53);</li> </ul> <p>[...]</p> <p>Rekomendacja <b>negatywna</b></p> <p>Leczenie 1. rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), jako pojedynczy lek lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, kwalifikujący się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny i bez delecji 17p lub mutacji TP53.</p>
HAS 2021	Przewlekła białaczka limfocytowa	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b>:</p> <p>Leczenie 1. rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej, wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u dorosłych pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, gdy nie kwalifikują się do pełnej dawki fludarabiny,</li> <li>- u dorosłych pacjentów ze złym rokowaniem cytogenetycznym (delecja 17p lub mutacja TP53),</li> </ul> <p>[...]</p> <p>Rekomendacja <b>negatywna</b>:</p> <p>Leczenie 1. rzutu, w skojarzeniu z obinutuzumabem i jako monoterapia, u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 i kwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie</p> <p>[...]</p>
PBAC 2023	Akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową / chłoniakiem z małych limfocytów	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> we wnioskowanym wskazaniu</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Na podstawie wyników CMA porównującej akalabrutynib z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie*
PBAC 2021	Akalabrutynib w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), którzy nie kwalifikują się do CIT na bazie fludarabiny i leczenia skojarzeniem wenetoklaks + obinutuzumab oraz u pacjentów, którzy nie mogą kontynuować leczenia skojarzeniem wenetoklaks + obinutuzumab ze względu na nietolerancję.	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b> we wnioskowanym wskazaniu</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Na podstawie wyników CUA porównującej akalabrutynib z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem.</p>
PBAC 2020	Akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z nieleczoną przewlekłą białaczką limfatyczną lub chłoniakiem z małych limfocytów, którzy nie kwalifikują się do leczenia analogiem puryn lub pacjentów z nieleczoną CLL lub SLL z delecją 17p	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b> we wnioskowanym wskazaniu</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z nieleczoną przewlekłą białaczką limfatyczną lub chłoniakiem z małych limfocytów, którzy nie kwalifikują się do leczenia analogiem puryn na podstawie wyników CUA porównującej akalabrutynib ze skojarzeniem chlorambucylu z obinutuzumabem. Akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z nieleczoną CLL lub SLL z delecją 17p na podstawie wyników CMA porównującej akalabrutynib w monoterapii z ibrutinibem w monoterapii.</p>
CADTH 2021	Akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL), u których schematy oparte na fludarabinie nie są wskazane	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> warunkowa.</p> <p>pERC warunkowo zaleca refundację akalabrutynibu w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat leczenia oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni, jeśli spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</li> <li>• uwzględniono wykonalność przyjęcia (wpływ na budżet).</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u> Korzyść kliniczna monoterapii akalabrutynibem w porównaniu do obinutuzumabu+chlorambucylu na podstawie klinicznie i statystycznie istotnej poprawy PFS, korzystnego profilu toksyczności i braku widocznego uszczerbku dla jakości życia (QoL).</p>
SMC 2021	Akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfatyczną (CLL).	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> dla leku Calquence w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL bez mutacji del(17p) lub TP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR).</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Akalabrutynib w porównaniu z chlorambucylem-obinutuzumabem znacząco poprawił przeżycie wolne od progresji u dorosłych z wcześniej nieleczoną CLL i chorobami współistniejącymi.</p>
NICE 2021	Akalabrutynib w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Akalabrutynib w monoterapii jest zalecany jako opcja w leczeniu nieleczonej przewlekłej białaczki limfatycznej u dorosłych, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występuje delecja 17p lub mutacja TP53, lub</li> <li>• nie ma delecji 17p ani mutacji TP53, a fludarabina w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (BR) jest nieodpowiednia, oraz</li> <li>• firma dostarcza lek zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie</u> <i>Populacja pacjentów z del17p/mutTP53:</i> W analizie minimalizacji założono, że akalabrutynib był tak samo skuteczny jak ibrutinib. Pomimo niepewności, akalabrutynib prawdopodobnie pozwoli zaoszczędzić koszty w porównaniu z ibrutinibem. <i>Populacja pacjentów bez del17p/mutTP53:</i> Dowody z badań klinicznych w tej grupie wskazują, że czas do progresji jest dłuższy w przypadku leczenia akalabrutynibem w porównaniu z chlorambucylem i obinutuzumabem, jednakże korzyść w zakresie przeżycia całkowitego jest niepewna. Oszacowania dotyczące efektywności kosztowej mieszczą się w granicach tego, co NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, dlatego w tej grupie zaleca się akalabrutynib.</p>
<p>CIT – chemioimmunoterapia *uzasadnienie przedstawiono, jeśli w dokumencie było wyraźnie wskazane, że dany tekst takie uzasadnienie stanowi</p>		

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Calquence jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi ■. W ■ finansowanie Calquence jest ograniczone do wskazania ■, w ■ do wskazania ■.

[redacted], w [redacted] do wskazania [redacted]  
[redacted], w [redacted] we wskazaniu [redacted]  
i w [redacted] we wskazaniu [redacted].

W większości rozpatrywanych krajów [redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.06.2024 r., znak PLR.4500.1093.2024.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.06.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60, szt. kod GTIN: 05000456071116** w ramach programu lekowego **B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)**. Zmiana w programie polega na rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla akalabrutynibu i zniesieniu wymagań dotyczących obecności delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanego statusu IgHV.

### Problem zdrowotny

ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to indolentna choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Etiologia nieznana. Najczęstsza postać białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Mediana wieku zachorowania 72 lata; może występować rodzinnie.

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5–7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia 3–8 lat i zależy od wielu czynników. Są to jednak dane z okresu stosowania immunochemioterapii, przed wprowadzeniem PI. Obecnie preferuje się leczenie PI, które znacznie poprawiło rokowanie. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (guzów litych lub chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2–7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Obecność del(17p) i/lub mutacji genu TP53 świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię. Brak mutacji IGHV również świadczy o gorszym rokowaniu.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako komparatory leki finansowane obecnie w ramach programu lekowego B.79: wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib + wenetoklaks, zanubrutynib i obinutuzumab + chlorambucyl. W opinii Agencji oprócz ww. leków wskazane jest również porównanie z chemoimmunoterapią (schematy FCR i BR) stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem, akalabrutynibu z wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem oraz akalabrutynibu z zanubrutynibem przeprowadzono na podstawie porównań pośrednich (metodą MAIC i/lub Buchera). Wyniki pochodzące z takich porównań należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ich ograniczenia

#### **Akalabrutynib vs obinutuzumab+chlorambucyl: badanie RCT ELEVATE-TN**

**Przeżycie bez progresji choroby (PFS).** I-rzędowym punktem końcowym w badaniu ELEVATE-TN było PFS oceniane niezależnie przez IRC. Do daty odcięcia danych zgon lub progresję choroby odnotowano u 26 pacjentów leczonych AKA oraz u 93 pacjentów otrzymujących OBI+CHL. Mediana PFS w grupie chorych leczonych AKA w monoterapii nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHL wyniosła 22,6 mies. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHL, HR=0,20 (95%CI: 0,13; 0,30), p<0,0001. W grupie AKA, oszacowane 36-miesięczne PFS wyniosło 63,9%, wśród pacjentów leczonych OBI+CHL - 31,3%.

Wśród 156 chorych otrzymujących AKA, u których nie występowała delekcja 17p ani mutacja TP53 odnotowano 20 zdarzeń (zgon / progresja choroby), a w odpowiadającej im podgrupie 152 chorych leczonych OBI+CHL – 77 zdarzeń. W podgrupie bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53, odnotowano istotnie większą skuteczność AKA w porównaniu do komparatora w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, HR=0,19 (95%CI: 0,11; 0,31). Zbliżone wyniki zaobserwowano także w analizie podgrup chorych bez delekcji 17 oraz bez mutacji TP53. W mniejszej podgrupie chorych ze zmutowanym IgHV zgon lub progresja choroby wystąpiła u 10 z 58 pacjentów w grupie AKA oraz u 14 z 59 pacjentów w grupie OBI+CHL. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

W analizie PFS ocenianej przez badaczy dla wszystkich analizowanych okresów obserwacji, mediana przeżycia bez progresji choroby w grupie AKA nie została osiągnięta, a mediana PFS w grupie OBI+CHL wyniosła 27,8

mies., skuteczność AKA w zakresie zapobiegania progresji choroby była istotnie wyższa w porównaniu do OBI+CHL (HR=0,24 [95%CI: 0,17; 0,32],  $p<0,001$ ) dla najdłuższego okresu obserwacji). Obserwowano długotrwałe utrzymywanie się skuteczności AKA (prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji lub zgonu po 72 miesiącach wyniosło 62%, w grupie OBI+CHL - 17%).

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 46,9 mies., w podgrupie bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53 odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHL, HR=0,19 (0,13; 0,29),  $p<0,0001$  (mediana PFS: AKA vs OBI+CHL, mediany nie osiągnięto vs 28,0 mies.). W podgrupie pacjentów ze zmutowanym IgHV nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka progresji choroby.

**Przeżycie całkowite (OS).** W całym analizowanym okresie obserwacji mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, HR=0,89 (95%CI: 0,58; 1,35),  $p=0,5868$  (dla najdłuższego okresu obserwacji). Przeżycie całkowite po 72-mies. wyniosło 76%, w grupie kontrolnej (OBI+CHL) było to 75%. Z uwagi na możliwy zakłócający wpływ cross-over dopuszczonego w badaniu po progresji choroby na analizę OS (w najdłuższym okresie obserwacji 79 pacjentów [44,6%] z grupy OBI+CHL przeszło na monoterapię AKA), autorzy doniesienia konferencyjnego Gaitonde 2022 przeprowadzili dodatkową analizę OS, w której porównywano AKA (odpowiednia grupa chorych z badania ELEVATE-TN) vs OBI+CHL (kohorta pacjentów leczonych OBI+CHL z badania CLL11). Wyniki przeprowadzonej analizy wskazywały na zmniejszenie ryzyka zgonu podczas monoterapii AKA w porównaniu do leczenia OBI+CHL, odnotowane różnice osiągnęły istotność statystyczną zarówno przy wykorzystaniu danych z krótszego (28 mies.), jak i dłuższego (47 mies.) okresu obserwacji, odpowiednio: HR=0,48 (95%CI: 0,24; 0,99),  $p<0,05$  oraz HR=0,43 (95%CI: 0,27; 0,70),  $p<0,001$ .

**Odpowiedź na leczenie (ORR).** Przy medianie obserwacji 28,3 mies., różnica w ORR pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej (RB=1,09 [95%CI: 0,99; 1,20],  $p=0,0898$ ). Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 1 pacjenta w grupie AKA i u 8 pacjentów w grupie OBI+CHL. Prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi całkowitej było istotnie niższe w grupie AKA niż w OBI+CHL, RB=0,12 (95%CI: 0,02; 0,98),  $p=0,0476$ . Odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową wynosił 84% w grupie AKA i 72% w grupie OBI+CHL, prawdopodobieństwo osiągnięcia PR było istotnie wyższe w grupie chorych leczonych AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL, RB=1,16 (95%CI: 1,04; 1,30),  $p=0,0097$ .

W podgrupie pacjentów ze zmutowanym IgHV nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi na leczenie, RB=0,93 (95%CI: 0,77; 1,13),  $p=0,4701$ . Również wśród chorych bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53, porównanie AKA vs OBI+CHL wskazywało na brak znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na stosowane leczenie, RB=1,04 (95%CI: 0,95; 1,15),  $p=0,3812$ .

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 28,3 mies. odpowiedź na leczenie w ocenie badacza obserwowano u 89% chorych leczonych AKA oraz u 82% chorych w grupie OBI+CHL. W analizach prowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji odsetki chorych utrzymywały się na zbliżonym poziomie, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej, RB=1,08 (95%CI: 1,00; 1,18),  $p=0,0586$  (obliczenia własne wnioskodawcy). W analizie przeprowadzonej przez autorów badania wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie AKA w porównaniu do OBI+CHL ( $p=0,0499$ ) (analiza z dopasowaniem względem statusu delekcji 17p). Odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą (CR+CRi) wynosił 19,0% ( $n=34$ ) w grupie AKA oraz 14% w grupie OBI+CHL dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 74,5 mies.). W obliczeniach własnych wnioskodawcy różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RB=1,34 (95%CI: 0,84; 2,16). W analizie przeprowadzonej przez autorów badania, prawdopodobieństwo uzyskania CR lub CRi było istotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHL ( $p\leq 0,0499$ ). Najdłuższy okres obserwacji, dla którego dostępne były dane dotyczące odpowiedzi częściowej na leczenie (PR, nPR lub PRL) wynosił 58,2 mies., różnica w odsetkach pacjentów z odpowiedzią częściową nie osiągnęła istotności statystycznej, RB=1,12 (95%CI: 0,99; 1,27),  $p=0,0824$ .

#### ***Akalabrutynib w monoterapii - badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej ACE-CL-001***

**Przeżycie bez progresji (PFS).** W krótszym okresie obserwacji mediana przeżycia bez progresji choroby nie została osiągnięta, a 48-miesięczne PFS oszacowano na 95,7%. W kolejnym okresie obserwacji wyniki były podobne – mediana PFS nie została osiągnięta, a 72-miesięczne PFS było równe 87%.

W krótszym okresie obserwacji mediana PFS w podgrupie pacjentów bez delekcji 17p i/lub mutacji TP53 nie została osiągnięta, a 48 miesięczny PFS oszacowano na 98,2%.

W analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 73,7 mies. w podgrupie pacjentów bez delekcji 17p mediany PFS nie osiągnięto, a odsetek chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. oszacowano na 90%. Podobne wyniki obserwowano w pozostałych podgrupach charakteryzujących się stosunkowo korzystnym rokowaniem – zarówno wśród chorych ze zmutowanym IgHV, jak i u chorych z kariotypem innym niż

złożony, mediana PFS nie została osiągnięta, a oszacowane odsetki chorych pozostających bez progresji lub zgonu po 72 mies. były równe odpowiednio 91% oraz 90%.

**Odpowiedź na leczenie (ORR).** Przy medianie obserwacji równej 53 mies. odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie był równy 97%. W dłuższym okresie obserwacji (mediana 73,7 mies.) ORR utrzymywał się na takim samym poziomie, w tym u 9% chorych uzyskano odpowiedź całkowitą, a u 88% – odpowiedź częściową. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. Time To Response) była równa 3,7 miesiąca 7 (95%CI: 1,7; 22,1).

#### **Akalabrutynib w monoterapii - badania obserwacyjne**

Do analizy włączono 3 badania obserwacyjne, pozwalające na ocenę skuteczności AKA stosowanego w pierwszej linii leczenia CLL w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej: Jacobs 2024, Lu 2023 oraz Roeker 2023.

**Czas do kolejnego leczenia (TTNT)** stanowił punkt końcowy oceniany w badaniu Jacobs 2024. Wśród 710 pacjentów otrzymujących ibrutinib, 5,9% rozpoczęło kolejne leczenie (średni czas do rozpoczęcia leczenia = 9,2 mies.), natomiast wśród 373 pacjentów otrzymujących akalabrutynib, rozpoczęło kolejne leczenie rozpoczęło 7,5% (średni czas do rozpoczęcia leczenia = 5,9 mies.). Co warto podkreślić, pacjenci leczeni akalabrutynibem mieli o 89% większe prawdopodobieństwo rozpoczęcia kolejnego leczenia niż pacjenci leczeni ibrutinibem (HR=1,89 [95%CI: 1,12, 3,13]; p=0,016).

**Czas do zakończenia leczenia (TTD).** TTD był głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu Roeker 2023. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.) 13,4% pacjentów z analizowanej podgrupy (chorzy leczeni AKA w pierwszej linii terapii CLL, N = 67) zakończyło leczenie AKA, mediana czasu do zakończenia leczenia (TTD) nie została osiągnięta.

**Czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia lub zgonu (TTNTD).** W analizowanej podgrupie z badania Roeker 2023, do której włączano chorych leczonych AKA w pierwszej linii leczenia CLL (N = 67) jednym z ocenianych punktów końcowych był TTNTD. W analizowanym okresie obserwacji (mediana obserwacji: 6,6 mies.), wśród ocenianych pacjentów (N=67) rozpoczęcie kolejnej linii leczenia lub zgon odnotowano u 9 chorych (13,4%). W przeprowadzonej analizie mediana TTNTD nie została osiągnięta (średnia TTNTD równa 15,1 mies.).

#### **Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC**

Zarówno w krótszym (mediana ok. 28 mies.), jak i w dłuższym okresie obserwacji (mediana 40-47 mies.), analizy MAIC wskazywały na podobne ryzyko progresji choroby lub zgonu (PFS) w danym czasie wśród pacjentów otrzymujących oceniane interwencje (AKA vs WEN+OBI): HR=1,24 (95%CI: 0,57; 2,70), p=0,59 w analizie z krótszym okresem obserwacji oraz HR=0,96 (95%CI: 0,56; 1,65), p=0,883 w analizie z dłuższym okresem obserwacji. Podobnie, nie obserwowano różnic w przeżyciu całkowitym (OS) w dłuższym okresie obserwacji obu badań: HR=0,99 (95%CI: 0,51; 1,91), p=0,974.

#### **Akalabrutynib vs wenetoklaks + obinutuzumab – porównanie pośrednie Buchera**

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W analizie prowadzonej w populacji ogólnej, w momencie analizy PFS dla głównej analizy (w obu badaniach po okresie obserwacji ok. 28 mies.), porównanie pośrednie wskazywało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (AKA vs WEN+OBI): HR=0,61 (95%CI: 0,33; 1,10). W ocenie badaczy różnice wskazywały natomiast na istotną statystycznie przewagę AKA względem WEN+OBI: HR=0,46 (95%CI: 0,24; 0,87). Podobnie, analizy przeprowadzone po około 6 latach obserwacji wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść AKA: HR=0,60 (95%CI: 0,40; 0,90).

Dane dla podgrupy pacjentów z mutacją IGHV w obu badaniach dotyczyły jedynie oceny badaczy. Wynik porównania pośredniego AKA vs WEN+OBI (obserwacja ok. 28 mies.) wskazywał na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy lekami pod względem wpływu na PFS pacjentów ze zmutowanymi IGHV: HR=1,08 (95%CI: 0,34; 3,42). W dłuższym okresie obserwacji (ok. 6 lat) wyniki porównania pośredniego nadal wskazywały na brak różnic pomiędzy grupami: HR=1,27 (95%CI: 0,57; 2,82).

Wśród pacjentów bez mutacji i/lub delecji w genie TP53, w ocenie badaczy wykonanej w ramach analizy głównej obu badań (mediana obserwacji ok. 28 mies.), nie stwierdzono różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w prowadzonym porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI: HR=0,83 (95%CI: 0,38; 1,81). Z kolei, w dłuższym okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji ok. 6 lat), wynik porównania pośredniego wskazywał na mniejsze ryzyko progresji lub zgonu po stronie AKA, w porównaniu z WEN+OBI: HR=0,62 (95%CI: 0,40; 0,96).

**Przeżycie całkowite (OS).** Zarówno w krótszym okresie obserwacji, jak i po około 6 latach, mediany OS w obu badaniach, w każdej z analizowanych grup, nie zostały osiągnięte. Ryzyko zgonu pacjenta było więc zbliżone w przypadku wszystkich ocenianych terapii i w porównaniu pośrednim AKA vs WEN+OBI w krótszym okresie

obserwacji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic: HR=0,48 (95%CI: 0,18; 1,32). Podobnie, po około 6 latach obserwacji, ryzyko zgonu pacjenta nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami: HR=1,29 (95%CI: 0,73; 2,26).

**Ogólna odpowiedź na leczenie.** W porównaniu AKA z WEN+OBI (w ramach głównych analiz badań, po okresie o medianie ok. 28 mies.) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w prawdopodobieństwie ORR: RB=0,92 (95%CI: 0,80; 1,05).

#### **Akalabrutynib vs ibrutynib + wenetoklaks – porównanie pośrednie Buchera**

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).** W ramach porównania populacji ogólnych obu badań, a także populacji z brakiem mutacji/delecji TP53, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w ryzyku progresji choroby lub zgonu: w ocenie niezależnej komisji, po medianie ok. 28 mies., HR dla PFS (AKA vs IBR+WEN) wynosił 0,93 (95%CI: 0,48; 1,78).

Również w zestawieniu danych w populacji bez mutacji/delecji TP53, po około 46 mies. obserwacji, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, HR dla zdarzenia progresji choroby lub zgonu dla porównania AKA vs IBR+WEN wyniósł 0,89 (95%CI: 0,49; 1,61).

W ocenie chorych z mutacjami IGHV również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami AKA oraz IBR+WEN. HR dla progresji choroby lub zgonu po ok. 46 miesiącach wyniósł 4,18 (95%CI: 0,98; 17,83).

**Przeżycie całkowite (OS).** Zarówno przy wykorzystaniu danych z głównej analizy obu badań (po okresie obserwacji o medianie ok. 28 mies.), jak również w analizie po dłuższym okresie obserwacji (ok. 46 mies.), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA oraz IBR+WEN w ryzyku zgonu: HR=1,05 (95%CI: 0,45; 2,42) oraz HR=1,03 (95%CI: 0,40; 2,62) odpowiednio dla obu okresów obserwacji.

**Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).** W porównaniu pośrednim AKA vs IBR+WEN nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem uzyskania ORR: RB=1,06 (95%CI: 0,92; 1,23).

#### **Akalabrutynib vs zanubrutynib – porównanie pośrednie korygowane dopasowaniem populacji MAIC**

W najdłuższym okresie obserwacji – 36-miesięczne PFS wyniosło 86% (95%CI: 78%; 91%) w grupie AKA oraz 84% (95%CI: 79%; 88%) w grupie ZAN, jednak obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie: HR=0,91 (95%CI: 0,53; 1,56).

#### **Analiza bezpieczeństwa**

Porównania akalabrutynibu z wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem, akalabrutynibu z wenetoklaksem w skojarzeniu z ibrutynibem oraz akalabrutynibu z zanubrutynibem przeprowadzono na podstawie porównań pośrednich (metodą MAIC i/lub Buchera). Wyniki pochodzące z takich porównań należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ich ograniczenia

W badaniu porównującym akalabrutynib ze schematem obinuzumab+chlorambucyl obserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=1,45), w tym zdarzeń >3 stopnia nasilenia (RR=1,52). Liczba zdarzeń niepożądanych ogółem była, w rozumieniu statystycznym, istotnie mniejsza w porównaniu z OBI+CHL (RR = 0,96), jednak ze względu na wysokie wartości w obu ramionach (powyżej 90%) ryzyko należy określić jako porównywalne. Wśród zdarzeń niepożądanych istotnie częściej w ramieniu AKA zgłaszano: zdarzenia kardiologiczne (RR=2,83), migotanie przedsionków (RR=12,27), krwawienia (RR=3,68), nadciśnienie tętnicze (RR=2,52), zakażenia (RR=1,70), wtórne nowotwory złośliwe (RR=3,64).

W porównaniu pośrednim z wenetoklaksem i obinutuzumabem z zastosowaniem metody Buchera określono, że częstość zdarzeń niepożądanych jest podobna w przypadku jakichkolwiek AE i poważnych AE (SAE), oszacowane ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 było niższe dla AKA vs WEN+OBI (RR=0,69). W porównaniu z zastosowaniem metody MAIC wyniki wskazują na zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  (-24 pkt proc.), leukopenii stopnia  $\geq 3$  (-42 pkt proc.) oraz zakażeń stopnia  $\geq 3$  (-8 pkt proc.), częściej raportowano leukopenię stopnia  $\geq 3$  (+9 pkt proc.)

W porównaniu z schematem wenetoklaks+ibrutynib z zastosowaniem metody Buchera obserwowano mniejszą częstość występowania jakichkolwiek AE stopnia 3 lub 4 (RR=0,66) oraz AE prowadzących do przerwania leczenia (RR=0,11).

W porównaniu z zanubrutynibem z zastosowaniem metody MAIC stwierdzono istotne statystycznie różnice w zakresie występowania nadciśnienia tętniczego (OR=0,32) oraz częstości występowania bólu głowy (OR=5,39).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, spośród 1040 pacjentów leczonych produktem Calquence w monoterapii, najczęstszymi ( $\geq 20\%$ ) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi

u pacjentów były zakażenia (66,7%), ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%), bóle mięśniowo-szkieletowe (33,1%), nudności (21,7%), uczucie zmęczenia (21,3%), kaszel (21%) i wysypka (20,3%). Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$ . były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%).

Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 9,3% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należało zapalenie płuc, małopłytkowość i biegunka. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 4,2% pacjentów. Do głównych działań niepożądanych należała reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, posocznica i biegunka.

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dot. bezpieczeństwa leku Calquence.

Na portalu FDA znaleziono raporty zawierające sygnały bezpieczeństwa dot. wystąpienie zapalenia płuc oraz zespołu lizy guza podczas jego stosowania i informacji o przypadkach polekowego uszkodzenia wątroby odnotowanych podczas stosowania akalabrutynibu oraz innych inhibitorów kinazy Brutona. FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań nadzorujących

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Calquence, preparatu zawierającego substancję czynną akalabrutynib, w postaci tabletek, w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w pierwszej linii leczenia, niezależnie od statusu del 17p/TP53 oraz IgHV.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA), w której jako komparatory przyjęto technologie stosowane z programie lekowym B.79 w populacji docelowej, tj. wenetoklaks z obinutuzumabem lub ibrutynibem, a także zanubrutynib.

W ocenie analityków Agencji dobór komparatorów jest niewłaściwy, tj. pominięto dotychczas stosowaną immunochemioterapię (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab lub bendamustyna+rytuksymab) oraz możliwy do zastosowania w analizowanej populacji i dotychczas refundowany w PL B.79 obinutuzumab z chlorambucylem.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił badania randomizowanego, w którym wskazano na wyższą skuteczność produktu względem technologii refundowanych na dzień złożenia wniosku.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ), uznając wyniki jako tożsame z perspektywą wspólną. Nie przedstawiono wyników z perspektywy społecznej.

Zaproponowano następujące instrumenty podziału ryzyka:

[REDACTED]

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy, po skorygowaniu cen przez AOTMiT, inkrementalny koszt z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS wyniósł:

- vs WEN+OBI: [REDACTED];
- vs WEN+IBR: [REDACTED];
- vs ZAN: [REDACTED].

Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z założeniami wnioskodawcy, po skorygowaniu o aktualne ceny produktów leczniczych:

- w horyzoncie rocznym – vs ZAN: [REDACTED]
- w horyzoncie dwuletnim – vs. WEN+OBI: [REDACTED]

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności:

- brak porównania z istotnymi komparatorami;
- zastosowaną techniką analizy (CMA zamiast CUA);
- uwzględnieniem zbyt krótkiego horyzontu czasowego, który nie pozwala na określenie istotnych różnic między schematami terapeutycznymi;
- brak różnicowania bezpieczeństwa terapii w generowanym efekcie zdrowotnym.

Wyniki walidacji konwergencji z innymi analizami ekonomicznymi dla ocenianego problemu zdrowotnego oraz technologii pozwalają na wyciągnięcie zbieżnych wniosków dotyczących efektywności kosztowej terapii jak zaprezentowane w oszacowaniach Agencji.

Reanaliza Agencji z wariantami preferowanymi, w szczególności uwzględnieniem dwuletniego horyzontu analizy, cen rzeczywistych oraz dodatkowych komparatorów:

- koszt inkrementalny:

- vs WEN+OBI: [REDACTED]
- vs WEN+IBR [REDACTED]
- vs ZAN [REDACTED]
- vs FCR: [REDACTED]
- vs BR: [REDACTED]
- vs OBI+CHL: [REDACTED]
- Oszacowanie progowej cen zbytu netto (CZN) zgodnie z ww. założeniem z uwzględnieniem zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oraz uwzględnieniem RSS dla AKA:
  - względem komparatora uwzględnionego w analizie podstawowej wnioskodawcy – [REDACTED]
  - względem wszystkich komparatorów - [REDACTED]

Zestawienie dla komparatorów pierwotnie niewłączonych do AE wnioskodawcy nie ma charakteru analizy minimalizacji kosztów (CMA), tj. nie przeprowadzono pełnego przeglądu pozwalającego na określenie braku różnic między AKA a alternatywnymi schematami terapeutycznymi. Ocena ma wyłącznie charakter pomocniczy celem przedstawienia kosztów technologii nieuwzględnionych w analizie wnioskodawcy. W ocenie analityków Agencji zestawienie dostarcza jednak informacji, które uzasadniają uwzględnienie ich we wnioskowaniu dot. efektywności kosztowej akalabrutynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w szczególności chorych ze zmutowanym IgHV, u których wskazuje się na lepszą odpowiedź immunochemioterapii w porównaniu z pacjentami bez statusu zmutowanego IgHV (Munir 2024),

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W wariantcie uwzględniającym RSS, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, prognozowane całkowite wydatki płatnika [REDACTED] w kolejnych latach analizy o [REDACTED] **w 1. roku** oraz o [REDACTED] **zł w 2. roku** analizy względem scenariusza istniejącego.

W wariantcie nieuwzględniającym RSS, w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego w rozszerzonych wskazaniach refundacyjnych, prognozowane całkowite wydatki płatnika wzrosną w kolejnych latach analizy o **1,4 mln zł w 1. roku** oraz o **10,9 mln zł w 2. roku** analizy względem scenariusza istniejącego.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (PBAC 2023, NICE 2021, SMC 2021, CADTH 2021, HAS 2021, HAS 2023) i 4 rekomendacje negatywne (PBAC 2020, PBAC 2021, HAS 2021, HAS 2023).

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab;</li> <li>• bendamustyna+rytuksymab;</li> <li>• chlorambucyl+rytuksymab.</li> </ul> <p>Jednocześnie należy zwrócić uwagę na wymóg spełnienia wszystkich wymagań minimalnych dla nowo włączonych komparatorów i porównań.</p>	NIE	<p>Jako komparatory wnioskodawca poprawnie wskazał leki obecne w PL B.79, jednak pominął w analizach chemoimmunoterapię (CIT, schematy FCR i BR) stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Ta opcja leczenia była wymieniona przez eksperta w AWA Imbruvica jako jedna z kilku stosowanych. Na tej opinii również wnioskodawca oparł oszacowanie udziałów. Wskazał tam aktualny udział tych 2 schematów na poziomie 36% (18% dla każdego schematu).</p> <p>Również w analizach dla innych leków obecnych w PL B.79 (Venclyxto, Imbruvica) przeprowadzono porównanie z chemoimmunoterapią.</p>
<p>Przegląd systematyczny nie spełnia wymogu w zakresie podania przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podano nieprawidłowy powód wyłączenia publikacji (str. 365) <i>Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. N Engl J Med 2024; 390(4):326-337. DOI:10.1056/NEJMoa2310063</i>, który jest kopią powodu wykluczenia innej publikacji – <i>Moreno 2023 (DOI:10.1182/bloodadvances.2023010236)</i>. Proszę o weryfikację zasadności włączenia do AK publikacji <i>Munir 2024</i>.</p>	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: Badanie FLAIR porównujące terapię ibrutinib + wenetoklaks (WEN+IBR) z ibrutinibem w monoterapii lub ze schematem FCR (fludarabina-cyklofosfamid-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.</p> <p>W opinii Agencji uwzględnienie badania FLAIR pozwoliłoby na przeprowadzenie metaanalizy sieciowej porównującej akalabrutynib ze schematem FCR.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1, ust. 2 pkt 1-6, ust. 11 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> a) Przedstawiona analiza ekonomiczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla interwencji, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obinutuzumab+chlorambucyl;</li> <li>• fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab;</li> <li>• bendamustyna+rytuksymab;</li> <li>• chlorambucyl+rytuksymab</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.</p>	NIE	<p>Analiza ekonomiczna nie została uzupełniona o wskazane punkty.</p> <p>Uwzględnienie różnic w koszcie zdarzeń niepożądanych z pominięciem efektu zdrowotnego nie jest założeniem konserwatywnym (część „aspektów” przemawia na korzyść, natomiast część nie).</p> <p>Analiza użyteczności kosztów <u>zawsze jest techniką zasadną</u> – analiza minimalizacji kosztów jest wyłącznie <u>dopuszczalnym</u> uproszczeniem, w przypadku wykazania braku różnic (§5 ust. 3 ustawy o refundacji). W analizach nie wykazano braku różnic (<i>non-inferiority</i>), wskazane różnice nie były statystyczne w kontekście hipotezy <i>superiority</i> co nie uprawnia do stwierdzenia braku różnic. Dodatkowo należy wskazać, iż wyniki porównań pośrednich charakteryzują się dużym zakresem przedziałów ufności (lub wiarygodności), w ramach których również należy przeprowadzać analizę wrażliwości, której w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono (przyjęto wyłącznie arbitralne scenariusze, bez testowania rozrzutu parametrów).</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		Horyzont analizy ma w niniejszym problemie decyzyjnym, ze względu na ograniczony czas stosowania części komparatorów i nieograniczony bardzo istotny wpływ na wyniki oszacowań.
<p>Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia (§5 ust. 8 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.).</p>	NIE	Nie przeprowadzono przeglądu HSU. W odpowiedzi przedstawiono argument dot. wykazania braku różnic, co jak wyżej wskazano nie miało miejsca.



## 12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Alan 2023</b>	Allan JN, Kittai AS, James D, Ridge H, Miranda M, Yong A, Fam F, Roos J, Shetty V, Davids MS, Skarbnik A. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Acalabrutinib with and without Obinutuzumab Versus Zanubrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Blood</i> . 2023;142(Supplement 1):6563. doi:10.1182/blood-2023-178698
<b>Alrawashdh 2021</b>	Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Erstad B, Abraham I. Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2021; 21(11):e820-e831
<b>Al-Sawaf 2020</b>	Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Tausch E, Schary W, Ritgen M, Wendtner CM, Kreuzer KA, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Hallek M, Fischer K. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21(9):1188-1200
<b>Al-Sawaf 2021</b>	Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, Fink AM, Kutsch N, Wendtner CM, Eichhorst B, Hallek M, Fischer K. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. <i>Am J Hematol</i> 2021; 96(9):1112-1119
<b>Al-Sawaf 2021a</b>	Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, Ching T, Tandon M, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Böttcher S, Kreuzer KA, Chyla B, Miles D, Wendtner CM, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study. <i>J Clin Oncol</i> 2021; 39(36):4049-4060
<b>Al-Sawaf 2023</b>	Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, Kotak A, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Chyla B, Paulson JN, Pallasch CP, Frenzel LP, Peifer M, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. <i>Nat Commun</i> 2023; 14(1):2147
<b>Al-Sawaf 2023a</b>	Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, Tausch E, Schneider C, Ritgen M, Kreuzer KA, Sivcheva L, Niemann C, Schwarzer A, Loscertales Pueyo J, Weinkove R, Strumberg D, Kilfoyle A, Runkel E, Eichhorst B, Stilgenbauer S, Jiang Y, Hallek M, Fischer K. S145: VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 6-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY. <i>Hemasphere</i> . 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
<b>AZ 2024</b>	Astra Zeneca. Acalabrutinib - MAIC of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib vs Zanubrutinib in CLL. Data on file (PowerPoint presentation), January 2024.
<b>Byrd 2021</b>	Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Devereux S, Hillmen P, Pagel JM, Hamdy A, Izumi R, Patel P, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 2021; 137(24):3327-3338
<b>Byrd 2022</b>	Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, Martin P, O'Brien S, Brown JR, Stephens DM, Barrientos JC, Patten PE, Munir T, Patel K, Butturini A, de Borja M, Wang MH, Jain N, Wierda WG. Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia with >6 Years of Follow-up. <i>Blood</i> . 2022;140(Supplement 1):9865-9867. doi:10.1182/blood-2022-159542
<b>Davids 2020</b>	Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, Leblond V. Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Ther</i> 2020; 42(10):1955-1974.e15
<b>Davids 2021</b>	Davids MS, Telford C, Abhyankar S, Waweru C, Ringshausen I. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> 2021; 62(10):2342-2351
<b>Davids 2021a</b>	Davids MS, Emeribe U, Gaitonde P, Cai L. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of acalabrutinib alone or in combination with obinutuzumab versus ibrutinib or venetoclax plus obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> 2021; 138(SUPPL 1):2633
<b>Fischer 2019</b>	Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L, Le Dû K, Fogliatto LM, Niemann CU, Weinkove R, Robinson S, Kipps TJ, Boettcher S, Tausch E, Humerickhouse R, Eichhorst B, Wendtner CM, Langerak AW, Kreuzer KA, Ritgen M, Goede V, Stilgenbauer S, Mobasher M, Hallek M. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. <i>N Engl J Med</i> 2019; 380(23):2225-2236
<b>Gaitonde 2022</b>	Gaitonde P, Liljas B, Shaw B, Miranda P. PB1877: ADJUSTING SURVIVAL DATA FOR TREATMENT CROSSOVER IN THE ELEVATE-TN TRIAL BY USING A HISTORICAL COHORT OF PATIENTS TREATED WITH CHEMOIMMUNOTHERAPY IN FRONT-LINE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. <i>Hemasphere</i> . 2022;6(Suppl):1757-1758. doi:10.1097/01.HS9.0000850360.32912.a6

<b>Jacobs 2024</b>	Jacobs R, Lu X, Emond B, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, Khan W, Wu LH, Qureshi ZP, Levy MY. Time to next treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia initiating first-line ibrutinib or acalabrutinib. <i>Future Oncol</i> 2024; 20(1):39-53
<b>Kater 2022</b>	Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, Levin MD, Benjamini O, Janssens A, Osterborg A, Robak T, Simkovic M, Stevens D, Voloshin S, Vorobyev V, Ysebaert L, Qin R, Steele A, Schuier N, Niemann C. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. <i>NEJM Evidence</i> . 2022;1. doi:10.1056/EVIDoA2200006
<b>Kittai 2023</b>	Kittai A, Allan J, James D, Bridge H, Miranda M, Yong A, Farn 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. <i>Leuk Lymphoma</i> 2023; 64:S82-S83
<b>Lu 2023</b>	Lu X, Emond B, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Lafeuille MH, Khan W, Wu LH, Qureshi ZP, Jacobs R. Real-World Comparison of First-Line Treatment Adherence Between Single-Agent Ibrutinib and Acalabrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>Patient Prefer Adherence</i> 2023; 17:2073-2084
<b>Marchetti 2022</b>	Marchetti M, Rivela P, Bertassello C, Canicatti M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. <i>J Clin Med</i> 2022; 11(7)
<b>Molica 2021</b>	Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2021; 21(4):216-223
<b>Molica 2023</b>	Molica S, Allsup D, Polliack A, Giannarelli D. The net clinical benefit of targeted agents in the upfront treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: Results of network meta-analysis. <i>Eur J Haematol</i> 2023; 110(6):774-777
<b>Moreno 2023</b>	Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas J-A, Benjamini O, Janssens A, Levin M-D, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi Q, Smith E, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Caces DB, Niemann CU, Kater AP. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Cib+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. <i>Blood</i> 2023; 142:634.
<b>Niemann 2023</b>	Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, Levin MD, Robak T, Simkovic M, Voloshin S, Vorobyev V, Yagci M, Ysebaert L, Qi K, Qi Q, Sinet P, Parisi L, Srinivasan S, Schuier N, Baeten K, Howes A, Caces DB, Kater AP. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax versus chlorambucil-obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2023; 24(12):1423-1433. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00452-7
<b>Rizzuto 2023</b>	Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, Mancuso S, Vullo C, Camarda GM, Rotolo C, Roppolo A, Spoto C, Gentile M, Botta C, Siragusa S. Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Int J Mol Sci</i> 2023; 24(12)
<b>Roeker 2023</b>	Roeker LE, DerSarkissian M, Ryan K, Chen Y, Duh MS, Wahlstrom SK, Hakre S, Yu L, Guo H, Mato AR. Real-world comparative effectiveness of acalabrutinib and ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Blood Adv</i> 2023; 7(16):4291-4301
<b>Sharman 2020</b>	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2020; 395(10232):1278-1291
<b>Sharman 2022</b>	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Leukemia</i> 2022; 36(4):1171-1175
<b>Sharman 2022a</b>	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Kamdar MK, Munir T, Fogliatto L, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Ferrant E, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Woyach JA. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. <i>JCO</i> . 2022;40(16_suppl):7539-7539. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539
<b>Sharman 2023</b>	Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, Gaitonde P. Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk Lymphoma</i> 2023; 64(7):1243-1252
<b>Sharman 2023a</b>	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Hughes M, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Follows G, Walker PA, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Byrd JC, Ferrant E, Ferrajoli A, Wierda WG, Munugalavadla V, Wachira CW, Wun CC, Woyach JA. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. <i>Blood</i> . 2023;142(Supplement 1):636. doi:10.1182/blood-2023-174750

<b>Walker 2021</b>	Walker P, Sharman JP, Jurczak W, Munir T, Banerji V, Coutre S, Woyach J, Salles G, Wierda WG, Patel P, Wang MH, Emeribe U, Flood E, Byrd JC, Ghia P. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acalabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). Value in Health. 2021;24:S3-S4. doi:10.1016/j.jval.2021.04.019
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>CADTH 2021</b>	<a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>ESMO 2020</b>	Eichhorst B i in. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Jan;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. [dostęp: 21.08.2024 r.]
<b>HAS 2021</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19009_CALQUENCE_PIC_INS_AvisDef_CT19009.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19009_CALQUENCE_PIC_INS_AvisDef_CT19009.pdf</a> [dostęp: 21.08.2024 r.]
<b>HAS 2023</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20307_CALQUENCE_PIS_INS_AvisDef_CT20307.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20307_CALQUENCE_PIS_INS_AvisDef_CT20307.pdf</a> [dostęp: 21.08.2024 r.]
<b>NCCN 2024</b>	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf</a> [dostęp: 21.08.2024 r.]
<b>NICE 2021</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/resources/acalabrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609388451781">https://www.nice.org.uk/guidance/ta689/resources/acalabrutinib-for-treating-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf-82609388451781</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>PBAC 2020</b>	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/acalabrutinib-psd-july-2020.docx.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/acalabrutinib-psd-july-2020.docx.pdf</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>PBAC 2021</b>	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/acalabrutinib-psd-nov-2021.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/acalabrutinib-psd-nov-2021.pdf</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>PBAC 2023</b>	<a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/acalabrutinib-psd-july-2023.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/acalabrutinib-psd-july-2023.pdf</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>PTHiT, PALG-CLL 2023</b>	Hus I i in. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiologists, and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2023. Acta Haematologica Polonica 2023, Number 6, Volume 54, pages 342–371. DOI: 10.5603/ahp.97472 [dostęp: 21.08.2024 r.]
<b>SMC 2021a</b>	<a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/5875/acalabrutinib-calquence-2346-abbreviated-final-march-2021-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/5875/acalabrutinib-calquence-2346-abbreviated-final-march-2021-for-website.pdf</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>SMC 2021b</b>	<a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/6029/acalabrutinib-calquence-final-may-2021-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/6029/acalabrutinib-calquence-final-may-2021-for-website.pdf</a> [dostęp: 22.08.2024 r.]
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Calquence</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Calquence (02.2024)
<b>Le Bris 2016</b>	Le Bris, Y., Struski, S., Guièze, R., Rouvellat, C., Prade, N., Troussard, X., ... Ysebaert, L. (2016). Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia. Hematological Oncology, 35(4), 664–670. doi:10.1002/hon.2349
<b>mp.pl</b>	Interna – Mały Podręcznik. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.12">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.12</a> . [dostęp: 21.08.2024]
<b>Munir 2024</b>	Munir T, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. The New England Journal of Medicine. 2024;390(4):326-37
<b>AOTMiT 2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytoczne oceny technologii medycznych – wersja 3.0. Warszawa 2016. <a href="https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf">https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf</a> [dostęp: 23.08.2024 r.]
<b>Michallet 2018</b>	Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. 2018;103(4):698-706
<b>Komunikat DGL</b>	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2024 r. <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8653.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8653.html</a> [dostęp: 26.08.2024 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.44)

## 13. Załączniki

### Załącznik 1. Strategie wyszukiwania Agencji

**Tabela 61. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 17.07.2024**

#	Kwerenda	Wynik
#19	Search: #8 or #17 Filters: from 2024/3/1 - 2024/7/17	12
#18	Search: #8 or #17	84
#17	Search: #3 or #4 Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	56
#5	Search: #3 or #4	508
#8	Search: #5 and #7	65
#7	Search: trial[Title] OR study[Title] OR meta-analysis[Title] OR metaanalysis[Title] OR comparison[Title]	2 726 001
#4	Search: "acalabrutinib"[Supplementary Concept]	222
#3	Search: Acalabrutinib[Title/Abstract]	495

**Tabela 62. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase, data wyszukiwania: 17.07.2024**

#	Kwerenda	Wynik
1	acalabrutinib.ab,kf,kw,ti.	1 406
2	exp acalabrutinib/	2 436
3	1 or 2	2 542
4	(trial or study or meta-analysis or metaanalysis or comparison).ti.	2 898 549
5	3 and 4	384
6	limit 3 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	504
7	limit 3 to meta analysis	73
8	5 or 6 or 7	670
9	limit 8 to dd=20240301-20240717	12

**Tabela 63. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 17.07.2024**

#	Kwerenda	Wynik
#1	(acalabrutinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	212
#2	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#3	#1 or #2 with Cochrane Library publication date Between Mar 2024 and Jul 2024	19

Załącznik B.79.

**LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (ICD-10: C91.1)**

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>W ramach programu lekowego chorym na przewlekłą białaczkę limfocytową udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami</u>:</b></p> <p><b>1) w 1. linii leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanym statusem <i>IgHV</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>zanubrutynib w monoterapii</i></li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</i>;</li> </ul> <p><b>2) w 2. lub kolejnych liniach leczenia:</b></p> <p>a) pacjentom z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>,</li> </ul>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p><b>1.1. <i>ibrutynib w monoterapii</i></b></p> <p>Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><b>1.2. <i>akalabrutynib w monoterapii</i></b></p> <p><i>Uwaga: W ramach terapii akalabrutynib w monoterapii stosowanej w 1. linii leczenia pacjentów bez del17p, bez mutTP53 i ze zmutowanym statusem IgHV finansowany jest jedynie akalabrutynib w postaci tabletek powlekanych.</i></p> <p>Zalecana dawka <i>akalabrutynibu</i> wynosi 100 mg podawana dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić około 12 godzin.</p> <p><b>1.3. <i>obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</i></b></p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> zalecana dawka to 1000 mg, w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej, o ile nie były wykonywane wcześniej:</p> <p>a) badanie na obecność antygenu CD20 (szczególnie przy stosowaniu terapii z przeciwciałami anti-CD20),</p> <p>b) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>c) badanie na obecność delecji 17p (del17p) lub mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub statusu mutacji w genach <i>IgHV</i>, zgodnie z kryteriami włączenia do poszczególnych schematów leczenia,</p> <p>d) ocena wydolności nerek i wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie wskaźnika eGFR,</li> <li>– oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</li> <li>– oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>– oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> </ul> <p>e) dodatkowo w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> – oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>wenetoklaks w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>zanubrutynib w monoterapii</i>;</li> </ul> <p>b) pacjentom bez delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</i>,</li> <li>– <i>ibrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>akalabrutynib w monoterapii</i>,</li> <li>– <i>zanubrutynib w monoterapii</i>.</li> </ul>	<p>konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><u>Chlorambucyl w cyklach 1-6.</u>: zalecana dawka wynosi 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p>	<p>f) dodatkowo w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>– oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> </ul> <p>g) ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta,</p> <p>h) ocena masy guza z zastosowaniem badań obrazowych (USG j. brzusznej i RTG klatki piersiowej albo w przypadkach uzasadnionych klinicznie TK lub MRI – wybór rodzaju badań do decyzji lekarza),</p> <p>i) dodatkowo w przypadku leczenia <i>obinutuzumabem</i> w skojarzeniu z <i>chlorambucylem</i> lub <i>zanubrutynibem</i> (jeśli ocena jest konieczna dla spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu) – ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS;</p>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej;</li> <li>4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL));</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>8) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> </ol>	<p><b>1.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <p><u>Wenetoklaks</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> podaje się w 22. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie</p>	<p>2) przesiewowe badanie w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</p> <p>3) przesiewowe badanie w kierunku HCV (anty-HCV, a w razie konieczności HCV RNA);</p> <p>4) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>5) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p><b>2.1. ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii lub zanubrutynib w monoterapii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy terapii, a następnie co najmniej 1 raz na 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ol> </li> <li>2) badania wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> </ol>

<p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</b></p> <p><b>1.2.1. ibrutinib w monoterapii</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</p> <p>2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>) lub niezmutowanego statusu <i>IgHV</i>.</p> <p><b>1.2.2. akalabrutynib w monoterapii</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p><b>1.2.3. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>2) wyniki parametrów:</p> <p>a) CrCl (klirens kreatyniny): &gt; 30ml/min oraz &lt; 70 ml/min lub</p> <p>b) liczba punktów wg skali CIRS &gt; 6;</p> <p>3) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych;</p> <p>4) przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.</p> <p><b>1.2.4. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+;</p> <p>2) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed</p>	<p>kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Dawkę 400 mg przyjmuje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 12. Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS, może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia 1. dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniach 1., 2. (kontynuacja dnia 1.), 8. i 15. pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1. i 2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6.</u>: zalecana dawka to 1000 mg, którą podaje się w dniu 1. każdego cyklu.</p> <p><b>1.5. zanubrutynib w monoterapii</b></p> <p>Zalecana dawka <i>zanubrutynibu</i> wynosi 320 mg na dobę.</p>	<p>3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</p> <p>b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.</p> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>2.2. obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem</b></p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi.</p> <p><b>2.3. wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem</b></p> <p>1) badania wykonywane w trakcie leczenia <i>obinutuzumabem</i> i <i>wenetoklaksem</i> (cykle 1-6) – przed każdym podaniem <i>obinutuzumabu</i>:</p> <p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</p> <p>f) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</p> <p>g) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</p> <p>h) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi (przed rozpoczęciem cykli 3-6),</p>
--	---	---

<p>rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</p> <p><b>1.2.5. zanubrutynib w monoterapii</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej;</p> <p>2) przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem schematu FCR (<i>fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab</i>) zdefiniowane jako:</p> <p>a) wiek 65 lat i powyżej</p> <p>albo</p> <p>b) wiek 18-64 lat i obecność co najmniej jednego z poniższych parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CrCl (klirens kreatyniny) <math>\geq 30</math> ml/min oraz <math>&lt; 70</math> ml/min</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– liczba punktów wg skali CIRS <math>&gt; 6</math></li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat <math>\geq 1</math> ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub <math>\geq 3</math> infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta.</li> </ul> <p><b>1.2.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</b></p> <p>1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.</p> <p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p><b>1.3.1. wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji TP53</b></p> <p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p>	<p>Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę albo podzielić na dwie dawki po 160 mg i przyjmować dwa razy na dobę.</p> <p><b>1.6. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</b></p> <p><b>Ibrutynib (cykle 1-15):</b> Zalecana dawka <i>ibrutynibu</i> wynosi 420 mg podawana 1 raz na dobę.</p> <p><b>Wenetoklaks (cykle 4-15):</b> Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <p><b>Tydzień 1</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 2</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 3</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 4</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 5 i kolejne</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><i>Wenetoklaks</i> podaje się pierwszy raz w 1. dniu czwartego 28-dniowego cyklu w dawce 20 mg, a następnie kontynuuje się fazę dostosowania dawki zgodnie z opisem powyżej aż do osiągnięcia zalecanej dawki leku tj. 400 mg na dobę. Następnie dawkę 400 mg podaje się raz na dobę aż do czasu zakończenia cyklu 15.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie</p>	<p>i) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (przed rozpoczęciem cykli 3-6);</p> <p>2) badania wykonywane w trakcie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> (od 22. dnia cyklu 1., a następnie co 1 tydzień przez 5 tygodni):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> </ul> <p>3) badanie wykonywane w cyklach 7-12, przed rozpoczęciem każdego cyklu – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</p> <p>4) badania wykonywane przed rozpoczęciem cyklu 9 i 12:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>g) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</li> </ul> <p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p><b>2.4. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</b></p> <p>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu (przed rozpoczęciem każdego cyklu):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> </ul> <p>2) badania wykonywane co 3 miesiące (tj. przed rozpoczęciem cyklu 4, 7, 10 i 13):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> </ul>
---	---	--



<p>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p>	<p>szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	<p>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, g) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, h) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p>
<p><b>1.3.2. ibrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i></b></p>	<p><b>1.7. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z rytuksymabem</b></p>	<p>3) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz co tydzień przez okres dostosowania dawki:</p>
<p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p>	<p><u>Wenetoklaks</u>: Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p>	<p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi, e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi, f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi, g) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p>
<p><b>1.3.3. akalabrutynib w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i></b></p>	<p><u>Tydzień 1</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>4) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>ibrutynibu</i> okresowe badania:</p>
<p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu; 2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p>	<p><u>Tydzień 2</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>a) EKG w celu wykrycia migotania przedsionków.</p>
<p><b>1.3.4. <i>wenetoklaks</i> w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i>, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK</b></p>	<p><u>Tydzień 3</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>Dopuszczalne jest częstsze monitorowanie w zależności od wskazań klinicznych.</p>
<p>1) niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK; 2) udokumentowana obecność delecji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p>	<p><u>Tydzień 4</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p><b>2.5. <i>wenetoklaks</i> w skojarzeniu z rytuksymabem lub <i>wenetoklaks</i> w monoterapii</b></p>
<p><b>1.3.5. <i>zanubrutynib</i> w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją <i>TP53</i> oraz dla chorych bez delecji 17p lub mutacji <i>TP53</i></b></p>	<p><u>Tydzień 5 i kolejne</u> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p>	<p>1) badania wykonywane przed pierwszym podaniem <i>wenetoklaksu</i> oraz każdego tygodnia przez okres dostosowania dawki:</p>
<p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p>	<p>a) morfologia krwi obwodowej z rozmazem, b) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi, d) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p>
<p>1) przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu;</p>	<p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin. Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p>	
	<p>Leczenie <i>wenetoklaksem</i> w dawce 400 mg powinno być kontynuowane w trakcie cykli</p>	

<p>2) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie <i>TP53</i> (mut<i>TP53</i>).</p> <p><b>1.4.</b> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 6 cykli;</li> <li>2) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli <i>wenetoklaks</i> podawany jest wraz z <i>obinutuzumabem</i>, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) <i>wenetoklaks</i> podawany jest w monoterapii;</li> <li>3) <i>ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem</i> – maksymalny czas trwania leczenia wynosi 15 cykli po 28 dni, przy czym przez 3 pierwsze cykle <i>ibrutynib</i> podawany jest w monoterapii, natomiast przez kolejne 12 cykli (od 4 do 15 cyklu) <i>ibrutynib</i> podawany jest wraz z <i>wenetoklaksem</i>;</li> <li>4) <i>wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem</i> – leczenie trwa maksymalnie do 24 miesięcy licząc od jednoczesnego podania dawki 400 mg <i>wenetoklaksu</i> i podania <i>rytuksymabu</i> w 1. dniu 1. cyklu, przy czym <i>rytuksymab</i> stosowany jest przez 6 cykli.</li> </ol> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka;</li> </ol>	<p>leczenia <i>rytuksymabem</i> i po ich zakończeniu do 24 miesięcy licząc od podania <i>rytuksymabu</i> w 1. dniu 1. cyklu.</p> <p><b>Rytuksymab:</b> Rozpoczęcie pierwszego cyklu leczenia <i>rytuksymabem</i> następuje po zakończeniu okresu miareczkowania dawki <i>wenetoklaksu</i> (osiągnięcie dawki 400 mg/dobę). Dawka początkowa <i>rytuksymabu</i> w dniu 1. 28-dniowego cyklu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała podawanego dożylnie, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniu 1. każdego 28-dniowego cyklu, przez w sumie 6 cykli.</p> <p><b>1.8. wenetoklaks w monoterapii</b></p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg <i>wenetoklaksu</i> 1 raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg jak pokazano na schemacie poniżej:</p> <p><b>Tydzień 1</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 20 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 2</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 50 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 3</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 100 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 4</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 200 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p><b>Tydzień 5 i kolejne</b> – zalecana dawka <i>wenetoklaksu</i>: doustnie 400 mg na dobę w jednej dawce.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia <i>wenetoklaksem</i> należy dokonać oceny ryzyka zespołu rozpadu guza (TLS).</p> <p>Na podstawie oceny lekarza, u niektórych pacjentów, zwłaszcza tych z wysokim ryzykiem wystąpienia TLS może być konieczne leczenie szpitalne w dniu przyjęcia pierwszej dawki <i>wenetoklaksu</i> w celu intensywnej profilaktyki i monitorowania w ciągu pierwszych 24 godzin.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>e) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) badanie wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 1 miesiąc – morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> <li>3) badania wykonywane po okresie dostosowywania dawki <i>wenetoklaksu</i> co 3 miesiące:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>d) oznaczenie stężenia fosforanów w surowicy krwi,</li> <li>e) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>f) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</li> <li>g) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>h) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytozą (w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;</li> <li>2) badania obrazowe: USG jamy brzusznej lub TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (potrzeba wykonania badań obrazowych i ich rodzaj - do decyzji lekarza w zależności od sytuacji klinicznej);</li> <li>3) biopsja aspiracyjna lub trepanobiopsja szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie.</li> </ol> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p>
---	--	---

<p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) wystąpienie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii lub ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa Johnsona) – w przypadku terapii <i>wenetoklaksem</i> w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20;</p> <p>5) wystąpienie niekontrolowanej autoimmunologicznej anemii hemolitycznej lub immunologicznej trombocytopenii – w przypadku terapii z zastosowaniem <i>wenetoklaksu</i> w monoterapii lub w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 albo <i>ibrutynibem</i>;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>	<p>Po powtórnej ocenie ryzyka należy rozważyć hospitalizację podczas kolejnego zwiększania dawki.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p>	<p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>b) częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>c) częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR-L) – w przypadku leczenia <i>ibrutynibem</i> lub <i>akalabrutynibem</i> lub <i>zanubrutynibem</i>,</li> <li>d) choroba stabilna (SD),</li> <li>e) brak odpowiedzi (NR),</li> <li>f) progresja choroby (PD),</li> <li>g) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>h) przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	---	---