



Rekomendacja nr 95/2024

z dnia 10 września 2024 r.

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

w ramach programu lekowego:

Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową

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

Prezes wskazuje dodatkowe warunki objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji): zmniejszenie kosztów terapii akalabrutynibem do poziomu kosztów terapii skojarzonej wenetoklaksu i obinutuzumabu w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia względem aktualnego wskazania refundacyjnego o populację pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p (del17p) i mutacji w genie TP53 (mutTP53) w I linii leczenia. Aktualnie w programie lekowym B.79 w ww. populacji dostępne są terapie skojarzone tj. wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib + wenetoklaks i obinutuzumab + chlorambucyl oraz zanubrutynib w monoterapii. Ponadto dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową dostępne są leki w ramach katalogu chemioterapii.

W ocenie uwzględniono wyniki badania RCT ELEVATE-TN dotyczące skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania akalabrutynib (AKA) w porównaniu do terapii skojarzonej obinutuzumabu i chlorambucylu (OBI+CHL). Ponadto uwzględniono wyniki porównań pośrednich metodą Buchera dla porównania AKA z terapiami skojarzonymi obinutuzumabu i wenetoklaksu (OBI+WEN) oraz wenetoklaksu i ibrutynibu (WEN+IBR). Przedstawiono także wyniki analiz MAIC dla porównań: AKA z OBI+WEN oraz AKA z zanubrutynibem.

Zgodnie z wynikami ELEVATE-TN dla mediany okresu obserwacji 46,9 miesięcy w subpopulacji bez delecji 17p / bez mutacji TP53 odnotowano IS zmniejszenie ryzyka progresji choroby (PFS) podczas leczenia AKA w porównaniu do OBI+CHL. Mediana PFS w grupie AKA nie została osiągnięta, a dla mediany okresu obserwacji 74,5 miesiąca w grupie OBI+CHL wyniosła 27,8

miesiąca. Natomiast mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup w całym analizowanym okresie obserwacji.

Porównania pośrednie przeprowadzone metodą Buchera wykazały porównywalną skuteczność kliniczną AKA w monoterapii w odniesieniu do zanubrutynibu w monoterapii oraz terapii skojarzonych wenetoklaksu z obinutuzumabem i ibrutynibu z wenetoklaksem.

Wnioskowanie na podstawie analizy klinicznej obarczone jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą technologię względem większości komparatorów (tj. OBI+WEN, WEN+IBR, ZAN). Przedstawione wyniki porównań pośrednich cechują się niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Ponadto przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania z immunochemioterapią, stanowiącą jedną z opcji leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Rekomendacje refundacyjne są niejednoznaczne. W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych wskazano na korzyści kliniczne akalabrutynibu w porównaniu z terapią skojarzoną chlorambucylu i obinutuzumabu. Natomiast negatywne rekomendacje odnoszą się do niekorzystnych wyników analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania AKA vs CHL+OBI.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie AKA w horyzoncie dwuletnim przy uwzględnieniu RSS jest [] od terapii WEN+OBI oraz [] od terapii ZAN i WEN+IBR. Przedstawiona analiza ekonomiczna obarczona jest wieloma ograniczeniami, takimi jak: przyjęta technika analityczna (CMA zamiast CUA dla porównania AKA vs OBI+CHL) czy brak porównań z istotnymi komparatorami (OBI+CHL, FCR, BR).

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że przy uwzględnieniu RSS, wydatki płatnika mogą zmniejszyć się o [] w pierwszym roku i [] drugim roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą przede wszystkim z przyjętych w modelowaniu założeń w zakresie udziałów poszczególnych leków w programie B.79.

Przedmiot wniosku

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

- Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116, proponowana cena zbytu netto: 23 000 zł;

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

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

Stopień zaawansowania CLL jest nadal istotnym czynnikiem prognostycznym, ale wraz z wprowadzeniem coraz skuteczniejszych terapii jego rola maleje. Żaden z systemów klasyfikacji nie pozwala zidentyfikować pacjentów z niekorzystnym rokowaniem we wczesnym stadium białaczki.

Wśród parametrów o istotnym znaczeniu prognostycznym wymienia się obecność mutacji del17p/TP53 oraz IGHV. Obecność mutacji del17p/TP53 świadczy o niekorzystnym rokowaniu i oporności na standardową immunochemioterapię. Brak mutacji IGHV również świadczy o gorszym rokowaniu.

Wg danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 leczonych w ramach programu lekowego B.79 w I półroczu 2022 r. wynosiła 338.

Alternatywna technologia medyczna

W programie lekowym B.79. we wnioskowanym wskazaniu aktualnie dostępne są:

- obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem;
- wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem;
- zanubrutynib w monoterapii;
- ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Ponadto w katalogu C. Leki stosowane w chemioterapii we wskazaniu C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa dostępne są: bleomycyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladribina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, bendamustyna.

Wnioskodawca jako komparatory wskazał zanubrutynib oraz terapie skojarzone wenetoklaks + obinutuzumab, ibrutynib + wenetoklaks i obinutuzumab + chlorambucyl. Podejście do wyboru uznaje się za niewystarczające. Nie uwzględniano immunochemioterapii, tj. FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna, rytuksymab), która wskazywana jest przez wytyczne kliniczne jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu CLL i aktualnie finansowana.

Opis wnioskowanego świadczenia

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton tyrosine kinase*, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygeny limfocyty B (ang. *B-cell antigen receptor*, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji.

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

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu włączono jedno badanie randomizowane ELEVATE-TN (Sharman 2020, Gaitonde 2022) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania akalabrutynibu (AKA) w porównaniu do terapii skojarzonej obinutuzumabu i chlorambucylu (OBI+CHL). Do badania włączono 179 pacjentów do grupy AKA (w tym bez mutacji TP53 i/lub del17p13.1 – 87,2%, zmutowany IgHV – 32,4%) i 177 do grupy OBI+CHL (w tym bez mutacji TP53 i/lub del17p13.1 – 85,9%, zmutowane IgHV – 33,3%).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących AKA z pozostałymi technologiami opcjonalnymi, w związku z powyższym przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Buchera, na podstawie wyników badań:

- dla porównania AKA z terapią skojarzoną obinutuzumabu i wenetoklaksu (OBI+WEN):
 - CLL14 (Ficher 2019) – wieloośrodkowe badanie RCT porównujące WEN+OBI i OBI+CHL. Do badania włączono 216 pacjentów do grupy WEN+OBI (w tym bez mutacji i/lub delecji TP53 – 86%, zmutowanym IgHV – 38%) i 216 pacjentów do grupy OBI+CHL (w tym bez mutacji i/lub delecji TP53 – 86,3%, zmutowanym IgHV – 39,9%). W głównej analizie mediana okresu obserwacji wynosiła 28,1 miesiąca;
- dla porównania AKA z terapią skojarzoną wenetoklaksu i ibrutynibu (WEN+IBR):
 - GLOW (Kater 2022, Niemann 2023) - wieloośrodkowe badanie RCT porównujące IBR+WEN i OBI+CHL. Do badania włączono 106 pacjentów do grupy WEN+IBR (w tym bez mutacji TP53 – 93,4%, zmutowane IgHV – 25,5%) oraz 105 pacjentów do grupy OBI+CHL (w tym bez mutacji TP53 – 98,1%, zmutowane IgHV – 25,7%).

Uwzględniono także:

- dla porównania AKA z OBI+WEN: analizę MAIC Davids 2021;
- dla porównania AKA z zanubrutynibem: analizy MAIC z wykorzystaniem wyników badania SEQUOIA (doniesienia konferencyjne: Kittai 2023 i Alan 2023) oraz materiałów dostarczonych przez firmę AstraZeneca (AZ 2024).

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie AKA vs OBI+CHL (ELEVATE-TN)

W badaniu ELEVATE-TN odnotowano różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść AKA w porównaniu z OBI+CHL dla ocenianych punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - w populacji ogólnej*
 - w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 28,3 miesiąca - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest o 80% niższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CH (HR=0,20 [95%CI: 0,13; 0,30]). Mediana PFS w grupie AKA nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHL wyniosła 22,6 miesiąca;
 - w ocenie badaczy dla mediany okresu obserwacji 74,5 miesiąca¹ - ryzyko progresji choroby lub zgonu jest o 76% niższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CH (HR=0,24 [95%CI: 0,17; 0,32]). Mediana PFS w grupie AKA nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHL wyniosła 27,8 miesiąca;
 - w populacji bez delecji 17p lub/i mutacji TP53*
 - w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 28,3 miesiąca:

¹ Przedstawiono wyłącznie wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji. Odnotowano także IS różnice na korzyść AKA w porównaniu z OBI+CHL dla mediany okresu obserwacji: 28,3 miesiący, 46,9 miesiący oraz 58,2 miesiący.

- HR=0,19 (95%CI: 0,11; 0,31) - brak delecji 17p lub mutacji TP53;
- HR =0,21(95%CI: 0,13; 0,33) - brak delecji 17p i mutacji TP53;
- w ocenie badaczy dla mediany okresu obserwacji 46,9 miesięcy: HR=0,19 (95%CI: 0,13; 0,29);
- przeżycia całkowitego (OS)²:
 - ryzyko zgonu jest o 52% niższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL dla 28-miesięcznego okresu obserwacji (HR=0,48 [95%CI: 0,24; 0,99]);
 - ryzyko zgonu jest o 57% niższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL dla 47-miesięcznego okresu obserwacji (HR=0,43 [95%CI: 0,27; 0,70]).

Nie wykazano IS różnic w populacji ogólnej w zakresie przeżycia całkowitego (Sharman 2020) oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów ze zmutowanym IgHV nie były IS.

Porównanie pośrednie AKA vs WEN+OBI

Analiza MAIC dla porównania AKA vs WEN+OBI przedstawione w publikacji Davids 2021 nie wykazała różnic IS w przeżyciu wolnym od progresji (PFS) i przeżyciu całkowitym (OS).

Porównanie pośrednie metodą Buchera dla AKA vs WEN+OBI wykazało IS różnice na korzyść AKA w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS):

- w populacji ogólnej (w ocenie badacza)
 - dla okresu obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesięcy – HR=0,46 (95%CI: 0,24; 0,87);
 - dla okresu obserwacji o medianie 74,5 vs 76,4 miesięcy – HR=0,60 (95%CI: 0,40; 0,90);
- w populacji bez mutacji i/lub delecji w genie TP53 (w ocenie badacza)
 - dla okresu obserwacji o medianie 74,5 vs 76,4 miesięcy – HR=0,62 (95%CI: 0,40; 0,96).

Porównanie metodą Buchera nie wykazało różnic IS w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS):
 - w populacji ogólnej w ocenie niezależnej komisji dla okresu obserwacji o medianie 28,3 vs 28,1 miesięcy;
 - w populacji z mutacjami IGHV;
 - w populacji bez mutacji i/lub delecji w genie TP53 w ocenie niezależnej komisji;
- przeżycia całkowitego (OS);
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Porównanie pośrednie AKA vs WEN+IBR

Nie wykazano IS różnic w populacji ogólnej, jak i w podgrupach chorych bez mutacji i/lub delecji w genie TP53 oraz z mutacjami IGHV w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS);
- przeżycia całkowitego (OS);
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Porównanie pośrednie AKA vs ZAN

² Wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Gaitonde 2022. Natomiast wyniki badania z publikacji Sharman 2020 dla mediany okresu obserwacji 28,3 i 74,5 miesiąca nie były IS, a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup.

Porównanie pośrednie AKA i ZAN przeprowadzone metodą MAIC nie wykazało IS różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS).

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie AKA vs OBI+CHL (ELEVATE-TN)

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wykazały IS różnice dla porównania AKA vs OBI+CHL:

- na korzyść AKA w zakresie:
 - zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest o 4% niższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL: RR=0,96 (95%CI: 0,93; 1,00);
 - zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia - ryzyko wystąpienia AE o ≥ 3 stopniu nasilenia jest o 29% niższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL: RR=0,71 (95%CI: 0,60; 0,85);
- na niekorzyść AKA w zakresie:
 - poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE) - ryzyko wystąpienia SAE ogółem jest o 45% wyższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL: RR=1,45 (95%CI: 1,02; 2,08);
 - poważnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia - ryzyko wystąpienia SAE o ≥ 3 stopniu nasilenia jest o 52% wyższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL: RR=1,52 (95%CI: 1,0; 2,22);
 - klinicznie istotnych AE ogółem – ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych AE ogółem jest o 70% wyższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL: RR=1,70 (95%CI: 1,41; 2,05);
 - klinicznie istotnych AE stopnia ≥ 3 - ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 jest ponad pięciokrotnie wyższe w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHL: RR=5,66 (95%CI: 1,70; 18,88).

Nie odnotowano różnic IS w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia oraz w zakresie zgonów ogółem.

Porównanie pośrednie AKA vs WEN+OBI

Analiza przeprowadzona metodą Buchera dla porównania AKA vs WEN+OBI wykazała IS mniejsze o 31% ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w grupie AKA w porównaniu z WEN+OBI (RR=0,69 [95%CI: 1,02; 2,08]).

Nie stwierdzono IS różnic w zakresie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AE), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Porównanie MAIC (Davids 2021) dla mediany obserwacji ok. 28 miesięcy wykazało:

- IS różnice:
 - na korzyść AKA w porównaniu z WEN+OBI w zakresie występowania:
 - AE w stopniu nasilenia ≥ 3 – różnica częstości: -23,7% (95%CI: -34,4; -13,0);
 - reakcji związanych z infuzją stopnia ≥ 3 – różnica częstości: -9,0% (-12,8; -5,2);
 - neutropenii stopnia ≥ 3 – różnica częstości: -41,8% (95%CI: -51,1; -32,4);
 - biegunki stopnia ≥ 3 – różnica częstości: -4,2% (95%CI: -6,9; -1,5);
 - trombocytopenii stopnia ≥ 3 – różnica częstości: -11,1% (95%CI: -16,4; -5,7);
 - zakażeń stopnia ≥ 3 – różnica częstości: -8,2% (95%CI: -15,5; -1,0);
 - na niekorzyść AKA w porównaniu z WEN+OBI w zakresie występowania leukopenii stopnia ≥ 3 – różnica częstości: 8,6% (95%CI: 1,8; 15,5);
- brak różnic IS w zakresie częstotliwości występowania SAE, gorączki neutropenicznej stopnia ≥ 3 , niedokrwistości stopnia ≥ 3 oraz zapalenia płuc stopnia ≥ 3 .

Porównanie pośrednie AKA vs WEN+IBR

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona metodą Buchera dla porównania AKA vs WEN+IBR wykazała IS przewagę stosowania AKA względem WEN+IBR w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek AE w stopniu nasilenia 3 lub 4: RR=0,66 (95%CI: 0,51; 0,84);
- AE prowadzących do przerwania leczenia: RR=0,11 (95%CI: 0,02; 0,55).

Wyniki w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) nie były IS.

Porównanie pośrednie AKA vs ZAN

Porównanie MAIC na podstawie badań ELEVATE-TN i SEQUOIA wykazało, że pacjenci leczeni terapią AKA mają:

- o 68% mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego (ogółem) w porównaniu do pacjentów leczonych terapią ZAN (OR=0,32 [95%CI: 0,14; 0,72]);
- ponad pięciokrotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia bólu głowy w porównaniu do pacjentów leczonych terapią ZAN (OR=5,39 [95%CI: 3,21; 9,06]).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

W bazie FDA odnaleziono raporty zawierające alerty bezpieczeństwa dotyczące wystąpienia zapalenia płuc, zespołu lizy guza oraz polekowego uszkodzenia wątroby odnotowanych podczas stosowania akalabrutynibu oraz innych inhibitorów kinazy Brutona.

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii akalabrutynibem. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły: ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (2 836), zaburzeń układu nerwowego (1 136), nieprawidłowych wyników badań (961), zranień, zatruc i powikłań związanych z procedurami (908).

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy brak badań bezpośrednio porównujących akalabrutynib (AKA) z przyjętymi komparatorami, tj. wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI), wenetoklaks + ibrutynib (WEN+IBI) oraz zanubrutynib (ZAN). Ponadto dla porównania akalabrutynibu z zanubrutynibem przedstawiono wyłącznie wyniki analizy MAIC. Przedstawione wyniki porównań pośrednich ograniczone są ryzykiem niezidentyfikowania i nieuwzględnienia wszystkich czynników mających wpływ na wyniki, co może wiązać się z wystąpieniem błędów systematycznych.

Ponadto przedstawiona analiza kliniczna nie zawiera porównania ze wszystkimi refundowanymi technologiami będącymi komparatorami dla ocenianej technologii, w szczególności: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab i chlorambucyl + rytuksymab.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym i 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Porównano stosowanie akalabrutynibu (AKA) ze stosowaniem zanubrutynibu w monoterapii (ZAN) oraz ze stosowaniem terapii skojarzonych wenetoklaksu i obinutuzumabu (WEN+OBI) oraz wenetoklaksu i ibrutynibu (WEN+IBR).

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania oraz koszty hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AKA w porównaniu z :

WEN+OBI

- w rocznym horyzoncie jest:
 - droższe o 111 840 zł bez uwzględnienia RSS;



- w dwuletnim horyzoncie jest:
 - droższe o 429 560 zł bez uwzględnienia RSS;



ZAN

- w rocznym horyzoncie jest:
 - droższe o 200 713 zł bez uwzględnienia RSS;



- w dwuletnim horyzoncie jest:
 - droższe o 391 915 zł bez uwzględnienia RSS;



WEN+IBR

- w rocznym horyzoncie jest:
 - droższe o 85 375 zł bez uwzględnienia RSS;
- w dwuletnim horyzoncie jest:
 - droższe o 351 416 zł bez uwzględnienia RSS;

Według zaktualizowanych cen komparatorów progowa cena zbytu netto względem ZAN w horyzoncie rocznym wynosi [redacted] oraz względem WEN+OBI w horyzoncie dwuletnim [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości dla wariantu z RSS nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy. Niemniej, największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących wydłużenia horyzontu analizy (dla porównań AKA vs WEN+OBI i WEN+IBR – wzrost kosztów odpowiednio o 131% i 53% oraz dla porównania AKA vs ZAN - wzrost oszczędności o 96%) oraz w przypadku zastosowania alternatywnych założeń dotyczących czasu do zakończenia leczenia (wydłużenie terapii dla komparatorów niezgodny z zapisami PL).

Obliczenia Agencji

Uwzględniając informacje o zawartych RSS dla komparatorów stosowanie AKA w dwuletnim horyzoncie czasowym jest:

[redacted]

Ze względu na brak przedstawienia przez wnioskodawcę oszacowań efektywności kosztowej wnioskowanej technologii z immunochemioterapią (FCR, BR) i schematem OBI+CHL, Agencja przeprowadziła własne obliczenia.

Przeprowadzone zestawienie kosztów z uwzględnienie RSS wykazało, że stosowanie AKA jest:

- [redacted] odpowiednio w horyzoncie rocznym i 2-letnim;
- [redacted] odpowiednio w horyzoncie rocznym i 2-letnim;
- [redacted] odpowiednio w horyzoncie rocznym i 2-letnim.

Progowa CZN dla AKA w 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi:

[redacted]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej.

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.

Ponadto mimo wykazanych różnic na korzyść AKA wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie analizy minimalizacji kosztów. Natomiast preferowaną metodą analizy ekonomicznej jest analiza użyteczności kosztów.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.);

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

Uwzględniając rzeczywiste ceny komparatorów oszacowana progowa cena zbytu netto (CZN) AKA względem WEN+OBI wynosi [REDAKOWANE]

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53.

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują:

bez uwzględnienia RSS

- na wzrost wydatków o:
 - ok. 1,4 mln zł w I roku refundacji;
 - ok. 10,8 mln zł w II roku refundacji;

z uwzględnieniem RSS



Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca udziałów rynkowych. Założenia dotyczące zmian w rynku w przypadku objęcia refundacją ocenianego leku w analizowanym wskazaniu oparto na opinii tylko jednego eksperta klinicznego, stąd oszacowania te należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze ograniczenia wynikające z przeprowadzonych analiz proponowany instrument dzielenia ryzyka należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych dotyczących leczenia I linii przewlekłej białaczki limfocytowej: NCCN 2024, PTHiT PALG CLL 2023 oraz ESMO 2024.

Odnalezione wytyczne uwzględniają różne kryteria doboru terapii, m.in: obecność delecji 17p/ mutacji genu TP53, obecność mutacji IGHV, wiek (poniżej lub powyżej 65. roku życia), stan ogólny/sprawność (fit lub unfit), obecność chorób współistniejących.

Wśród zalecanych terapii u chorych z CLL bez potwierdzonej delecji 17p lub mutacji w TP53 w I linii leczenia wymienia się:

- akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem;
- wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem;
- zanubrutynib w monoterapii;
- ibrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z obinutuzumabem lub rytuksymabem;
- chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem.

W polskich wytycznych immunochemioterapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) została wskazana jako opcja leczenia wyłącznie w populacji pacjentów z CLL bez mutacji del17p/TP53 i zmutowanym statusem IGVH oraz bez chorób współistniejących. Dodatkowo w ww. populacji jako opcje wskazują się także terapię BR (bendamustyna, rytuksymab), niemniej wyłącznie u pacjentów powyżej 65 r.ż. lub historycznymi infekcjami.

Wytyczne ESMO 2024 wskazują immunochemioterapię jako leczenie alternatywne u pacjentów z korzystnym profilem genetycznym (zdefiniowanym jako zmutowany status IGHV i brak aberracji TP53), pacjentów z kariotypem innym niż złożony i jeśli terapie celowane nie są refundowane.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji (PBAC 2023, NICE 2021, SMC 2021, CADTH 2021, HAS 2021, HAS 2023) oraz 4 negatywne rekomendacje (PBAC 2020, PBAC 2021, HAS 2021, HAS 2023).

W pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych wskazano na korzyści kliniczne akalabrutynibu w porównaniu z terapią skojarzoną chlorambucylu i obinutuzumabu.

Negatywne rekomendacje odnoszą się do niekorzystnych wyników analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania AKA vs CHL+OBI.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Calquence jest finansowany w 19 krajach UE/EFTA na 30 wskazanych. Instrumenty podziału ryzyka są stosowane.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.06.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1093.2024.17.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), tabletki powlekane, 100 mg, 60 tabl., GTIN 05000456071116 we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2024 z dnia 9 września 2024 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2024 z dnia 9 września 2024 roku w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)”;
2. Raport nr: OT.423.1.37.2023; „Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10 C91.1)«”. Data ukończenia opracowania: 17.10.2023 r.