



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

we wskazaniu:

Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
(ICD-10: C91.1)

Analiza weryfikacyjna

OTOW.423.2.2.2025

Data ukończenia: 16 stycznia 2026

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 2022r., 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

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 (brak).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (brak) 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: brak.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AbbVie 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., Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o.) 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AbbVie sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o., Roche Polska sp. z o.o.).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ADRs | działania niepożądane (adverse drug reactions) |
| AE | analiza ekonomiczna |
| AEs | zdarzenia niepożądane (adverse events) |
| AkaWenObi | akalabrutynib + wenetoklaks + obinutuzumab |
| AKL | analiza kliniczna |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB | analiza wpływu na budżet |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BC | Wariant podstawowy (ang. base case) |
| CDA-AMC | Canadian Drug Agency |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (confidence interval) |
| CEA | analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis) |
| CER | współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio) |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis) |
| CUA | analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis) |
| CUR | współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio) |
| CZN | cena zbytu netto |
| DDD | określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration) |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HR | iloraz hazardów (hazard ratio) |
| HTA | ocena technologii medycznych (health technology assessment) |
| IbrR | Ibrutynib + Rytuksymab |
| IbrWen | Ibrutynib + Wenetoklaks |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750) |
| LY | lata życia (life years) |
| MD | różnica średnich (mean difference) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat) |
| ObiChb | Obinutuzumab + Chlorambucyl |
| OR | iloraz szans (odds ratio) |

| | |
|--|---|
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PLC | placebo |
| PO | poziom odpłatności |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years) |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | 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. 2022 poz. 836) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345) |
| RB | korzyść względna (relative benefit) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial) |
| RR | ryzyko względne (relative risk, risk ratio) |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme) |
| SD | odchylenie standardowe (standard deviation) |
| SE | błąd standardowy (standard error) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| Technologia | 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 |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.) |
| WDŚ | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WenObi | Wenetoklaks + Obinutuzumab |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | 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. |

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 5 |
| 1. Informacje o wniosku | 7 |
| 2. Kluczowe informacje i wnioski | 8 |
| 3. Problem decyzyjny | 15 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 15 |
| 3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 16 |
| 3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 18 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 20 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 20 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 20 |
| 4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 21 |
| 4.1.1.2. Ocena badań | 25 |
| 4.1.1.3. Ocena syntezy wyników | 28 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 29 |
| 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności | 29 |
| 4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 32 |
| 5. Ocena analizy ekonomicznej | 43 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 43 |
| 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 43 |
| 5.1.2. Dane wejściowe do modelu | 43 |
| 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 45 |
| 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej | 45 |
| 5.2.2. Wyniki analizy progowej | 46 |
| 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości | 46 |
| 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 47 |
| 5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej | 48 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji | 48 |
| 6. Ocena analizy wpływu na budżet | 50 |
| 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet | 50 |
| 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy | 50 |
| 6.1.2. Dane wejściowe do modelu | 50 |
| 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet | 52 |
| 6.2.1. Wyniki analizy podstawowej | 52 |
| 6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości | 53 |
| 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 54 |
| 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet | 54 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6.3.2. | Obliczenia własne Agencji..... | 54 |
| 7. | Uwagi do zapisu programu lekowego | 55 |
| 8. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 56 |
| 9. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach..... | 57 |
| 10. | Źródła | 58 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.10.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1898.2025.14.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., GTIN: 05000456071116
 - Wnioskowane wskazanie:
B.79. 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
-

Grupa limitowa:

- 1166.1, Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

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
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w 1. linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Calquence jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zapropionowany mechanizm dzielenia ryzyka

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Calquence

| Wariant | Opakowanie | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO [PLN] | WDŚ [PLN] |
|---------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Bez RSS | tabl. powł., 100 mg, 60 szt. | | | | | bezpłatny | |
| Z RSS | | | | | | bezpłatny | |

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) to indolentna choroba nowotworowa morfologicznie dojrzałych limfocytów B występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Najczęstsza postać białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej. Mediana wieku zachorowania 72 lata; może występować rodzinnie. U ponad połowy chorych w chwili rozpoznania nie występują objawy kliniczne (stwierdza się tylko limfocytosę w rutynowym badaniu morfologii krwi).

Przebieg naturalny bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5–10 latach). U <30% chorych przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10–20 lat, zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem. Choroba może też przebiegać od początku agresywnie i prowadzić do zgonu w ciągu 2–3 lat. W 2–15% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (transformacja Richtera).

Przebieg choroby można przewidywać na podstawie stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Rai³ lub klasyfikacji Bineta⁴. Inne czynniki rokownicze: m.in. typ nacieczenia szpiku, czas podwojenia liczby limfocytów, markery surowicze (w tym LDH), cytogenetyczne i molekularne.

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. W większości przypadków CLL jest chorobą nieuleczalną. 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.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.12>.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator wnioskodawca wskazał leki dostępne obecnie w programie lekowym B.79, tj. skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu (tzw. komparator główny) oraz pięć innych terapii, również obecnych w programie B. 79, tj.: wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, akalabrutynib w monoterapii, ibrutynib w monoterapii oraz zanubrutynib w monoterapii. Terapie te są wymieniane zarówno przez wytyczne kliniczne jak i wskazywane przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Eksperci kliniczni wskazywali skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu jako te, które najprawdopodobniej zostanie zastąpione przez wnioskowaną interwencję. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał na możliwość częściowego zastąpienia przez wnioskowaną interwencję wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem.

³ <https://www.mp.pl/interna/table/B16.15.12-1>.

⁴ <https://www.mp.pl/interna/table/B16.15.12-2>.

AkaWen / AkaWenObi vs WenObi – porównanie pośrednie metodą Buchera

Przeżycie całkowite

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno gdy w obliczeniach po stronie badania AMPLIFY wykorzystano dane skorygowane o wpływ COVID-19: HR=0,48 (95%CI: 0,15; 1,54) dla porównania AkaWen vs WenObi oraz HR=0,84 (95%CI: 0,29; 2,47) dla porównania AkaWenObi vs WenObi, jak i w przypadku analizy w populacji ITT: HR=0,59 (95%CI: 0,22; 1,56) dla porównania AkaWen vs WenObi oraz HR=1,36 (95%CI: 0,55; 3,36) dla porównania AkaWenObi z WenObi.

Przeżycie wolne od progresji

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami – HR=1,69 (95%CI: 1,00; 2,86) dla porównania AkaWen vs WenObi oraz HR=0,62 (95%CI: 0,34; 1,12) dla porównania AkaWenObi vs WenObi.

Przeprowadzone analizy wrażliwości w większości potwierdzały te obserwacje – jedynie w przypadku, gdy po stronie badania AMPLIFY wykorzystano dane skorygowane o wpływ pandemii COVID-19, a po stronie badania CLL13 wykorzystano dane z dłuższego okresu obserwacji (mediana 50,7 mies., analiza eksploracyjna) obserwowano istotny wynik w porównaniu schematu AkaWenObi vs WenObi: HR=0,55 (95%CI: 0,32; 0,94), przy czym wynik był bliski granicy istotności statystycznej.

Wnioskodawca nie odnalazł innych opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej. Nie przedstawił również wyników w zakresie skuteczności praktycznej ocenianej interwencji.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie Buchera: AkaWen / AkaWenObi vs WenObi

Ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AEs w przynajmniej 3 st. nasilenia pomiędzy ocenianymi interwencjami. W przypadku schematu AkaWen, nie obserwowano również istotnych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich AEs, AEs prowadzących do zakończenia leczenia oraz neutropenii i zakażeń w przynajmniej 3 st. nasilenia – zdarzenia te występowały z podobną częstością w przypadku schematu WenObi. W przypadku terapii trójlekowej odnotowano jednak istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia większości tych zdarzeń (poza neutropenią w ≥ 3 st. nasilenia). Ryzyko wystąpienia ciężkich AEs było zwiększone o około 50% w przypadku schematu AkaWenObi w porównaniu do schematu WenObi, RR=1,49 (95%CI: 1,09; 2,05); NNH=8 (95%CI: 4; 50), natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia było niemal 5-krotnie wyższe w przypadku schematu trójlekowego: RR=4,97 (95%CI: 2,36; 10,47); NNH=6 (95%CI: 4; 10). Obserwowano również zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń w przynajmniej 3 st. nasilenia, RR=3,31 (95%CI: 1,81; 6,06); NNH=6 (95%CI: 4; 10).

AkaWen oraz AkaWenObi vs FCR/BR – badanie RCT AMPLIFY

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zarówno TEAEs ≥ 3 st., SAEs jak i SAEs ≥ 3 st. występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych AkaWen oraz u chorych otrzymujących chemioimmunoterapię (CIT); odpowiednio: RR=0,88 (95%CI: 0,76; 1,02), p=0,0970, RR=0,90 (95%CI: 0,68; 1,20), p=0,4759 oraz RR=0,90 (95%CI: 0,67; 1,22), p=0,5119

Natomiast, w analizie uwzględniającej AkaWenObi vs FCR/BR ryzyko występowania wymienionych zdarzeń było istotnie statystycznie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR=1,14 (95%CI: 1,01; 1,30), p=0,0344, NNH=12 dla TEAEs ≥ 3 st., RR=1,40 (95%CI: 1,09; 1,79), p=0,0076, NNH=10 dla SAEs oraz RR=1,34 (1,02; 1,75), p=0,0334

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka występowania TRAEs; RR=0,95 (95%CI: 0,88; 1,03), p=0,2344 dla porównania AkaWen vs FCR/BR oraz 1,01 (95%CI: 0,94; 1,09), p=0,8046 dla porównania AkaWenObi vs FCR/BR.

Natomiast, ryzyko występowania związanych z leczeniem zdarzeń ≥ 3 st. nasilenia albo zdarzeń uznanych za ciężkie (serious) było istotnie statystycznie niższe w grupie AkaWen niż w grupie kontrolnej; kolejno: RR=0,73 (95%CI: 0,61; 0,87), p=0,0005, NNT=7 oraz RR=0,46 (95%CI: 0,30; 0,71), p=0,0005, NNT=10. Częstość występowania wymienionych zdarzeń w grupach AkaWenObi i FCR/BR nie różniła się istotnie statystycznie; RR=1,00 (95%CI: 0,86; 1,17), p=0,9871 dla TRAEs ≥ 3 st. oraz RR=0,84 (95%CI: 0,59; 1,20), p=0,3409 dla SAEs związanych z leczeniem.

Trwałego zakończenia stosowania dowolnego z badanych leków wymagało 7,9% chorych z grupy AkaWen, 20,1% z grupy AkaWenObi oraz 10,8% osób z grupy kontrolnej (zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWenObi niż w grupie FCR/BR, RR=1,86 [95%CI: 1,22; 2,82], p=0,0039), dawka co najmniej jednego z leków została zredukowana odpowiednio u 14,1%, 20,8% i 11,2% pacjentów (zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWenObi niż w grupie FCR/BR, RR=1,86 [95%CI: 1,23; 2,80], p=0,0032), a czasowe przerwanie leczenia (dla dowolnego z leków) zastosowano u: 49,8%, 64,8% oraz 31,3% pacjentów (zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWen niż w grupie FCR/BR, RR=1,59 [95%CI: 1,29; 1,97], p<0,0001 oraz istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWenObi niż w grupie FCR/BR, RR=2,07 [95%CI: 1,70; 2,53], p<0,0001).

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem akalabrutynibu, TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia AKA odnotowano u 7,6% chorych w grupie AkaWen oraz u 13,7% pacjentów w grupie AkaWenObi, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki AKA wystąpiły odpowiednio u 5,8% i 6,3% osób, a TEAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia AKA u 48,1% i 60,6% pacjentów.

TEAEs prowadzące do przerwania infuzji leku wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie AkaWenObi niż w grupie kontrolnej - RR=0,54 (95%CI: 0,39; 0,73), p<0,0001.

Podczas trwania badania, zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 10 (3,4%) pacjentów w grupie AkaWen, 17 (6,0%) chorych leczonych AkaWenObi oraz u 9 (3,5%) osób w grupie kontrolnej; większość obserwowanych zdarzeń stanowiły zgony związane z COVID-19. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania TEAEs prowadzących do zgonu. W grupach pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem akalabrutynibu żadne zdarzenie prowadzące do zgonu nie zostało uznane za związane z leczeniem, a w grupie kontrolnej odnotowano tylko jeden taki przypadek.

Najczęstsze TEAEs

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem akalabrutynibu, najczęściej obserwowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: neutropenia (30,9% w grupie AkaWen i 40,1% w grupie AkaWenObi), biegunka (odpowiednio: 32,6% i 36,3%) oraz ból głowy (35,1% i 28,2%). W grupie kontrolnej, odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wymienionych zdarzeń wyniosły kolejno: 38,2%, 10,8% oraz 7,7%, stosunkowo często obserwowano u nich występowanie nudności (35,9%) i reakcje związane z wlewem (32,8%). W analizach porównujących AkaWen z FCR/BR odnotowano, że ryzyko neutropenii było porównywalne w obu grupach chorych (RR=0,81 [95%CI: 0,64; 1,02], p=0,0726), a ryzyko występowania biegunki i bólu głowy było istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (kolejno RR=3,02 [95%CI: 2,05; 4,45], p<0,0001, NNH=5 oraz RR=4,54 (95%CI: 2,90; 7,11), p<0,0001, NNH=4). Podobne zależności odnotowano w analizach dla porównania AkaWenObi vs FCR/BR; RR=1,05 (95%CI: 0,85; 1,30), p=0,6480 dla neutropenii, RR=3,35 (95% CI: 2,29; 4,92), p<0,0001, NNH=4 dla biegunki i RR=3,65 (95%CI: 2,30; 5,78), p<0,0001, NNH=5 dla bólu głowy.

Ponadto, w grupie AkaWen istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały: stłuczenia, COVID-19 i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, a także zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból pleców i świąd. Natomiast, ryzyko występowania gorączki, nudności, wymiotów, zaparc, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej było istotnie statystycznie niższe w grupie AkaWen niż w grupie FCR/BR. Terapia stosowana w grupie AkaWen obejmuje wyłącznie leki stosowane doustnie, w związku z czym wśród tych pacjentów nie wystąpiły żadne reakcje związane z wlewem. Z kolei, w grupie kontrolnej odsetek pacjentów ze zdarzeniem był równy 32,8%; RR=0,01 (95%CI: 0,00; 0,08), p=0,0002, NNT=4.

W analizach porównujących AkaWenObi z FCR/BR odnotowano, że w grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały: stłuczenia, COVID-19 i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle mięśni i ból stawów. Natomiast, ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem, nudności, wymiotów, gorączki neutropenicznej i niedokrwistości było istotnie statystycznie niższe w grupie AkaWen niż FCR/BR.

Spośród AEs w ≥ 3 st. nasilenia, najczęściej obserwowano występowanie neutropenii, którą odnotowano u 26,8% chorych w grupie AkaWen, u 35,2% pacjentów w grupie AkaWenObi oraz u 32,4% osób w grupie FCR/BR. Ryzyko jej występowania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

Ogółem, częstość występowania większości ocenianych zdarzeń ≥ 3 st. nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. W analizach porównujących AkaWen vs FCR/BR jedyne istotne statystycznie różnice dotyczyły reakcji związanych z wlewem, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej, występujących istotnie rzadziej w grupie AkaWen niż w grupie kontrolnej; kolejno: RR=0,05 (95%CI: 0,00; 0,80), p=0,0346, NNT=29; RR=0,16 (95%CI: 0,06; 0,46), p=0,0007, NNT=15 oraz RR=0,19 (95%CI: 0,07; 0,48), p=0,0005, NNT=14. Przy porównaniu AkaWenObi vs FCR/BR zaobserwowano, że w grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały jedynie COVID-19 (RR=4,33 [95%CI: 1,49; 12,57], p=0,0070, NNH=20) i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (RR=4,30 [95%CI: 1,94; 9,55], p=0,0003, NNH=12). Natomiast ryzyko występowania gorączki neutropenicznej i niedokrwistości było istotnie niższe niż w grupie FCR/BR; kolejno: RR=0,27 (95%CI: 0,12; 0,61), p=0,0017, NNT=15 oraz RR=0,32 (95%CI: 0,13; 0,80), p=0,0152, NNT=23.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowano u 76,3% chorych w grupie AkaWen, 85,2% pacjentów w grupie AkaWenObi i u 71,4% osób w grupie kontrolnej. Zgodnie z oczekiwaniami, ryzyko występowania dowolnych AESI, zgodnych z profilem działań niepożądanych dla akalabrutynibu było istotnie statystycznie wyższe w grupie AkaWenObi niż w grupie CIT; RR=1,19 (95%CI: 1,09; 1,31), p=0,0001, NNH=8, p<0,0001. Natomiast, przy uwzględnieniu w analizie AkaWen i FCR/BR, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w ryzyku występowania AESI ogółem; RR=1,07 (95%CI: 0,97; 1,18), p=0,1978. Podobne zależności zaobserwowano przy uwzględnieniu w analizie wyłącznie AESI ≥ 3 st.; odsetki pacjentów ze zdarzeniem wyniosły 46,7% dla grupy AkaWen, 66,2% dla grupy AkaWenObi i 54,4% dla grupy kontrolnej; wartości ryzyka względnego obliczono na RR=0,86 (95%CI: 0,73; 1,01), p=0,0711 dla porównania AkaWen vs FCR/BR oraz RR=1,22 (95%CI: 1,06; 1,40), p=0,0058, NNH=9, p=0,0049 dla AkaWenObi vs FCR/BR.

Leczenie AkaWen±Obi było związane z istotnie wyższym ryzykiem występowania zdarzeń sercowych, krwawień (dowolnych) i zakażeń, bez względu na stopień nasilenia, w porównaniu do kontroli. W grupach AkaWen i AkaWenObi istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały ponadto kolejne nowotwory pierwotne, jednak po wykluczeniu z oceny nieczerniakowych raków skóry nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie. Ponadto, wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem istotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej występował zespół rozpadu guza (oba porównania) i neutropenia (porównanie AkaWen vs FCR/BR).

Dla większości analizowanych AESI ≥ 3 st. nasilenia, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości ich występowania. W grupie AkaWenObi istotnie statystycznie częściej niż w grupie CIT występowały jedynie poważne zakażenia, a ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza i neutropenii było istotnie rzadsze w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (w przypadku neutropenii, dotyczy to jedynie porównania AkaWen vs FCR/BR).

Badanie jednoramienne fazy II (NCT03580928: Davids 2021, Davids 2025)

Wczesny etap badania jednoramiennego

Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie wystąpiły u każdego pacjenta. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ani zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.

Spośród hematologicznych AEs, najczęstszym zdarzeniem o nasileniu 3-4 st. była neutropenia raportowana u 43% chorych. Ogółem trombocytopenię i niedokrwistość stwierdzono u 54% pacjentów, a o nasileniu 3-4 st. odpowiednio u 27% i 5% chorych.

Najczęstszymi niehematologicznymi AEs ogółem były zmęczenie (86%) i ból głowy (73%). Najczęstszymi niehematologicznymi AEs 3-4 st. były hiperglikemia (8%) i hipofosfatemia (8%). Dziewięciu (24%) pacjentów miało reakcje związane z wlewem obinutuzumabu, z których jedna miała nasilenie 3. st. i wystąpiła podczas 1. wlewu jednak nie wykluczało późniejszego leczenia obinutuzumabem.

Zakażenia o nasileniu 3 st. stwierdzono tylko u jednego pacjenta (3%) – było to zapalenie płuc, które ustąpiło po doustnym podaniu antybiotyków.

U dziewięciu pacjentów wystąpiły ciężkie (serious) AEs, z których najczęstszym była neutropenia u 8% pacjentów. Siedem (78%) z dziewięciu SAEs uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z jednym z badanych leków.

Rozszerzony etap badania jednoramiennego

AEs ogółem wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99%), w tym u ponad połowy (56%) miały nasilenie ≥ 3 st. Dwudziestu chorych (28%) odnotowało ciężkie (serious) AEs.

Najczęstszymi hematologicznymi AEs były neutropenia (u 72% pacjentów, w tym u 36% o nasileniu ≥ 3 st.) i trombocytopenia (71%, u 28% ≥ 3 st.).

Spośród zdarzeń sercowych, najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze (u 11% chorych, w tym u 10% ≥ 3 st.), a u 6% chorych wystąpiło migotanie przedsionków (w tym u 3% o nasileniu ≥ 3 st.). Zespół rozpadu guza stwierdzono u 3 pacjentów (4%), u wszystkich po początkowym podaniu obinutuzumabu, i skutecznie leczono go środkami wspomagającymi.

Ogółem u 46% chorych wystąpiły zakażenia, w tym u 10% o nasileniu ≥ 3 st. – głównie zapalenie płuc. Jedyne AE skutkujące zgonem stanowiło zakażenie COVID-19 st. 5, które było jednocześnie jedynym AEs skutkującym zakończeniem leczenia.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem (AkaWen) lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem (AkaWenObi) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego.

W ramach wykonanej analizy minimalizacji kosztów (CMA) porównano technologię wnioskowaną ze stosowaniem terapii skojarzonych ibrutynibem i wenetoklaksem (IbrWen) oraz wenetoklaksem i obinutuzumabem (WenObi). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wynikami CMA wnioskodawcy w wariantcie z RSS stosowanie schematu AkaWen w miejsce terapii IbrWen wiąże się [redacted], a w porównaniu z terapią WenObi – [redacted] (w wariantcie bez RSS wzrost kosztów odpowiednio o 203,9 tys. PLN i 135,6 tys. PLN). Stosowanie schematu AkaWenObi w miejsce IbrWen z uwzględnieniem RSS wiąże się [redacted], a w porównaniu z WenObi – [redacted] (bez RSS wzrost kosztów względem obydwu komparatorów odpowiednio o 210,5 tys. PLN i 142,2 tys. PLN).

Oszacowana przez wnioskodawcę progowa cena zbytu netto (CZN) leku Calquence wynosi: dla schematu AkaWen – [redacted] względem terapii IbrWen oraz [redacted] względem terapii WenObi; zaś dla schematu AkaWenObi – [redacted] względem terapii IbrWen oraz [redacted] względem terapii WenObi. Ze względu [redacted] cena progowa jest jednakowa dla wariantów z RSS i bez RSS. Obliczona przez wnioskodawcę na podstawie progowych CZN progowa cena hurtowa brutto (CHB) jest [redacted].

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. chemioimmunoterapią wg schematu fludarabina-cyklofosfamid-rytuksymab lub bendamustyna-rytuksymab) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Głównym ograniczeniem analizy jest wybór techniki minimalizacji kosztów pomimo braku danych pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji. Z tego względu przedstawiona analiza nie umożliwi pełnego wnioskowania o efektywności kosztowej technologii wnioskowanej.

Przeprowadzono obliczenia własne w celu oceny wpływu uwzględnienia w CMA parametrów klinicznych oraz w celu przyjęcia dla komparatorów cen z RSS. Koszt inkrementalny (z RSS) w scenariuszu łącznym wyniósł dla porównania AkaWen vs IbrWen: [redacted]; AkaWen vs WenObi: [redacted]; AkaWenObi vs IbrWen: [redacted]; AkaWenObi vs WenObi: [redacted].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była prognoza wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem (AkaWen) lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem (AkaWenObi) w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub status mutacji IgHV, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego (PL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym oszacowano na 1433 pacjentów w I roku i 1456 pacjentów w II roku analizy, natomiast liczebność realnej populacji docelowej, określonej jako subpopulacja pacjentów [redacted], oszacowano na [redacted] pacjentów

w I roku i [redacted] pacjentów w II roku analizy. Założono, że schemat AkaWen przejmie [redacted] oraz że schemat AkaWenObi przejmie [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy Wnioskodawcy sumaryczne koszty inkrementalne wyniosą:

- w wariantcie z RSS: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji,
- w wariantcie bez RSS: 16,0 mln PLN w I roku i 37,2 mln PLN w II roku refundacji.

Wydatki NFZ na finansowanie leku Calquence we wnioskowanym wskazaniu (tylko koszt leku) wyniosą [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji (odpowiednio z RSS i bez RSS).

Uzyskane opinie ekspertów częściowo są zbieżne z oszacowaniami wnioskodawcy, a częściowo wskazują na możliwość niedoszacowania prognoz liczebności i wyników kosztowych przedstawionych w analizie (nawet 700 pacjentów rocznie leczonych technologią wnioskowaną po objęciu refundacją).

Jako ograniczenie przedstawionej analizy wskazać należy oparcie prognoz w zakresie udziałów schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym na [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak (Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego, Klinika Onkologii Klinicznej, NIO-PIB) zwrócił uwagę w opinii: „[...] W kryteriach kwalifikacji pominięto pacjentów z del17p/ mutacją p53, których nie mieliśmy w badaniu rejestracyjnym. Dowód na wysoką skuteczność AVO w tej grupie chorych pochodzi jedynie z badania II fazy (Davids 2024, <https://doi.org/10.1182/blood-2024-206556>)”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Jedynie na stronie kanadyjskiej agencji CDA-AMC odnaleziono projekt rekomendacji pozytywnej warunkowej z 2025 r., dotyczący skojarzenia akalabrutynibu i wenetoklaksu stosowanego w uprzednio nieleczonej i aktywnej (zgodnie z kryteriami IWCLL 2018) przewlekłej białaczce limfocytowej.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN | Calquence, Acalabrutinibum, tabl. powł., 100 mg, 60 szt., GTIN: 05000456071116 |
| Kod ATC | L01 EL02, Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej |
| Droga podania | Doustnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | 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. |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | <p>1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności 0-2 wg skali ECOG; rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej; obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group IWCLL); brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</p> <p>1.2.7. akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem</p> <ol style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej. <p>1.2.8. akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem</p> <ol style="list-style-type: none"> brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej CD20+; 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. |
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | 02.06.2025 (we wnioskowanym wskazaniu) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | <p>Produkt leczniczy Calquence jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu, do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą, wcześniej nieleczonych inhibitorem BTK. |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Status leku sierocego | TAK we wskazaniu: leczenie chłoniaka limfoplazmocytoowego (EU/3/16/1626, 21.03.2016) |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 mies. po dopuszczeniu do obrotu. |

Źródło: ChPL Calquence, EPAR Calquence, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Hematologiczne i Transfuzjologiczne (PTHiT) – www.pthit.pl;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) – www.esmo.org;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – www.onkologia.zalecenia.med.pl;
- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – Sekcja przewlekłej białaczki limfocytowej (PALG-CLL) – www.palg.pl;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – www.nccn.org;
- Acta Haematologica Polonica - https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/
- British Society for Haematology (BSH) – www.b-s-h.org.uk

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.12.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji przez EMA we wnioskowanym wskazaniu (02.06.2025), to jest do wytycznych opublikowanych od 2025 r. Wytyczne ESMO opublikowano w 2024, tj. przed datą rejestracji wnioskowanej technologii i nie zawierają zaleceń dot. jej stosowania, stąd odstąpiono od ich prezentacji. Również polskie wytyczne PTHiT-PALG-CLL2025 nie sformułowały zaleceń odnośnie do interwencji wnioskowanej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---|
| NCCN 2025 (USA) | <p>CLL bez del(17p) / mutacji TP53 (alfabetycznie)</p> <p>1. linia leczenia</p> <p><u>Preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenetoklaks/Akalabrutynib ± Obinutuzumab (kat. 1) - Wenetoklaks + Obinutuzumab (kat. 1) - Akalabrutynib ± Obinutuzumab (kat. 1) - Zanubrutynib (kat. 1) <p><u>Inne zalecane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenetoklaks/Ibrutynib (kat. 1; leczenie ograniczone w czasie) - Wenetoklaks/Ibrutynib (kat. 1; leczenie w oparciu o MRD) <p><u>Przydatne w określonych okolicznościach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenetoklaks/Zanubrutynib (w oparciu o MRD) - Ibrutynib (kat. 1) - Ibrutynib + anti-CD20 mAb (kat. 2B) - wysokie dawki metylprednizolonu (HDMP) + anti-CD20 mAb (kat. 2B; kat. 3 dla pacjentów <65 lat bez istotnych chorób współistniejących) - jeśli cBTKi i BCL2i są niedostępne lub nie są możliwe do zastosowania: bendamustyna + anti-CD20 mAb, fludarabina/cyklofosfamid + rytuksymab, obinutuzumab + chlorambucyl, obinutuzumab <p>CLL z del(17p) / mutacji TP53 (alfabetycznie)</p> <p>1. linia leczenia</p> <p><u>Preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenetoklaks + Obinutuzumab - Wenetoklaks/Akalabrutynib + Obinutuzumab (w oparciu o MRD) - Wenetoklaks/Zanubrutynib (w oparciu o MRD) - Akalabrutynib ± Obinutuzumab - Zanubrutynib <p><u>Inne zalecane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wenetoklaks/Ibrutynib <p><u>Przydatne w określonych okolicznościach:</u></p> |

| | |
|----------------------------------|--|
| | <p>- Ibrutynib - HDMP + anti-CD20 mAb - jeśli cBTKi i BCL2i są niedostępne lub nie są możliwe do zastosowania: obinutuzumab</p> <p>Wszystkie rekomendacje kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.</p> <p><u>Kategoria dowodów:</u> 1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥ 1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus ($\geq 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus ($\geq 50\%$, ale $< 85\%$ poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa. 3: Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody w NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</p> <p><u>Kategorie preferencji interwencji:</u> Preferowana interwencja: Interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach naukowych oraz, w stosownych przypadkach, przystępności. Inne zalecane interwencje: Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach. Przydatne w określonych okolicznościach: Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określonych w zaleceniu).</p> |
| BSH 2025 (Wielka Brytania) | <p>Chemoimmunoterapia (w tym FCR, BR lub CO) nie jest już rutynowo zalecana w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) niepoddawanej wcześniej leczeniu lub nawracającej/opornej na leczenie (Grade 1A), chyba że terapie BTKi i BCL2i są niedostępne lub przeciwwskazane.</p> <p>Pacjenci bez mutTP53:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie można sformułować jednego ogólnego zalecenia dotyczącego zarejestrowanych schematów leczenia: WenObi, IbrWen, AKA, ZAN (wszystkie te terapie posiadają dowody na poziomie Grade 1B w porównaniu do schematów CIT); • W przypadku wyboru schematu leczenia o stałym czasie trwania, nie można podać konkretnych zaleceń dotyczących schematu WenObi lub IbrWen. Należy jednak dokładnie rozważyć zastosowanie schematu IbrWen u starszych pacjentów z chorobami współistniejącymi w kontekście potencjalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych; pacjenci z mGHV szczególnie dobrze reagują na ObiWen (Grade 1A); • Terapia AkaWen o stałym czasie trwania z obinutuzumabem lub bez niego to dodatkowy schemat leczenia (Grade 1A). Ograniczony czas obserwacji oznacza, że długoterminowa skuteczność, trwałość odpowiedzi i kinetyka MRD pozostają niepewne; • W przypadku wyboru schematu leczenia ciągłego, nie można podać konkretnych zaleceń dotyczących akalabrutynibu lub zanubrutynibu (Grade 2D); • AkaObi jest opcją leczenia pierwszego rzutu dla wszystkich pacjentów bez zaburzeń TP53 i charakteryzuje się wyższą skutecznością, ale zwiększoną toksycznością w porównaniu z monoterapią akalabrutynibem (Grade 1B); • IbrWen z czasem trwania określonym na podstawie seryjnych pomiarów MRD wydaje się wysoce skuteczny z akceptowalnym profilem toksyczności, ale obecnie nie jest zarejestrowany (Grade 1B). <p>Pacjenci z mutTP53:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciągłe schematy leczenia cBTKi mogą być preferowane w porównaniu ze schematami o stałym czasie trwania ze względu na dłuższe odpowiedzi obserwowane w takich warunkach (Grade 2A); • Spośród opcji leczenia ciągłego, cBTKi drugiej generacji (akalabrutynib lub zanubrutynib) są preferowane w porównaniu z ibrutynibem ze względu na ich lepszy profil bezpieczeństwa (Grade 1A); • Ibrutynib nie jest zalecany do rozpoczynania nowego leczenia, ale można go kontynuować u pacjentów, którzy już go otrzymują i dobrze tolerują. Idelalizyb-rytuksymab jest najmniej preferowany ze względu na wyższą toksyczność (Grade 2A); • Monoterapia wenetoklaksem pozostaje opcją dla pacjentów, u których BTKi lub idelalizyb-rytuksymab są przeciwwskazane (Grade 2B); • Terapia AkaObi opcją pierwszego rzutu u pacjentów z zaburzeniem TP53 (Grade 1B). Jednak analiza podgrup w badaniu ELEVATE-TN nie wykazała przewagi w zakresie PFS nad monoterapią akalabrutynibem w tej populacji, a leczenie skojarzone wiąże się z większym obciążeniem toksycznością. <p><u>Jakość dowodów i kryteria oceny jakości dowodów:</u> (A) Wysoka: dalsze badania bardzo mało prawdopodobne, aby zmieniły naszą pewność co do oszacowania efektu. (B) Umiarkowana: dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i mogą je zmienić. (C) Niska: dalsze badania bardzo prawdopodobne, aby miały istotny wpływ na naszą pewność co do oszacowania efektu i mogą je zmienić. (D) Bardzo niska: każde oszacowanie efektu jest bardzo niepewne.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> |

| | |
|--|---|
| | <p><i>Silna (stopień 1): Silne rekomendacje są formułowane, jeśli klinicyści są pewni, że korzyści przeważają nad ryzykiem i obciążeniami lub nie. Rekomendacje stopnia 1 można stosować jednolicie do większości pacjentów, a słowa takie jak „zalecać”, „oferować” i „powinien” są odpowiednie.</i></p> <p><i>Słaba (stopień 2): Słabe rekomendacje są formułowane, jeśli klinicyści uważają, że korzyści, ryzyko i obciążenia są w subtelnej równowadze lub istnieje znaczna niepewność co do skali korzyści i ryzyka. Ponadto klinicyści są coraz bardziej świadomi znaczenia wartości i preferencji pacjenta w procesie podejmowania decyzji klinicznych. Gdy w zakresie wartości pacjenta w pełni poinformowani pacjenci mogą dokonywać różnych wyborów, zespoły ds. wytycznych powinny przedstawiać słabe rekomendacje. Rekomendacje stopnia 2 wymagają rozważnego stosowania do poszczególnych pacjentów, a słowa takie jak „sugerować” i „rozważyć” są odpowiednie.</i></p> <p><i>Klasyfikacja rekomendacji wg systemu GRADE (www.gradeworkinggroup.org)</i></p> |
|--|---|

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Spójność w analizach | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena Agencji |
|--------------------------------------|--|---|--|
| ibrutinib + wenetoklaks (IbrWen) | TAK. Ostatecznie w AK, AE i BIA zamieszczono porównania z komparatorem głównym (IbrWen) oraz jednym komparatorem dodatkowym (WenObi). | „Podobnie jak wnioskowana interwencja stanowi schemat terapii, gdzie leczenie jest ograniczone w czasie i w skład którego wchodzi skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, a który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji oraz jest schematem wskazywanym jako preferowana opcja leczenia w odnalezionych wytycznych klinicznych” | Prawidłowo dobrany. Skojarzenie wskazywane jako komparator przez ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz zalecane w wytycznych NCCN 2025, PTHiT-PALG-CLL 2025 i BSH 2025. Wnioskodawca wskazał to skojarzenie jako tzw. „komparator główny” |
| wenetoklaks + obinutuzumab (WenObi) | | „komparator dodatkowy finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji oraz schemat wskazywany jako opcja leczenia w odnalezionych wytycznych klinicznych, oraz podobnie jak oceniana interwencja AkaWenObi obejmuje skojarzenie inhibitora białka antyapoptotycznego Bcl-2 z przeciwciałem anti-CD20” | Prawidłowo dobrane, choć ich przejmowanie przez interwencję wnioskowaną będzie prawdopodobnie mniejsze niż IbrWen. Jeden z ekspertów wskazał WenObi jako schemat, który będzie częściowo przejmowany przez interwencję wnioskowaną. Wnioskodawca wskazał te skojarzenia jako tzw. „komparatory dodatkowe” |
| obinutuzumab + chlorambucyl (ObiChb) | | „komparator dodatkowy, w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów unfit spełniających następujące kryteria: a) CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz <70 ml/min lub b) liczbą punktów wg skali CIRS >6 i z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje, gdyż stanowi odmienne postępowanie – skojarzenie przeciwciała anti-CD20 z chemioterapią” | |
| akalabrutynib w monoterapii (AKA) | | „komparator dodatkowy, który jest finansowany w całej wnioskowanej dla ocenianej interwencji populacji – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje, gdyż stanowi odmienne postępowanie – BTKi w monoterapii stosowany w sposób ciągły” | |
| ibrutinib w monoterapii (IBR) | | „komparator dodatkowy w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów z del(17p) / mutTP53 lub niezmutowanym statusem IgHV – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje, gdyż stanowi odmienne postępowanie – BTKi w monoterapii stosowany w sposób ciągły” | |
| zanubrutynib w monoterapii (ZAN) | | „komparator dodatkowy w zakresie populacji objętej refundacją tj. pacjentów unfit, u których stwierdza się 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 ≥30 ml/min oraz <70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS >6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥1 ciężkiej infekcji (wymagającej | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | <i>hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥ 3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta – w rzeczywistej praktyce klinicznej przypuszczalnie nie będzie zastępowana przez oceniane interwencje gdyż stanowi odmienne postępowanie – BTKi w monoterapii stosowany w sposób ciągły”</i> | |
|--|--|--|--|

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (tj. we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym) w ramach programu lekowego.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|---|---|---|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek powyżej 18 r.ż. ▪ stan sprawności wg WHO/ECOG 0 – 2 ▪ rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) ▪ obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group IWCLL); ▪ brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej | <ul style="list-style-type: none"> ▪ dzieci i młodzież ▪ inne nowotwory limfoproliferacyjne ▪ obecność przeciwwskazań do stosowania zgodnie z aktualną ChPL | Brak uwag – zgodna z zapisami programu lekowego |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> ▪ akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem (AkaWen) ▪ akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem z obinutuzumabem lub bez obinutuzumabu (AkaWen±Obi) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ inne interwencje ▪ dawkowanie niezgodne z ChPL ▪ brak określenia liczby cykli leczenia (fixed duration) – w przypadku badań wczesnej fazy dopuszczano modyfikacje schematów leczenia ▪ akalabrutynib (AKA) w monoterapii | Brak uwag – zgodnie z zapisami programu lekowego |
| Komparatory | <p><u>Główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ibrutynib + wenetoklaks (IbrWen) <p><u>Dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wenetoklaks + obinutuzumab (WenObi) ▪ obinutuzumab + chlorambucyl (ObiChb)¹ ▪ akalabrutynib (AKA) ▪ ibrutynib (IBR)² ▪ zanubrutynib (ZAN)³ ▪ w każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji | <ul style="list-style-type: none"> ▪ dawkowanie niezgodne z ChPL ▪ brak określenia liczby cykli leczenia (fixed duration) – w przypadku IbrWen, WenObi, ObiChb ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszych podgrupach populacyjnych poszukując następnie wyników w populacjach objętych refundacją ▪ inne komparatory z wyjątkiem badań, gdzie oceniano schemat chemioterapii i immunochemioterapii FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FC (fludarabina, cyklofosfamid), BR (bendamustyna, rytuksymab), ChbR (chlorambucyl + rytuksymab) oraz Chb (chlorambucyl), których włączenie zaplanowano celem oceny możliwości stworzenia sieci porównania pośredniego | Brak uwag – prawidłowo dobrane. |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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; ▪ bezpieczeństwo | <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki ▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) | Brak uwag – uwzględniono punkty końcowe istotne klinicznie. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|---|---|---|--------------------|
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> ▪ AkaWen±Obi – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych oraz korygowane porównania pośrednie opublikowane w formie pełnotekstowej ▪ porównanie pośrednie/metaanaliza sieciowa – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające stworzenie sieci porównania, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań pełnotekstowych dla poszukiwanych punktów końcowych | <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i opisy przypadków, analizy ekonomiczne ▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej | Brak uwag. |
| <p>¹ dodatkowe kryteria refundacyjne: CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz <70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS >6 i z przeciwwskazaniami (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny</p> <p>² dodatkowe kryteria refundacyjne: pacjenci z del17p) / mutTP53 lub niezmutowanym statusem IgHV</p> <p>³ 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) ≥30 ml/min oraz <70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6 lub wystąpienie w ciągu ostatnich 2 lat ≥1 ciężkiej infekcji (wymagającej hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii) lub ≥3 infekcji (wymagających doustnej antybiotykoterapii) potwierdzonych w dokumentacji medycznej pacjenta</p> | | | |

Kryteria selekcji dla badań wtórnych zamieszczono w rozdziale 2.1.6. AKL wnioskodawcy.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono nw. dowody naukowe:

- Badania dla interwencji wnioskowanej:
 - AMPLIFY [NCT03836261] – badanie RCT porównujące AkaWen vs AkaWenObi vs FCR/BR (Brown 2025, Brown 2024, Ghia 2025, Brown 2025a, EPAR Calquence 2025),
 - Davids 2021 [NCT03580928] – badanie jednoramienne II fazy oceniające AkaWenObi (Davids 2021, Davids 2025)
- Badania RCT uwzględnione w ocenie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego:
 - ALLIANCE (A041202) [NCT01886872] – porównanie BR vs lbr vs lbrR (Woyach 2018, Woyach 2024);
 - CLL10 [NCT00769522] – porównanie BR vs FCR (Eichhorst 2016, Kutsch 2020);
 - CLL11 [NCT01010061] – porównanie ObiChb vs Chb vs ChbR (Goede 2014, Goede 2025);
 - CLL13 (GAIA) [NCT02950051] – porównanie WenObi vs lbrWenObi vs WenR vs FCR/BR (Eichhorst 2023, Fürstenau 2024);
 - CLL14 [NCT02242942] – porównanie WenObi vs ObiChb (Al-Sawaf 2021, Al-Sawaf 2024, Al-Sawaf 2023, Al-Sawaf 2021a, Al-Sawaf 2020, Fischer 2019);
 - CAPTIVATE [NCT02910583] – badanie z zastosowaniem schematu lbrWen (Wierda 2021, Tam 2022)
 - E1912 [NCT02048813] – porównanie lbrR vs FCR (Shanafelt 2019, Shanafelt 2022);
 - ELEVATE-TN [NCT02475681] – porównanie AKA vs ObiChb vs AkaObi (Sharman 2020, Sharman 2022, Sharman 2025);
 - FLAIR – porównanie lbr vs FCR vs lbrWen (Collett 2017, Hillmen 2023, Munir 2024, Munir 2025);
 - GLOW [NCT03462719] – porównanie lbrWen vs ObiChb (Kater 2022, Munir 2023, Niemann 2023);
 - MaBLE [NCT01056510] – porównanie BR vs ChbR (Michallet 2018);
 - RESONATE-2 [NCT01722487] – porównanie lbr vs CHB (Barr 2022, Barr 2018, Burger 2020, Burger 2015, Coutre 2018, Woyach 2023, Burger 2025);

- SEQUOIA [NCT03336333] – porównanie ZAN vs BR (Tam 2022, Ghia 2023, Shadman 2025).

(analiza dostarczona przez Zleceniodawcę).

Analizy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji wnioskowanej i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.11.2025 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych badań.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Metodyka | Porównywane interwencje | Kryteria włączenia (wybrane) | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| AMPLIFY | | | |
| <i>Brown 2025</i> | | | |
| Źródło finansowania: AstraZeneca | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (133), III faza, randomizacja, trójramienne, brak zaślepienia, typ hipotezy: superiority okres obserwacji (mediana mies.): 40,8 (zakres: 0-59) | <ul style="list-style-type: none"> AkaWen: N=291 AkaWenObi: N=286 FCR/BR: N=290 | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Stan sprawności wg ECOG: 0-2 Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), zgodnie z kryteriami diagnostycznymi iwCLL, opublikowanymi w 2018 r.: Choroba aktywna wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 r. Spełnienie następujących kryteriów dotyczących parametrów laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> Odpowiednia czynność szpiku kostnego, utrzymująca się bez stosowania czynników wzrostu lub wsparcia za pomocą przetoczeń, w ciągu 1 tyg. przed skryningiem, Aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, Bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN, z wyjątkiem przypadków bezpośrednio związanych z zespołem Gilberta, Oszacowany klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min.; oszacowany klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min u pacjentów wybranych przez badacza do otrzymania schematu FCR w grupie kontrolnej | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR¹ <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR^{2A} Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza³ Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)^{4A} Przeżycie całkowite (OS)^{5A} Przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (EFS)⁶, Odpowiedź na leczenie (ORR)⁷ Czas trwania odpowiedzi (DoR)⁸ Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TTNT)^{9A} <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD)¹⁰ Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. Patient-Reported Outcomes)^A <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena bezpieczeństwa Ocena wybranych biomarkerów Ocena farmakokinetyki |
| CLL13 | | | |
| <i>Eichhorst 2023</i> | | | |
| Źródło finansowania: University of Cologne (przez German CLL Study Group) | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe (159), III faza, randomizacja, czteroramienne, bez zaślepienia, typ hipotezy: superiority okres obserwacji (mediana [mies.]): analiza główna (Eichhorst 2023): 38,8 (IQR: 32,7; 46,1); analiza uaktualniona (Fürstenau 2024): 50,7 (44,6; 57,9) | <ul style="list-style-type: none"> WenObi: N=229 FCR/BR: N=229 WenObilbr: N=231 WenR: N=237 | <ul style="list-style-type: none"> Udokumentowana przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL z 2008 r. Wiek co najmniej 18 lat. Stopień sprawności wg skali ECOG: 0-2. Przewidywana długość życia ≥ 6 mies. Odpowiednia czynność szpiku kostnego. Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) ≥ 70 ml/min, Odpowiednia czynność wątroby, Ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (MRD) we krwi obwodowej w 15. miesiącu (próg odcięcia: 10^{-4}) PFS w ocenie badaczy <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niewykrywalna MRD w miesiącach 2., 9. i 12. niewykrywalna MRD w szpiku kostnym odpowiedź na leczenie (ogólna i całkowita) przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival) czas do następnego leczenia CLL jakość życia bezpieczeństwo |

| Metodyka | Porównywane interwencje | Kryteria włączenia (wybrane) | Punkty końcowe |
|--|--|--|--|
| CLL14 | | | |
| <i>Fischer 2019</i> | | | |
| Źródło finansowania: F. Hoffmann–La Roche, AbbVie | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wieloośrodkowe (196) ▪ Faza III ▪ dwuramiennie ▪ Randomizacja ▪ Bez zaślepienia ▪ typ hipotezy: superiority ▪ okres obserwacji (mediana [mies.]): 76,4 (IQR: 52,5; 80,5) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ WenObi: N=216 ▪ ChbObi: N=216 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Udokumentowana, wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) zgodnie z kryteriami iwCLL ▪ CLL wymagające leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL ▪ Całkowity wynik CIRS > 6 lub CrCl <70 ml/min ▪ Odpowiednia czynność szpiku kostnego (niezależnie od stosowania czynnika wzrostu lub transfuzji) w ciągu 2 tyg. od badania przesiewowego, chyba że obserwowana cytopenia jest spowodowana zajęciem szpiku przez CLL: ▪ Odpowiednia czynność wątroby, ▪ Wiek ≥18 lat ▪ Oczekiwana długość życia >6 mies. | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS w ocenie badacza <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS w ocenie niezależnej komisji ▪ Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD (próg braku: < 10⁻⁴, tzn. <1 komórek nowotworowych na 10000 leukocytów) we krwi obwodowej oraz szpiku kostnym ▪ Odpowiedź na leczenie ▪ Przeżycie całkowite ▪ Bezpieczeństwo |
| GLOW | | | |
| <i>Kater 2022</i> | | | |
| Źródło finansowania: Janssen | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wieloośrodkowe (67) ▪ Faza III ▪ dwuramiennie ▪ Randomizacja ▪ Bez zaślepienia ▪ typ hipotezy: superiority ▪ okres obserwacji (mediana [mies.]): 46,0 (IQR: 43,0; 47,0) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ lbrWen: N=106 ▪ ChbObi: N=105 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 65 lat lub wiek od 18 do 64 lat i posiadający co najmniej jedną z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> – wynik skali CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) > 6 punktów – klirens kreatyniny (CrCl) < 70 ml/min ▪ Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (SLL) spełniające kryteria iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) ▪ Aktywna postać CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL: <ul style="list-style-type: none"> ○ oznaki postępującej niewydolności szpiku kostnego, przejawiające się pojawieniem się lub pogłębieniem anemii, małopłytkowości lub obu wymienionych stanów ○ masywne (tzn. przynajmniej 6 cm poniżej lewego łuku żeberowego) lub postępujące bądź objawowe powiększenie śledziony ○ masywne zmiany węzłów chłonnych (tzn. o co najmniej 10 cm w najdłuższej średnicy) lub postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych ○ postępująca limfocytoza ze wzrostem o ponad 50% w ciągu 2 mies. lub czasem podwojenia liczby limfocytów krótszym niż 6 mies.; ○ objawy ogólne, definiowane jako co najmniej jedna z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> – niezamierzona utrata masy ciała ≥ 10% w ciągu poprzednich 6 mies. przed rozpoczęciem skryningu; – znaczne zmęczenie; – gorączka wyższa niż 38,0°C przez 2 tyg. lub dłużej bez oznak infekcji; – nocne poty trwające dłużej niż 1 mies. bez oznak infekcji | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS w ocenie niezależnej komisji <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS w ocenie badacza ▪ Ocena obecności minimalnej choroby resztkowej MRD w szpiku kostnym ▪ Odpowiedź na leczenie ▪ Przeżycie całkowite ▪ Bezpieczeństwo |

| Metodyka | Porównywane interwencje | Kryteria włączenia (wybrane) | Punkty końcowe |
|---|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Mierzalna węzłowa postać choroby (potwierdzona w TK), definiowana jako co najmniej jeden węzeł chłonny > 1,5 cm w najdłuższej średnicy Stan ogólny wg ECOG ≤ 2 Odpowiednia czynność narządów | |
| CAPTIVATE Wierda 2021 Źródło finansowania: Pharmacyclics LLC (AbbVie) | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Wieloośrodkowe (35) Faza II dwuramienne Randomizacja Bez zaślepienia typ hipotezy: nd okres obserwacji (mediana [mies.]): 27,9 (zakres: 0,8-33,2) | <ul style="list-style-type: none"> IbrWen: N=164 | <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥18 i ≤70 lat Uprzednio nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) lub chłoniak z małych limfocytów (SLL) wg kryteriów iwCLL z 2008 roku, wymagająca leczenia Mierzalna choroba węzłowa potwierdzona w tomografii komputerowej (TK) Stan sprawności: 0 do 2 w skali ECOG Prawidłowa czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego | <u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Częstość całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) w populacji pacjentów bez delecji 17p, wg kryteriów iwCLL z 2008 r.¹¹ <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Czas trwania odpowiedzi¹² Częstość niewykrywalnej choroby resztkowej (uMRD) w krwi obwodowej oraz szpiku kostnym (odsetek pacjentów z <1 komórek CLL na 10000 leukocytów) Częstość ogólnej odpowiedzi na leczenie¹³ Zmniejszenie kategorii obciążenia chorobą pod względem profilaktyki zespołu rozpadu guza¹⁴ PFS OS Bezpieczeństwo |
| Dauids 2021 Dauids 2021 Źródło finansowania: AstraZeneca i nagroda przyznana przez Dana-Farber Cancer Institute | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Dwuośrodkowe Prospektywne, jednoramienne II faza, bez zaślepienia typ hipotezy: nd okres obserwacji (mediana [mies.]): dla DCO 07.03.2024 - 55,2 w populacji ogólnej i 38,5 u dodatkowych 35 pacj. z aberracją TP53 | <ul style="list-style-type: none"> AkaWenObi: N=37 | <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie CLL, SLL lub B-PLL; Obecność choroby z aberracją TP53, definiowaną jako obecność delecji 17p (del(17p)) i/lub mutacji genu TP53. Obecność choroby mierzalnej (limfocytoza >5000/μl, lub wyczuwalne palpacyjnie lub mierzalne w TK powiększenie węzłów chłonnych ≥1,5 cm, lub zajęcie szpiku kostnego ≥30%). Brak wcześniejszej terapii systemowej z powodu CLL lub SLL zgodnie z wytycznymi iwCLL 2018 oraz aktualne spełnienie wskazań do leczenia wg tych wytycznych, lub wcześniej nieleczona B-PLL spełniająca wskazania do leczenia (szczegóły – s. 316 w AK wnioskodawcy) Wiek ≥18 lat Status sprawności wg ECOG ≤2 Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego | <u>Główne:</u> <ul style="list-style-type: none"> częstość uzyskania całkowitej remisji (CR) z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową (MRD) w szpiku kostnym na początku 16. cyklu¹⁵. <u>Dodatkowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały częstość całkowitej remisji z niewykrywalną MRD w szpiku kostnym na początku cykli 8. i 25.; częstość częściowej remisji (PR) i całkowitej remisji zdefiniowane wg kryteriów iwCLL 16 na początku 16. cyklu terapii; niewykrywalna MRD w szpiku kostnym i krwi obwodowej na początku cykli 8., 16. i 25.; ogólną ocenę remisji (ORR, tj. suma całkowitej remisji i częściowej remisji); związek między ustalonymi czynnikami prognostycznymi przewlekłej białaczki limfocytowej (w tym statusem TP53 i statusem mutacji IGHV) a wskaźnikiem odpowiedzi (tj. całkowitą remisją i częściową remisją) i niewykrywalną MRD; wskaźniki przerwania terapii na początku cyklu 16. i powody przerwania, oraz korelację między niewykrywalną MRD we krwi obwodowej a szpiku kostnym na początku cykli 8., 16. i 25. (zdefiniowaną jako odsetek pacjentów, u których uzyskano |

| Metodyka | Porównywane interwencje | Kryteria włączenia (wybrane) | Punkty końcowe |
|--|-------------------------|------------------------------|--|
| | | | <p>zgodne wyniki badań MRD w obu przedziałach).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena PFS, OS, czasu do nawrotu choroby wykrywalnego w MRD oraz czasu do progresji klinicznej. ▪ Bezpieczeństwo |
| <p>[^] kluczowy drugorzędowy punkt końcowy</p> <p>¹ definiowane jako czas od randomizacji do 1. wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny [porównanie AkaWen vs FCR/BR]</p> <p>² definiowane jako czas od randomizacji do 1. wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny [porównanie AkaWen vs FCR/BR]</p> <p>³ porównania AkaWen vs FCR/BR i AkaWenObi vs FCR/BR</p> <p>⁴ odsetek pacjentów z uMRD definiowaną jako <10–4 (tj. <1 komórka CLL na 10 000 leukocytów) we krwi obwodowej, mierzonej za pomocą cytometrii przepływowej w momencie rozpoczęcia 9. cyklu dla grupy AkaWen, w momencie rozpoczęcia 10 cyklu dla AkaWenObi lub 12 tyg. po rozpoczęciu 6 cyklu dla grupy kontrolnej (FCR/BR)</p> <p>⁵ definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny [porównania AkaWen vs FCR/BR i AkaWenObi vs FCR/BR]</p> <p>⁶ definiowane jako czas od randomizacji do 1. wystąpienia progresji choroby, rozpoczęcia kolejnej linii leczenia CLL lub zgonu z dowolnej przyczyny, ocena BICR i ocena badacza [porównania AkaWen vs FCR/BR i AkaWenObi vs FCR/BR]</p> <p>⁷ definiowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią całkowitą z niepełną odbudową hematologiczną (CRi), odpowiedzią częściową z guzkami limfoidalnymi (nPR) lub odpowiedzią częściową (PR), ocena BICR i ocena badacza [porównania AkaWen vs FCR/BR i AkaWenObi vs FCR/BR]</p> <p>⁸ definiowany jako czas od pierwszej udokumentowanej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, ocena BICR i ocena badacza [porównania AkaWen vs FCR/BR i AkaWenObi vs FCR/BR]</p> <p>⁹ definiowany jako czas od randomizacji do rozpoczęcia nieokreślonego w protokole leczenia CLL</p> <p>¹⁰ mierzona za pomocą sekwencjonowania nowej generacji we krwi obwodowej oraz mierzona za pomocą cytometrii przepływowej lub sekwencjonowania nowej generacji w szpiku kostnym</p> <p>¹¹ zdefiniowana jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi całkowitej z niepełną odbudową hematologiczną (CRi, complete response with incomplete bone marrow recovery)</p> <p>¹² czas od udokumentowanej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p>¹³ odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią lub lepszą</p> <p>¹⁴ odsetek pacjentów z wysoką kategorią po 3 cyklach wstępnej monoterapii ibrutynibem, w porównaniu z wartością wyjściową</p> <p>¹⁵ wskaźnik całkowitych remisji obliczono, uwzględniając łącznie całkowite remisje i całkowite remisje z niepełną regeneracją szpiku (CRi), zgodnie z kryteriami iwCLL z 2018 r</p> <p>AkaWen – akalabrutynib + wenetoklaks; AkaWenObi – akalabrutynib + wenetoklaks + obinutuzumab; B-PLL - białaczka prolimfocytowa typu B; ChbObi – chlorambucyl + obinutuzumab; lbrWen – ibrutynib + wenetoklaks; SLL - chłoniak z małych limfocytów; TK – tomografia komputerowa; WenObi – wenetoklaks + obinutuzumab; WenObilbr – wenetoklaks + obinutuzumab + ibrutynib; WenR – wenetoklaks + rytuksymab</p> | | | |

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Załączniku 16.10 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w Załączniku 16.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę jakości badań RCT włączonych do analizy wnioskodawca przeprowadził przy pomocy narzędzia RoB2 (ocena ryzyka występowania błędów systematycznego).

Ryzyko wystąpienia błędów systematycznych oceniono ogólnie w badaniu AMPLIFY na średnie, natomiast w badaniach CLL13, CLL14 i GLOW na niskie. Obniżenie oceny badania AMPLIFY nastąpiło ze względu na brak zaślepienia. Z uwagi na fakt, że w istocie dane z badania CAPTIVATE pochodziły z jego fazy bez randomizacji, natomiast faz z randomizacją tego badania nie była istotna dla analizy dopasowanego porównania pośredniego, analizy RoB2 dla tego badania nie przedstawiono.

Jakość badania jednoramiennego Davids 2021 oceniono w skali NICE na 7 na 8 punktów. Jeden punkt odjęto za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim przy pomocy skali NICE pod kątem oceny jakości konkretnej grupy wykorzystanej w dopasowanym porównaniu.

Badania CLL14, GLOW i CAPTIVATE uzyskały ocenę 7 na 8 punktów w skali NICE, ze względu na brak danych dot. konsekwentnego charakteru rekrutacji.

Szczegółowe wyniki oceny badań zamieszczono w rozdziale 16.2 w AK wnioskodawcy oraz w rozdziale 2.2.1 odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

Agencja zweryfikowała ocenę jakości badań przeprowadzoną przez wnioskodawcę, nie stwierdzono rozbieżności.

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę (s. 231 – 235 w AK wnioskodawcy):Ograniczenia badania AMPLIFY

- Do badania AMPLIFY kwalifikowano wyłącznie pacjentów bez mutacji TP53 albo delecji 17p, natomiast populacja wnioskowana obejmuje wszystkich pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, bez względu na obecność wymienionych aberracji genetycznych. Należy zaznaczyć, że takie zawężenie ocenianej populacji było konieczne, ze względu na wybór leczenia stosowanego w grupie kontrolnej – wśród pacjentów z CLL i wysokim ryzykiem cytogenetycznym (delecja 17p lub mutacja TP53) standardem postępowania jest ciągła terapia inhibitorem kinazy Brutona lub leczenie z udziałem wenetoklaksu, o ustalonym czasie trwania, a stosowanie chemioimmunoterapii FCR lub BR u tych pacjentów nie jest zalecane, ze względu na osiąganie gorszych wyników leczenia. Należy zaznaczyć jednak, że ocena poszukiwanej interwencji (AkaWenObi) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53 jest przedstawiona w innym badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy klinicznej – prospektywnej jednoramiennej próbie II fazy Davids 2021 (NCT03580928);
- Populacja wnioskowana obejmuje wszystkich pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL ze stanem sprawności 0-2 wg ECOG, bez względu na obciążenie związane z chorobami współistniejącymi. Natomiast, do udziału w badaniu dopuszczano wyłącznie pacjentów bez istotnych schorzeń współistniejących, określanymi jako „fit”, tj. kwalifikujących się do zastosowania chemioimmunoterapii (leczenie FCR lub BR). Kryteria wyłączenia zdefiniowano jako całkowity wynik w skali CIRS-G > 6 punktów albo jakakolwiek choroba współistniejąca lub uszkodzenie układowo-narządowe ocenione na 4 punkty w skali CIRS-G, dla poszczególnych układów. W próbie uwzględniano również spełniających pozostałe kryteria selekcji, chorych w wieku > 65 lat lub z klirensiem kreatyniny < 70 ml/min, pod warunkiem wyboru BR jako terapii kontrolnej. Należy zaznaczyć, że od czasu opracowania nowych leków celowanych (w tym inhibitorów BTK) odchodzi się od podziału pacjentów na „fit” i „unfit”, a kolejne terapie kierowane są do całych grup pacjentów, niezależnie od występowanie dodatkowych obciążeń. Również, akalabrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem z lub bez obinutuzumabu jest zarejestrowany w Unii Europejskiej w całej populacji dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL (ChPL Calquence 2025). Dodatkowo, wyników dotyczących stosowania AkaWenObi w ogólnej populacji chorych z wcześniej nieleczoną CLL dostarcza włączone do niniejszej analizy klinicznej jednoramienne badanie II fazy Davids 2021 (NCT03580928);
- W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Jednak, istotne różnice dotyczące zasad stosowania leków przeznaczonych dla pacjentów włączonych do grup interwencji i grupy kontrolnej znacznie utrudniają wprowadzenie takiego postępowania: akalabrutynib i wenetoklaks są stosowane doustnie, raz lub dwa razy dziennie, a obinutuzumab oraz leki uwzględnione w schematach FCR i BR są podawane we wlewach dożylnych, powtarzanych w wybranych dniach cykli; badane terapie mają być stosowane przez ustaloną liczbę 28-dniowych cykli, określoną na 14 dla AkaWen i AkaWenObi oraz 6 dla FCR/BR. Aby zapewnić wiarygodność oceny, dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej, których ocena nie jest prowadzona w sposób obiektywny, takich jak PFS, EFS, ORR, zaplanowano wykonanie analiz prowadzonych według BICR (blinded independent central review), tj. w ocenie niezależnej komisji centralnej, której członkowie byli zaślepieni względem stosowanych interwencji (ocena zgodnie z kryteriami iwCLL, prowadzona w oparciu o badania radiologiczne, pomiar liczby komórek w krwi obwodowej, wyniki badania szpiku kostnego i dane pochodzące z badania fizykalnego);
- Odnotowano pewną nierównowagę pomiędzy grupami, w liczbie pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia przypisanego w wyniku randomizacji: terapii FCR lub BR nie otrzymało 31 pacjentów w grupie kontrolnej (10,7%), podczas gdy taka sytuacja nie wystąpiła u ani jednego chorego z grupy AkaWen i tylko u 2 pacjentów z grupy AkaWenObi. W znacznym stopniu wynikało to z faktu, że 28 osób przydzielonych do terapii FCR lub BR wycofało zgodę na dalszy udział w badaniu (9,7%), jeszcze przed rozpoczęciem leczenia (co nie wystąpiło u żadnego z pacjentów przypisanych do jednej z grup interwencji). Mogło to wynikać z mniejszej gotowości uczestników badania do stosowania klasycznej chemioimmunoterapii postrzeganej jako obciążające leczenie, czego nie zaobserwowano w przypadku nowych terapii celowanych: akalabrutynibu z wenetoklaksem z lub bez obinutuzumabu;
- Leczeniem stosowanym w grupie kontrolnej jest chemioimmunoterapia (6 cykli), wybierana przez badacza: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR) albo bendamustyna + rytuksymab (BR). Takie leczenie nie stanowi jednak właściwego komparatora dla interwencji ocenianej w niniejszym raporcie. W kontekście najnowszych wytycznych, wskazujących terapie celowane (w tym: inhibitory BTK) jako preferowaną formę pierwszej linii leczenia CLL oraz dostępu polskich pacjentów do takich terapii, jako właściwe komparatory dla AkaWen i AkaWenObi należy wskazać finansowane w ramach programu lekowego ibrutynib + wenetoklaks (komparator główny), a także: wenetoklaks + obinutuzumab, obinutuzumab + chlorambucyl oraz akalabrutynib, ibrutynib i zanubrutynib stosowane w monoterapii (komparatory dodatkowe), szczegółowy opis doboru komparatorów jest przedstawiony w APD (APD Calquence 2025). Pomimo to, należy uznać, że wybór chemioimmunoterapii jako komparatora był uzasadniony: w przeszłości FCR i BR były powszechnie stosowane w leczeniu pierwszej linii CLL (bez delecji

17p i mutacji TP53) i poddano je ocenie w wielu badaniach klinicznych, co może mieć znaczenie w kontekście możliwości wykonania porównania pośredniego z poszukiwanymi komparatorami. Pomimo pewnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie FCR i BR, oba schematy uwzględniono w kontrolnej grupie chemioimmunoterapii i traktowano je łącznie (choć dla najważniejszych punktów końcowych przedstawiono również wyniki z podziałem na poszczególne schematy leczenia), co jednak mogło mieć znaczenie, w szczególności dla porównania pośredniego z badaniem CLL13, gdzie w analogicznej grupie kontrolnej obserwowano inny udział poszczególnych schematów (w badaniu AMPLIFY udział poszczególnych schematów w obrębie grupy kontrolnej był mniej więcej równy, podczas gdy w próbie CLL13 większość pacjentów [66%] w grupie kontrolnej otrzymała schemat FCR);

- Badanie częściowo prowadzono w trakcie pandemii COVID-19 (rekrutację rozpoczęto w lutym 2019 r.). Mogło to mieć negatywny wpływ na przestrzeganie przez pacjentów wymagań określonych w protokole (przede wszystkim odbywanie wymaganych wizyt). Ponadto, związane z pandemią podwyższone ryzyko zachorowań na COVID-19 i związanych z tym zgonów mogło zakłócić prowadzenie ocen skuteczności i bezpieczeństwa (zgonów z powodu COVID-19 było znacznie więcej w grupach AkaWenObi oraz FCR/BR niż w grupie AkaWen, odpowiednio 25, 21 oraz 10). Autorzy dążyli jednak do uwzględnienia tego w planie prowadzenia badania. W ramach analizy skuteczności, skupiono się na wpływie zgonów spowodowanych COVID-19 na oszacowanie efektów leczenia. Zaplanowano wykonanie analiz wrażliwości dla najważniejszych punktów końcowych, w których ocenie poddawano występowanie zgonów (OS, PFS) – obserwację pacjentów zmarłych z powodu COVID-19 ucinano w momencie ostatniej oceny choroby następującej przed zgonem związanym z COVID-19. Natomiast, w ramach oceny bezpieczeństwa, szczegółowej ocenie poddano częstość występowania zachorowań i zgonów związanych z COVID-19 oraz ich charakterystykę;
- Dostępne dane dotyczące analizy przeżycia całkowitego (OS) są niedojrzałe. Do czasu zakończenia zbierania danych dla najbardziej aktualnej analizy (DCO 30.10.2024) zdarzenie (zgon) wystąpiło jedynie u 7,9% pacjentów (23/291) w grupie AkaWen, 12,9% (37/286) chorych w grupie AkaWenObi oraz 15,2% (44/290) pacjentów w grupie FCR/BR. Co więcej, pomimo testowania hipotez dla OS, badanie nie ma wystarczającej mocy statystycznej do wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami (AkaWen vs FCR/BR, AkaWenObi vs FCR/BR) w odniesieniu do OS. Należy zaznaczyć, że pomimo tych ograniczeń, w wykonanych oszacowaniach stwierdzono istotną przewagę AkaWen nad FCR/BR. Przy uwzględnieniu w analizie AkaWenObi vs FCR/BR, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi terapiami, chociaż kierunek efektu sugerował przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem. Znaczna część odnotowanych zgonów była związana z zachorowaniem na COVID-19, a w skorygowanych o nie analizach wrażliwości, wykazano przewagę leczenia z udziałem akalabrutynibu nad kontrolą. Zgodnie z wnioskowaniem analityków EMA (EPAR Calquence 2025), wskazana jest ocena OS z uwzględnieniem dłuższego okresu obserwacji, jednak opublikowane dotychczas wyniki (istotna statystycznie przewaga w odniesieniu do PFS oraz tendencja w kierunku poprawy OS) należy uznać za wystarczające do stwierdzenia wyższej skuteczności AkaWen i AkaWenObi nad kontrolą;
- W ocenie MRD, występowały różnice pomiędzy grupami w zakresie punktów czasowych wykonywanych pomiarów (analiza główna: w momencie rozpoczęcia 9 cyklu dla grupy AkaWen, rozpoczęcia 10 cyklu dla grupy AkaWenObi oraz 12 tyg. po rozpoczęciu 6 cyklu dla grupy kontrolnej [FCR/BR]) oraz brakowało danych dla części pacjentów. Pomimo tych ograniczeń, wysoka zgodność wyników wszystkich wykonanych analiz (analiza główna i analizy eksploracyjne, różniące się momentami pomiarów oraz sposobem analizy) wskazuje na ich wiarygodność;
- Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie eksploracyjnej oceny jakości życia, na podstawie wybranych kwestionariuszy wypełnianych przez leczonych pacjentów. Wyniki takiej analizy nie zostały jeszcze opublikowane.

Ograniczenia badania Davids 2021

- W badaniu II fazy Davids 2021 schemat leczenia odbiegał od ostatecznie zalecanego i zarejestrowanego, pacjenci nie osiągający MRD w 16 cyklu mogli kontynuować leczenie AkaWen. Zatem część pacjentów mogła stosować leki powyżej zalecanej liczby cykli, niemniej wyniki tego badania opisano, ponieważ obejmowało także pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53;
- Do jednoramiennego badania Davids 2021 kwalifikowano także dorosłych chorych z rozpoznaniem chłoniaka z małych limfocytów (SLL) lub białaczki prolimfocytowej typu B (B-PLL), przy czym w publikacji Davids 2025 (rozszerzony etap badania) opisano wyniki pacjentów z CLL/SLL z aberracjami TP53. SLL rozpoznaje się przypadku stwierdzenia we krwi obwodowej klonalnych limfocytów o fenotypie CLL w liczbie poniżej progu rozpoznania dla CLL przy równoczesnej limfadenopatii i/lub hepatosplenomegalii.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

Agencja uznaje istotność wskazanych przez wnioskodawcę ograniczeń, dodatkowo zwraca uwagę na nw. ograniczenia:

- Różnice w zastosowanych w badaniach kryteriów leczenia wg iwCLL: w badaniu AMPLIFY były to kryteria z 2018 r., a w badaniu CLL13 z 2008 r.
- Część wyników badania AMPLIFY zamieszczono w trzech doniesieniach konferencyjnych oraz dokumencie EPAR Calquence 2025.
- Wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w badaniu CLL13 (mediana 63,8 mies.) opublikowano w abstrakcie konferencyjnym <https://dx.doi.org/10.1002/hem3.70151>, który nie został uwzględniony w AK wnioskodawcy. Publikacja ta została dodana do bazy Embase w dniu 04.11.2025 r., tj. już po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (s. 230 – 231 w AK wnioskodawcy):

- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (badanie AMPLIFY), oraz tylko jedno badanie kliniczne jednoramienne bez grupy kontrolnej (Davids 2021), co ograniczało możliwość wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych schematów leczenia, w szczególności względem wybranych w niniejszej analizie komparatorów – dostępne badanie RCT pozwalało jedynie na bezpośrednie porównanie z chemioimmunoterapią (FCR/BR), która w niniejszej analizie nie została wskazana jako właściwy komparator dla ocenianych schematów leczenia. Pierwotnie schematy FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz BR (bendamustyna, rytuksymab) obecne w ramieniu kontrolnym badania rejestracyjnego AMPLIFY były wskazywane jedynie jako węzły umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego. Ostatecznie jednak ze względu na ograniczone możliwości stworzenia wiarygodnej sieci ze zdefiniowanymi komparatorami, celem szerszej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa opisano w raporcie pełne wyniki porównania z tymi schematami leczenia;
- Brak badań porównujących bezpośrednio oceniane schematy z wybranymi komparatorami skutkowało koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego, charakteryzującego się niższą wiarygodnością niż wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących dane interwencje; dodatkowo, analiza możliwości przeprowadzenia metaanalizy sieciowej, która pozwoliłaby na uzyskanie porównań z większością analizowanych komparatorów, wskazała na szereg ograniczeń wynikających głównie z różnic w populacji ocenianych badań, które w konsekwencji prowadziły do wniosku o braku możliwości wiarygodnego zastosowania metod analizy sieciowej w tym przypadku;
- Jako jedyne możliwe do przeprowadzenia porównanie pośrednie uznano proste porównanie metodą Buchera wyników badania AMPLIFY oraz CLL13, co ograniczało możliwość porównania ocenianych schematów jedynie do schematu WenObi – porównanie takie nie było również wolne od ograniczeń, które wynikały z faktu odmiennych kryteriów zastosowania chemioimmunoterapii FCR oraz BR, które łącznie składały się na grupę kontrolną obu badań; dysponowano również porównaniem pośrednim dostarczonym przez Zleceniodawcę, gdzie zastosowano analizę z pewną formą dopasowania względem potencjalnych czynników mających wpływ na oceniany efekt, ale porównanie to również nie było wolne od ograniczeń, i pozwalało jedynie na porównanie ze schematami WenObi oraz IbrWen. Dodatkowo przeprowadzone analizy wrażliwości wskazywały na potencjalnie bardzo dużą zmienność ocenianego efektu, co w konsekwencji utrudnia jednoznaczne wnioskowanie na temat wzajemnej skuteczności ocenianych schematów;
- Ostatecznie nie udało się wykonać własnego porównania pośredniego ani odnaleźć opublikowanych w pełnym tekście korygowanych porównań pośrednich z innymi komparatorami poza IbrWen i WenObi (na podstawie porównania Buchera oraz materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę). Należy jednak zaznaczyć, że skoro obecnie refundacją objęte jest już w programie lekowym analogiczne skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (IbrWen) [komparator główny], a także skojarzenie inhibitora białka antyapoptotycznego Bcl-2 z przeciwciałem anti-CD20 (WenObi) [komparator dodatkowy], obejmujące składowe ocenianych schematów terapeutycznych, pozostałe komparatory refundowane w programie lekowym, jak skojarzenie przeciwciała anti-CD20 z chemioterapią (ObiChb) lub inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona w monoterapii stosowane w sposób ciągły – akalabrutynib (AKA), ibrutynib (IBR) i zanubrutynib (ZAN) – są na tyle odmiennymi schematami terapeutycznymi, że nie będą w rzeczywistej praktyce zastępowane przez skojarzenie inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (AkaWen) lub skojarzenie inhibitora

kinazy tyrozynowej Brutona z inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 i przeciwciałem anti-CD20 (AkaWenObi).

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję

Agencja uznaje istotność wskazanych przez wnioskodawcę ograniczeń, dodatkowo zwraca uwagę na nw. ograniczenia:

- W przypadku [REDACTED] wnioskodawca nie przeprowadził analizy bezpieczeństwa;
- Nieudostępnienie przez wnioskodawcę dokumentu zawierającego [REDACTED] [REDACTED] uniemożliwił zapoznanie się szczegółowo z metodyką porównania jak i kompletną weryfikację wyników.
- Wnioskodawca nie odnalazł innych opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej;
- Brak badań w zakresie skuteczności praktycznej ocenianej interwencji;
- Niejednoznaczna sytuacja związana z włączeniem do analizy badania CAPTIVATE: w AK wnioskodawcy badanie to figuruje na liście badań wykluczonych z analizy, jednocześnie badanie to wykorzystano na potrzeby porównania z lbrWen.
- W porównaniu pośrednim Buchera wariant uwzględniający dane skorygowane o wpływ Covid-19 stanowi wariant podstawowy, natomiast w [REDACTED] jest wariantem analizy wrażliwości.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki z analizy wnioskodawcy pochodzące z porównań pośrednich, tj. [REDACTED] oraz porównania metodą Buchera.

Ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu Davids 2021, odstąpiono od zamieszczania wyników dot. skuteczności klinicznej interwencji wnioskowanej (wyniki z tego badania są dostępne w rozdziale 6.4. w AK wnioskodawcy).

Odstąpiono również od prezentacji wyników porównania z FCR/BR z badania RCT AMPLIFY w zakresie skuteczności klinicznej, ponieważ nie stanowi on komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym (wyniki z tego badania są dostępne w rozdziale 5.4. w AK wnioskodawcy. Natomiast zaprezentowano wyniki pochodzące z tego badania odnoszące się do oceny bezpieczeństwa (rozdział 4.2.2 niniejszej AWA).

przeżycia całkowitego, wykorzystano wartość raportowaną w analizie porównania pośredniego (wartość ta nie mogła zostać zweryfikowana).

➤ OS

Tabela 9. Wyniki porównania pośredniego (metoda Buchera) na podstawie badań AMPLIFY oraz CLL13, ocena OS.

| Porównanie | HR (95%CI) |
|--|-------------------|
| Wariant podstawowy analizy: AMPLIFY – dane skorygowane o wpływ COVID-19 | |
| AkaWen vs WenObi | 0,48 (0,15; 1,54) |
| AkaWenObi vs WenObi | 0,84 (0,29; 2,47) |
| Wariant analizy wrażliwości: AMPLIFY – dane dla populacji ITT | |
| AkaWen vs WenObi | 0,59 (0,22; 1,56) |
| AkaWenObi vs WenObi | 1,36 (0,55; 3,36) |
| Wyniki porównań z FCR/BR zamieszczono w tab. 68 w AKL wnioskodawcy | |

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno gdy w obliczeniach po stronie badania AMPLIFY wykorzystano dane skorygowane o wpływ COVID-19: HR=0,48 (95%CI: 0,15; 1,54) dla porównania AkaWen vs WenObi oraz HR=0,84 (95%CI: 0,29; 2,47) dla porównania AkaWenObi vs WenObi, jak i w przypadku analizy w populacji ITT: HR=0,59 (95%CI: 0,22; 1,56) dla porównania AkaWen vs WenObi oraz HR=1,36 (95%CI: 0,55; 3,36) dla porównania AkaWenObi z WenObi.

➤ PFS

Tabela 10. Wyniki porównania pośredniego (metoda Buchera) na podstawie badań AMPLIFY oraz CLL13, ocena PFS.

| Porównanie | HR (95% CI) |
|--|--------------------------|
| Wariant podstawowy analizy: AMPLIFY – dane skorygowane o wpływ COVID-19 | |
| AkaWen vs WenObi | 1,69 (1,00; 2,86) |
| AkaWenObi vs WenObi | 0,62 (0,34; 1,12) |
| Wariant podstawowy analizy: AMPLIFY – dane skorygowane o wpływ COVID-19, CLL13 – dane z dłuższego okresu obserwacji | |
| AkaWen vs WenObi | 1,51 (0,95; 2,40) |
| AkaWenObi vs WenObi | 0,55 (0,32; 0,94) |
| Wariant analizy wrażliwości: AMPLIFY – dane dla populacji ITT, ocena badacza | |
| AkaWen vs WenObi | 1,38 (0,83; 2,31) |
| Wariant analizy wrażliwości: AMPLIFY – dane dla populacji ITT, ocena badacza, dane z dłuższego okresu obserwacji | |
| AkaWen vs WenObi | 1,45 (0,94; 2,23) |
| AkaWenObi vs WenObi | 0,77 (0,47; 1,24) |
| Kolor zielony - przewaga interwencji wnioskowanej Kolor czerwony - przewaga komparatora Wyniki porównań z FCR/BR zamieszczono w tab. 67 w AKL wnioskodawcy | |

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami – HR=1,69 (95%CI: 1,00; 2,86) dla porównania AkaWen vs WenObi oraz HR=0,62 (95%CI: 0,34; 1,12) dla porównania AkaWenObi vs WenObi.

Przeprowadzone analizy wrażliwości w większości potwierdzały te obserwacje – jedynie w przypadku, gdy po stronie badania AMPLIFY wykorzystano dane skorygowane o wpływ pandemii COVID-19, a po stronie badania CLL13 wykorzystano dane z dłuższego okresu obserwacji (mediana 50,7 mies., analiza eksploracyjna – w porównaniu do 38,8 mies. dla analizy głównej) obserwowano istotną statystycznie przewagę schematu AkaWenObi vs WenObi: HR=0,55 (95%CI: 0,32; 0,94), przy czym wynik był bliski granicy istotności statystycznej.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki z porównania pośredniego z komparatorem metodą Buchera oraz dodatkowo wyniki z badania rejestracyjnego AMPLIFY i badania jednoramiennego Davids 2021. W przypadku [redacted], wnioskodawca nie przeprowadził analizy bezpieczeństwa stąd zdecydowano się zamieścić również wyniki z ww. badań, gdzie porównywano wnioskowaną interwencję z terapią inną niż wskazany komparator.

Porównanie pośrednie Buchera: AkaWen / AkaWenObi vs WenObi

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa prowadzonej w ramach porównania pośredniego schematów opartych na akalabrutynibie względem schematu WenObi. Przedstawiono najważniejsze kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs): AEs w ≥ 3 st. nasilenia, ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane (SAEs), AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz, jako charakterystyczne, najczęściej występujące AEs w obu badaniach – neutropenia oraz zakażenia ≥ 3 st.

Tabela 11. Wyniki porównania pośredniego (metoda Buchera) na podstawie badań AMPLIFY oraz CLL13, ocena bezpieczeństwa.

| Porównanie pośrednie | RR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|---------------------------|--|
| AEs ≥ 3 stopnia | | |
| AkaWen vs WenObi | 0,85 (0,71; 1,01) | -0,10 (-0,22; 0,01) |
| AkaWenObi vs WenObi | 1,10 (0,94; 1,28) | 0,05 (-0,06; 0,16) |
| SAEs | | |
| AkaWen vs WenObi | 0,96 (0,68; 1,36) | 0,00 (-0,12; 0,12) |
| AkaWenObi vs WenObi | 1,49 (1,09; 2,05) | 0,14 (0,02; 0,26) NNH=8 (4; 50) |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | | |
| AkaWen vs WenObi | 1,96 (0,87; 4,40) | 0,07 (-0,01; 0,14) |
| AkaWenObi vs WenObi | 4,97 (2,36; 10,47) | 0,19 (0,11; 0,27) NNH=6 (4; 10) |
| Neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia | | |
| AkaWen vs WenObi | 0,83 (0,60; 1,15) | -0,05 (-0,17; 0,07) |
| AkaWenObi vs WenObi | 1,09 (0,80; 1,49) | 0,03 (-0,09; 0,15) |
| Zakażenia ≥ 3 stopnia nasilenia | | |
| AkaWen vs WenObi | 1,73 (0,91; 3,31) | 0,08 (-0,01; 0,16) |
| AkaWenObi vs WenObi | 3,31 (1,81; 6,06) | 0,19 (0,10; 0,28) NNH=6 (4; 10) |
| Kolor zielony - przewaga interwencji wnioskowanej | | |
| Kolor czerwony - przewaga w grupie kontrolnej | | |

Ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia AEs w przynajmniej 3 st. nasilenia pomiędzy ocenianymi interwencjami. W przypadku schematu AkaWen, nie obserwowano również istotnych różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich AEs, AEs prowadzących do zakończenia leczenia, oraz neutropenii i zakażeń w przynajmniej 3 st. nasilenia – zdarzenia te występowały z podobną częstością w przypadku schematu WenObi.

W przypadku terapii trójlekowej odnotowano jednak istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia większości tych zdarzeń (poza neutropenią w ≥ 3 st. nasilenia). Ryzyko wystąpienia ciężkich AEs było zwiększone o około 50% w przypadku schematu AkaWenObi w porównaniu do schematu WenObi, RR=1,49 (95%CI: 1,09; 2,05); NNH=8 (95%CI: 4; 50), natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia było niemal 5-krotnie wyższe w przypadku schematu trójlekowego: RR=4,97 (95%CI: 2,36; 10,47); NNH=6 (95%CI: 4; 10). Obserwowano również zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń w przynajmniej 3 st. nasilenia, RR=3,31 (95%CI: 1,81; 6,06); NNH=6 (95%CI: 4; 10). Należy jednak zauważyć, że ocena bezpieczeństwa w badaniu AMPLIFY mogła być zaburzona wpływem pandemii COVID-19, dlatego uzyskane wyniki względem badania CLL13 mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego bezpieczeństwa porównywanych schematów.

AkaWen oraz AkaWenObi vs FCR/BR – badanie RCT AMPLIFY

Wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem z wenetoklaksem z lub bez obinutuzumabu, mediana ekspozycji na leczenie AKA wyniosła 12,9 miesiąca, a w przypadku WEN mediana leczenia była równa około 11 mies. Dodatkowo, wśród pacjentów otrzymujących takie leczenie mediana ekspozycji na obinutuzumab wyniosła 5,5 mies. Natomiast, w grupie kontrolnej mediana ekspozycji na stosowane leki (fludarabina, cyklofosfamid, bendamustyna, rytuksymab) wynosiła około 5,5 do 5,6 mies. Obserwowane rozbieżności w przeciętnym czasie leczenia pomiędzy grupami są wynikiem różnic w zaplanowanym czasie terapii; w grupach AkaWen i AkaWenObi całkowite leczenie obejmowało 14 28-dniowych cykli, natomiast stosowanie chemioimmunoterapii (FCR lub BR) miało obejmować maksymalnie 6 cykli, po 28 dni każdy.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych u pacjentów leczonych AkaWen, AkaWenObi lub FCR/BR.

Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; AkaWen vs FCR/BR, AkaWenObi vs FCR/BR; badanie AMPLIFY (Brown 2025, EPAR Calquence 2025).

| Zdarzenie niepożądane | AkaWen ^a | AkaWenObi ^a | FCR/BR ^a | AkaWen vs FCR/BR | | AkaWenObi vs FCR/BR | |
|--|--|--|--|--|---|--------------------------------------|--|
| | N = 291 | N = 284 | N = 259 | RR (95%CI)* | RD (95%CI)* | RR (95%CI)* | RD (95%CI)* |
| TEAEs ogółem | 270 (92,8%) | 269 (94,7%) | 236 (91,1%) ¹ | 1,02 (0,97; 1,07) p=0,4757 | 0,02 (-0,03; 0,06) p=0,4750 | 1,04 (0,99; 1,09) p=0,1055 | 0,04 (-0,01; 0,08) p=0,1035 |
| TEAEs ≥3 st. | 156 (53,6%) | 197 (69,4%) | 157 (60,6%) ² | 0,88 (0,76; 1,02) p=0,0970 | -0,07 (-0,15; 0,01) p=0,0963 | 1,14 (1,01; 1,30) p=0,0344 | 0,09 (0,01; 0,17) NNH=12 (6; 136) p=0,0323 |
| SAEs | 72 (24,7%) ³ | 109 (38,4%) ⁴ | 71 (27,4%) ⁵ | 0,90 (0,68; 1,20) p=0,4759 | -0,03 (-0,10; 0,05) p=0,4766 | 1,40 (1,09; 1,79) p=0,0076 | 0,11 (0,03; 0,19) NNH=10 (6; 33) p=0,0061 |
| SAEs ≥3 st. | 65 (22,3%) [#] | 94 (33,1%) [#] | 64 (24,7%) [#] | 0,90 (0,67; 1,22) p=0,5119 | -0,02 (-0,09; 0,05) p=0,5127 | 1,34 (1,02; 1,75) p=0,0334 | 0,08 (0,01; 0,16) NNH=12 (7; 125) p=0,0302 |
| TRAEs ⁶ | 230 (79,0%) ⁷ # | 238 (83,8%) ⁸ # | 215 (83,0%) ⁹ # | 0,95 (0,88; 1,03) p=0,2344 | -0,04 (-0,11; 0,03) p=0,2338 | 1,01 (0,94; 1,09) p=0,8046 | 0,01 (-0,05; 0,07) p=0,8046 |
| TRAEs związ. z AKA | 221 (75,9%) [#] | 223 (78,5%) [#] | nd [#] | - | - | - | - |
| TRAEs ≥3 st. | 117 (40,2%) [#] | 157 (55,3%) [#] | 143 (55,2%) [#] | 0,73 (0,61; 0,87) p=0,0005 | -0,15 (-0,23; -0,07) NNT=7 (5; 15) p=0,0004 | 1,00 (0,86; 1,17) p=0,9871 | 0,00 (-0,08; 0,08) p=0,9871 |
| TRAEs ≥3 st., związ. z AKA | 99 (34,0%) [#] | 135 (47,5%) [#] | nd [#] | - | - | - | - |
| SAEs związ. z leczeniem ⁶ | 27 (9,3%) [#] | 48 (16,9%) [#] | 52 (20,1%) [#] | 0,46 (0,30; 0,71) p=0,0005 | -0,11 (-0,17; -0,05) NNT=10 (6; 21) p=0,0003 | 0,84 (0,59; 1,20) p=0,3409 | -0,03 (-0,10; 0,03) p=0,3414 |
| SAEs związ. z leczeniem AKA | 24 (8,2%) [#] | 43 (15,1%) [#] | nd [#] | - | - | - | - |
| TEAEs prow. do zakończenia leczenia (dowolny lek) | 23 (7,9%) ¹⁰ | 57 (20,1%) ¹¹ | 28 (10,8%) ¹² | 0,73 (0,43; 1,24) p=0,2428 | -0,03 (-0,08; 0,02) p=0,2439 | 1,86 (1,22; 2,82) p=0,0039 | 0,09 (0,03; 0,15) NNH=11 (7; 31) p=0,0025 |
| TEAEs prow. do zakończenia leczenia AKA | 22 [#] (7,6%) | 39 [#] (13,7%) | nd | - | - | - | - |
| TEAEs prow. do redukcji dawki leku ⁶ | 41 [#] (14,1%) ¹⁴ | 59 [#] (20,8%) ¹⁴ | 29 [#] (11,2%) ¹⁴ | 1,26 (0,81; 1,96) p=0,3116 | 0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3064 | 1,86 (1,23; 2,80) p=0,0032 | 0,10 (0,03; 0,16) NNH=11 (7; 29) p=0,0020 |
| TEAEs prow. do redukcji dawki AKA | 17 (5,8%) [#] | 18 (6,3%) [#] | nd [#] | - | - | - | - |
| TEAEs prow. do czasowego przerwania leczenia (dowolny lek) | 145 (49,8%) ¹⁵ # | 184 (64,8%) ¹⁶ # | 81 (31,3%) ¹⁷ # | 1,59 (1,29; 1,97) p<0,0001 | 0,19 (0,10; 0,27) NNH=6 (4; 10) p<0,0001 | 2,07 (1,70; 2,53) p<0,0001 | 0,34 (0,26; 0,41) NNH=3 (3; 4) p<0,0001 |
| TEAEs prow. do czasowego przerwania leczenia AKA | 140 (48,1%) [#] | 172 (60,6%) [#] | nd [#] | - | - | - | - |
| TEAEs prow. do przerwania infuzji leku | nd [#] | 49 (17,3%) [#] | 83 (32,0%) [#] | - | - | 0,54 (0,39; 0,73) p<0,0001 | -0,15 (-0,22; -0,08) NNT=7 (5; 14) p<0,0001 |
| TEAEs prow. do zgonu | 10 (3,4%) | 17 (6,0%) | 9 (3,5%) | 0,99 (0,41; 2,40) p=0,9803 | 0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9803 | 1,72 (0,78; 3,80) p=0,1774 | 0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1654 |
| TEAEs prow. do zgonu związanego z COVID-19 | 8 (2,7%) | 15 (5,3%) | 7 (2,7%) | 1,02 (0,37; 2,77) p=0,9734 | 0,00 (-0,03; 0,03) p=0,9734 | 1,95 (0,81; 4,72) p=0,1362 | 0,03 (-0,01; 0,06) p=0,1217 |
| TRAEs prow. do zgonu | 0 (0,0%) [#] | 0 (0,0%) [#] | 1 (0,4%) [#] | 0,30 (0,01; 7,25) p=0,4564 | 0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4649 | 0,30 (0,01; 7,43) p=0,4654 | 0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4672 |
| TRAEs związ. z AKA, prow. do zgonu | 0 (0,0%) [#] | 0 (0,0%) [#] | nd [#] | - | - | - | - |

Kolor zielony - przewaga interwencji wnioskowanej

Kolor czerwony - przewaga w grupie kontrolnej

[&] tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione powyżej dane pochodzą z publikacji Brown 2025

[#] źródło danych: EPAR Calquence 2025;

¹ w tym, wśród 122 pacjentów leczonych FCR TEAEs wystąpiły u 109 (89,3%) pacjentów, a wśród 137 chorych leczonych BR – u 127 (92,7%) chorych;

² w tym, wśród 122 pacjentów leczonych FCR TEAEs ≥ 3 st. wystąpiły u 74 (60,7%) pacjentów, a wśród 137 chorych leczonych BR – u 83 (60,6%) chorych;

³ najczęściej: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=36, 12,4%), w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (n=17, 5,8%) lub COVID-19 (n=9, 3,1%), rzadziej zaburzenia krwi i układu chłonnego;

⁴ najczęściej: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=67, 23,6%), w tym zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (n=32, 11,3%) lub COVID-19 (n=17, 6,0%), rzadziej zaburzenia krwi i ukł. chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania albo urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;

⁵ najczęściej: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n=29, 11,2%), w tym gorączka neutropeniczna (n=21, 8,1%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=25, 9,7%)

⁶ dotyczy dowolnego leku;

⁷ TRAEs związane ze stos. poszczególnych leków: AKA: 221 (75,9%), WEN: 195 (67,0%)

⁸ TRAEs związane ze stos. poszczególnych leków: AKA: 223 (78,5%), WEN: 197 (69,4%); OBI: 176 (62,0%)

⁹ w tym, wśród 122 pacjentów leczonych FCR TRAEs wystąpiły u 99 (81,1%) pacjentów (fludarabina: 94, cyklofosfamid: 93, rytuksymab: 87), a wśród 137 chorych leczonych BR – u 116 (84,7%) chorych (bendamustyna: 108, rytuksymab: 110);

¹⁰ AEs prow. do zakończenia leczenia AKA: 22 (7,6%), WEN: 18 (6,2%);

¹¹ AEs prow. do zakończenia leczenia AKA: 39 (13,7%), WEN: 37 (13,0%); OBI: 27 (9,5%);

¹² AEs prow. do zakończenia leczenia fludarabiną: 15, cyklofosfamidem: 16, rytuksymabem: 27, bendamustyną 10;

¹⁴ AEs najczęściej prowadzące do redukcji dawki leku to zaburzenia krwi i układu chłonnego (AkaWen: n=22, 7,6%; AkaWenObi: n=29, 10,2%; FCR/BR n=19, 7,3%), w tym neutropenia (AkaWen: n=20, 6,9%; AkaWenObi: n=22, 7,7%; FCR/BR n=12, 4,6%);

¹⁵ AEs najczęściej prowadzące do czasowego przerwania leczenia to zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=55, 18,9%, w tym COVID-19 [n=30, 10,3%] czy zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 [n=11, 3,8%]) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego (n=71, 24,4%, w tym: neutropenia [n=67, 23,0%]);

¹⁶ AEs najczęściej prowadzące do czasowego przerwania leczenia to zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n=71, 25,0%, w tym COVID-19 [n=31, 10,9%] czy zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 [n=16, 5,6%]) oraz zaburzenia krwi i ukł. chłonnego (n=102, 35,9%, w tym: neutropenia [n=89, 31,3%]).

¹⁷ AEs najczęściej prowadzące do czasowego przerwania leczenia to zaburzenia krwi i ukł. chłonnego (n=49, 18,9%, w tym: neutropenia [n=35, 13,5%]).

Komentarz Agencji: w tabeli 35. w AK wnioskodawcy, skąd zaczerpnięto wyniki nie odnaleziono odnośnika „13”.

Zarówno TEAEs ≥ 3 st., SAEs jak i SAEs ≥ 3 st. występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów leczonych AkaWen oraz u chorych otrzymujących chemioimmunoterapię; odpowiednio: RR=0,88 (95%CI: 0,76; 1,02), p=0,0970, RR=0,90 (95%CI: 0,68; 1,20), p=0,4759 oraz RR=0,90 (95%CI: 0,67; 1,22), p=0,5119

Natomiast, w analizie uwzględniającej AkaWenObi vs FCR/BR ryzyko występowania wymienionych zdarzeń było istotnie statystycznie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR=1,14 (95%CI: 1,01; 1,30), p=0,0344, NNH=12 dla TEAEs ≥ 3 st., RR=1,40 (95%CI: 1,09; 1,79), p=0,0076, NNH=10 dla SAEs oraz RR=1,34 (1,02; 1,75), p=0,0334

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka występowania TRAEs; RR=0,95 (95%CI: 0,88; 1,03), p=0,2344 dla porównania AkaWen vs FCR/BR oraz 1,01 (95%CI: 0,94; 1,09), p=0,8046 dla porównania AkaWenObi vs FCR/BR.

Natomiast, ryzyko występowania związanych z leczeniem zdarzeń ≥ 3 st. nasilenia albo zdarzeń uznanych za ciężkie (serious) było istotnie statystycznie niższe w grupie AkaWen niż w grupie kontrolnej; kolejno: RR=0,73 (95%CI: 0,61; 0,87), p=0,0005, NNT=7 oraz RR=0,46 (95%CI: 0,30; 0,71), p=0,0005, NNT=10. Częstość występowania wymienionych zdarzeń w grupach AkaWenObi i FCR/BR nie różniła się istotnie statystycznie; RR=1,00 (95%CI: 0,86; 1,17), p=0,9871 dla TRAEs ≥ 3 st. oraz RR=0,84 (95%CI: 0,59; 1,20), p=0,3409 dla SAEs związanych z leczeniem.

Trwałego zakończenia stosowania dowolnego z badanych leków wymagało 7,9% chorych z grupy AkaWen, 20,1% z grupy AkaWenObi oraz 10,8% osób z grupy kontrolnej (zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWenObi niż w grupie FCR/BR, RR=1,86 [95%CI: 1,22; 2,82], p=0,0039), dawka co najmniej jednego z leków została zredukowana odpowiednio u 14,1%, 20,8% i 11,2% pacjentów (zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWenObi niż w grupie FCR/BR, RR=1,86 [95%CI: 1,23; 2,80], p=0,0032), a czasowe przerwanie leczenia (dla dowolnego z leków) zastosowano u: 49,8%, 64,8% oraz 31,3% pacjentów (zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWen niż w grupie FCR/BR, RR=1,59 [95%CI: 1,29; 1,97], p<0,0001 oraz istotnie statystycznie częściej w grupie AkaWenObi niż w grupie FCR/BR, RR=2,07 [95%CI: 1,70; 2,53], p<0,0001).

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem akalabrutynibu, TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia AKA odnotowano u 7,6% chorych w grupie AkaWen oraz u 13,7% pacjentów w grupie AkaWenObi, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki AKA wystąpiły odpowiednio u 5,8% i 6,3% osób, a TEAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia AKA u 48,1% i 60,6% pacjentów.

TEAEs prowadzące do przerwania infuzji leku wystąpiły istotnie statystycznie rzadziej w grupie AkaWenObi niż w grupie kontrolnej - RR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,73), p<0,0001.

Podczas trwania badania, zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 10 (3,4%) pacjentów w grupie AkaWen, 17 (6,0%) chorych leczonych AkaWenObi oraz u 9 (3,5%) osób w grupie kontrolnej; większość obserwowanych zdarzeń stanowiły zgony związane z COVID-19. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania TEAEs prowadzących do zgonu. W grupach pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem akalabrutynibu żadne zdarzenie prowadzące do zgonu nie zostało uznane za związane z leczeniem, a w grupie kontrolnej odnotowano tylko jeden taki przypadek.

Najczęstsze TEAEs

Tabela 13. Ocena bezpieczeństwa: najczęstsze TEAEs; AkaWen vs FCR/BR, AkaWenObi vs FCR/BR; badanie AMPLIFY (Brown 2025, EPAR Calquence 2025). W tabeli uwzględniono AEs z min. 10% częstotliwością w dowolnej grupie i AEs, gdy różnica była IS (jednocześnie w parametrach względnych jak i bezwzględnych).

| Zdarzenie niepożądane ¹ | AkaWen ^a | AkaWenObi ^a | FCR/BR ^a | AkaWen vs FCR/BR | | AkaWen vs FCR/BR | |
|--|---------------------|------------------------|---------------------|---------------------------------------|---|--|---|
| | N = 291 | N = 284 | N = 259 | RR (95%CI) | RD (95%CI) | RR (95%CI) | RD (95%CI) |
| Zdarzenia dowolnego stopnia nasilenia | | | | | | | |
| Neutropenia | 90 (30,9%) | 114 (40,1%) | 99 (38,2%) | 0,81 (0,64; 1,02) p=0,0726 | -0,07 (-0,15; 0,01) p=0,0721 | 1,05 (0,85; 1,30) p=0,6480 | 0,02 (-0,06; 0,10) p=0,6475 |
| Biegunka | 95 (32,6%) | 103 (36,3%) | 28 (10,8%) | 3,02 (2,05; 4,45) p<0,0001 | 0,22 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p<0,0001 | 3,35 (2,29; 4,92) p<0,0001 | 0,25 (0,19; 0,32) NNH=4 (4; 6) p<0,0001 |
| Ból głowy | 102 (35,1%) | 80 (28,2%) | 20 (7,7%) | 4,54 (2,90; 7,11) p<0,0001 | 0,27 (0,21; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p<0,0001 | 3,65 (2,30; 5,78) p<0,0001 | 0,20 (0,14; 0,27) NNH=5 (4; 7) p<0,0001 |
| Nudności | 43 (14,8%) | 62 (21,8%) | 93 (35,9%) | 0,41 (0,30; 0,57) p<0,0001 | -0,21 (-0,28; -0,14) NNT = 5 (4; 8) p<0,0001 | 0,61 (0,46; 0,80) p=0,0004 | -0,14 (-0,22; -0,07) NNT = 8 (5; 16) p=0,0003 |
| Reakcje związane z wlewem | 0 (0,0%) | 56 (19,7%) | 85 (32,8%) | 0,01 (0,00; 0,08) p=0,0002 | -0,33 (-0,39; -0,27) NNT = 4 (3; 4) p<0,0001 | 0,60 (0,45; 0,80) p=0,0006 | -0,13 (-0,20; -0,06) NNT = 8 (5; 18) p=0,0005 |
| COVID-19 | 55 (18,9%) | 58 (20,4%) | 6 (2,3%) | 8,16 (3,57; 18,63) p<0,0001 | 0,17 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p<0,0001 | 8,82 (3,87; 20,09) p<0,0001 | 0,18 (0,13; 0,23) NNH=6 (5; 8) p<0,0001 |
| Zmęczenie | 43 (14,8%) | 41 (14,4%) | 35 (13,5%) | 1,09 (0,72; 1,65) p=0,6720 | 0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6710 | 1,07 (0,70; 1,62) p = 0,7569 | 0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7565 |
| Gorączka | 17 (5,8%) | 44 (15,5%) | 47 (18,1%) | 0,32 (0,19; 0,55) p<0,0001 | -0,12 (-0,18; -0,07) NNT = 9 (6; 15) p<0,0001 | 0,85 (0,59; 1,24) p = 0,4087 | -0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4093 |
| Stłuczenia | 40 (13,7%) | 44 (15,5%) | 4 (1,5%) | 8,90 (3,23; 24,54) p<0,0001 | 0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 13) p<0,0001 | 10,03 (3,66; 27,53) p < 0,0001 | 0,14 (0,09; 0,18) NNH = 8 (6; 11) p<0,0001 |
| Ból stawów | 37 (12,7%) | 31 (10,9%) | 9 (3,5%) | 3,66 (1,80; 7,43) p=0,0003 | 0,09 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 21) p<0,0001 | 3,14 (1,52; 6,47) p=0,0019 | 0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 32) p=0,0006 |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 18 (6,2%) | 29 (10,2%) | 27 (10,4%) | 0,59 (0,33; 1,05) p=0,0739 | -0,04 (-0,09; 0,00) p=0,0732 | 0,98 (0,60; 1,61) p = 0,9349 | 0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9349 |
| Zaparcia | 19 (6,5%) | 23 (8,1%) | 31 (12,0%) | 0,55 (0,32; 0,94) p=0,0296 | -0,05 (-0,10; -0,01) NNT = 19 (10; 175) p=0,0285 | 0,68 (0,41; 1,13) p = 0,1351 | -0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1345 |
| Małopłytkowość | 13 (4,5%) | 24 (8,5%) | 33 (12,7%) | 0,35 (0,19; 0,65) p=0,0009 | -0,08 (-0,13; -0,04) NNT = 13 (8; 29) p=0,0006 | 0,66 (0,40; 1,09) p = 0,1062 | -0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1053 |
| Wymioty | 16 (5,5%) | 19 (6,7%) | 31 (12,0%) | 0,46 (0,26; 0,82) p=0,0085 | -0,06 (-0,11; -0,02) NNT = 16 (9; 58) p=0,0075 | 0,56 (0,32; 0,96) p = 0,0367 | -0,05 (-0,10; 0,00) NNT = 19 (10; 269) p = 0,0350 |
| Ból pleców | 31 (10,7%) | 19 (6,7%) | 14 (5,4%) | 1,97 (1,07; 3,62) p=0,0289 | 0,05 (0,01; 0,10) NNH = 20 (11; 132) p=0,0219 | 1,24 (0,63; 2,42) p = 0,5325 | 0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5294 |
| Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 | 21 (7,2%) | 35 (12,3%) | 7 (2,7%) | 2,67 (1,15; 6,18) p=0,0218 | 0,05 (0,01; 0,08) NNH = 23 (13; 106) p=0,0132 | 4,56 (2,06; 10,09) p=0,0002 | 0,10 (0,05; 0,14) NNH=11 (8; 19) p<0,0001 |
| Świąd | 32 (11,0%) | 13 (4,6%) | 14 (5,4%) | 2,03 (1,11; 3,73) p=0,0215 | 0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 95) p=0,0155 | 0,85 (0,41; 1,77) p=0,6579 | -0,01 (-0,05; 0,03) p=0,6586 |
| Gorączka neutropeniczna | 5 (1,7%) | 7 (2,5%) | 24 (9,3%) | 0,19 (0,07; 0,48) p=0,0005 | -0,08 (-0,11; -0,04) NNT = 14 (9; 27) p=0,0001 | 0,27 (0,12; 0,61) p=0,0017 | -0,07 (-0,11; -0,03) NNT=15 (10; 36) p=0,0008 |
| Niedokrwistość | 20 (6,9%) | 13 (4,6%) | 25 (9,7%) | 0,71 (0,41; 1,25) p=0,2376 | -0,03 (-0,07; 0,02) p=0,2387 | 0,47 (0,25; 0,91) p=0,0242 | -0,05 (-0,09; -0,01) NNT=20 (11; 137) p=0,0219 |

| | | | | | | | |
|---|------------|-------------|------------|--------------------------------|---|--------------------------------|--|
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 24 (8,2%)# | 18 (6,3%)# | 5 (1,9%)# | 4,27 (1,65; 11,03) p=0,0027 | 0,06 (0,03; 0,10) NNH = 16 (11; 37) p=0,0005 | 3,28 (1,24; 8,72) p=0,0170 | 0,04 (0,01; 0,08) NNH=23 (13; 90) p=0,0087 |
| Ból mięśni | 20 (6,9%)# | 23 (8,1%)# | 9 (3,5%)# | 1,98 (0,92; 4,27) p = 0,0820 | 0,03 (0,00; 0,07) p=0,0691 | 2,33 (1,10; 4,94) p=0,0274 | 0,05 (0,01; 0,09) NNH=22 (12; 135) p=0,0195 |
| Zdarzenia ≥3 stopnia nasilenia | | | | | | | |
| Neutropenia | 78 (26,8%) | 100 (35,2%) | 84 (32,4%) | 0,83 (0,64; 1,07) p=0,1488 | -0,06 (-0,13; 0,02) p = 0,1489 | 1,09 (0,86; 1,37) p = 0,4951 | 0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4938 |
| Reakcje związane z wlewem | 0 (0,0%) | 6 (2,1%) | 9 (3,5%) | 0,05 (0,00; 0,80) p=0,0346 | -0,03 (-0,06; -0,01) NNT=29 (18; 88) p=0,0035 | 0,61 (0,22; 1,68) p = 0,3386 | -0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3382 |
| COVID-19 | 8 (2,7%) | 19 (6,7%) | 4 (1,5%) | 1,78 (0,54; 5,84) p=0,3416 | 0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3262 | 4,33 (1,49; 12,57) p=0,0070 | 0,05 (0,02; 0,08) NNH=20 (12; 54) p=0,0020 |
| Zmniejszenie liczby neutrofilów | 16 (5,5%) | 29 (10,2%) | 22 (8,5%) | 0,65 (0,35; 1,21) p=0,1704 | -0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1709 | 1,20 (0,71; 2,04) p = 0,4943 | 0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4915 |
| Małopłytkowość | 4 (1,4%) | 17 (6,0%) | 22 (8,5%) | 0,16 (0,06; 0,46) p=0,0007 | -0,07 (-0,11; -0,03) NNT=15 (10; 29) p=0,0001 | 0,70 (0,38; 1,30) p = 0,2609 | -0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2611 |
| Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 | 16 (5,5%) | 33 (11,6%) | 7 (2,7%) | 2,03 (0,85; 4,87) p=0,1105 | 0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0948 | 4,30 (1,94; 9,55) p=0,0003 | 0,09 (0,05; 0,13) NNH=12 (8; 22) p<0,0001 |
| Gorączka neutropeniczna | 5 (1,7%) | 7 (2,5%) | 24 (9,3%) | 0,19 (0,07; 0,48) p=0,0005 | -0,08 (-0,11; -0,04) NNT=14 (9; 27) p=0,0001 | 0,27 (0,12; 0,61) p=0,0017 | -0,07 (-0,11; -0,03) NNT=15 (10; 36) p=0,0008 |
| Niedokrwistość | 11 (3,8%) | 6 (2,1%) | 17 (6,6%) | 0,58 (0,27; 1,21) p=0,1437 | -0,03 (-0,07; 0,01) p=0,1433 | 0,32 (0,13; 0,80) p=0,0152 | -0,04 (-0,08; -0,01) NNT=23 (13; 100) p=0,0114 |
| Kolor zielony - przewaga interwencji wnioskowanej Kolor czerwony - przewaga w grupie kontrolnej * tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione poniżej dane pochodzą z publikacji Brown 2025 # źródło danych: EPAR Calquence 2025; ¹ dane dotyczące AEs, pochodzące z publikacji Brown 2025 dotyczą zdarzeń w dowolnym stopniu nasilenia występujących u ≥10% pacjentów lub zdarzeń ≥3 st. występujących u ≥5% w jednej z grup; dodatkowe dane, zaczerpnięte z dokumentu EPAR Calquence 2025 również zostały opisane w dokumencie źródłowym jako zdarzenia występujące u ≥10% (uwaga: w dokumencie źródłowym, obok grup ocenianych w badaniu AMPLIFY oceniano inne grupy chorych, nieekstrahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania AMPLIFY zdarzenie odnotowano u < 10% pacjentów). | | | | | | | |

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem akalabrutynibu, najczęściej obserwowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: neutropenia (30,9% w grupie AkaWen i 40,1% w grupie AkaWenObi), biegunka (odpowiednio: 32,6% i 36,3%) oraz ból głowy (35,1% i 28,2%). W grupie kontrolnej, odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wymienionych zdarzeń wyniosły kolejno: 38,2%, 10,8% oraz 7,7%, stosunkowo często obserwowano u nich występowanie nudności (35,9%) i reakcje związane z wlewem (32,8%).

W analizach porównujących AkaWen z FCR/BR odnotowano, że ryzyko neutropenii było porównywalne w obu grupach chorych (RR=0,81 [95%CI: 0,64; 1,02], p=0,0726), a ryzyko występowania biegunki i bólu głowy było istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (kolejno RR=3,02 [95%CI: 2,05; 4,45], p<0,0001, NNH=5 oraz RR=4,54 [95%CI: 2,90; 7,11], p<0,0001, NNH=4). Podobne zależności odnotowano w analizach dla porównania AkaWenObi vs FCR/BR; RR=1,05 (95%CI: 0,85; 1,30), p=0,6480 dla neutropenii, RR=3,35 (95%CI: 2,29; 4,92), p<0,0001, NNH=4 dla biegunki i RR=3,65 (95%CI: 2,30; 5,78), p<0,0001, NNH=5 dla bólu głowy.

Ponadto, w grupie AkaWen istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały: stłuczenia, COVID-19 i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, a także zakażenia górnych dróg oddechowych, ból stawów, ból pleców i świąd. Natomiast, ryzyko występowania gorączki, nudności, wymiotów, zaparć, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej było istotnie statystycznie niższe w grupie AkaWen niż w grupie FCR/BR. Terapia stosowana w grupie AkaWen obejmuje wyłącznie leki stosowane doustnie, w związku z czym wśród tych pacjentów nie wystąpiły żadne reakcje związane z wlewem. Z kolei, w grupie kontrolnej odsetek pacjentów ze zdarzeniem był równy 32,8%; RR=0,01 (95%CI: 0,00; 0,08), p=0,0002, NNT=4.

W analizach porównujących AkaWenObi z FCR/BR odnotowano, że w grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały: stłuczenia, COVID-19 i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle mięśni i ból stawów. Natomiast, ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem, nudności, wymiotów, gorączki neutropenicznej i niedokrwistości było istotnie statystycznie niższe w grupie AkaWen niż FCR/BR.

Spośród zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 st. nasilenia, najczęściej obserwowano występowanie neutropenii, którą odnotowano u 26,8% chorych w grupie AkaWen, u 35,2% pacjentów w grupie AkaWenObi oraz u 32,4% osób w grupie FCR/BR. Ryzyko jej występowania nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi

grupami; RR=0,83 (95%CI: 0,64; 1,07), p=0,1488 dla porównania AkaWen vs FCR/BR oraz RR=1,09 (95%CI: 0,86; 1,37), p=0,4951 dla AkaWenObi vs FCR/BR.

Ogółem, częstość występowania większości ocenianych zdarzeń ≥ 3 st. nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. W analizach porównujących AkaWen vs FCR/BR jedyne istotne statystycznie różnice dotyczyły reakcji związanych z wlewem, małopłytkowości i gorączki neutropenicznej, występujących istotnie rzadziej w grupie AkaWen niż w grupie kontrolnej; kolejno: RR=0,05 (95%CI: 0,00; 0,80), p=0,0346, NNT=29; RR=0,16 (95%CI: 0,06; 0,46), p=0,0007, NNT=15 oraz RR=0,19 (95%CI: 0,07; 0,48), p=0,0005, NNT=14. Przy porównaniu AkaWenObi vs FCR/BR zaobserwowano, że w grupie interwencji istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały jedynie COVID-19 (RR=4,33 [95%CI: 1,49; 12,57], p=0,0070, NNH=20) i zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (RR=4,30 [95%CI: 1,94; 9,55], p=0,0003, NNH=12). Natomiast ryzyko występowania gorączki neutropenicznej i niedokrwistości było istotnie niższe niż w grupie FCR/BR; kolejno: RR=0,27 (95%CI: 0,12; 0,61), p=0,0017, NNT=15 oraz RR=0,32 (95%CI: 0,13; 0,80), p=0,0152, NNT=23.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W oparciu o dane przedkliniczne, wstępne wyniki badań klinicznych oceniających leczenie akalabrutynibem oraz znane efekty działania innych dopuszczonych do obrotu inhibitorów kinazy Brutona autorzy badania AMPLIFY jako Events of Clinical Interest dla akalabrutynibu zdefiniowali zdarzenia sercowe, cytopenie, krwotoki, hepatotoksyczność, nadciśnienie, zakażenia, śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc, kolejne nowotwory złośliwe i zespół rozpadu guza. Ponadto jako zdarzenia wymagające ścisłego monitorowania i szczegółowego raportowania wymieniono arytmie komorowe (istotne dla oceny profilu bezpieczeństwa akalabrutynibu) oraz przypadki podejrzanej transmisji czynnika chorobotwórczego (ocena wymagana w przypadku leczenia biologicznego, takiego jak obinutuzumab). Wymienione powyżej zdarzenia w dalszej części analizy opisywane są jako „zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)”.

Tabela 14. Ocena bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; AkaWen vs FCR/BR, AkaWenObi vs FCR/BR; badanie AMPLIFY (Brown 2025). W tabeli uwzględniono AEs z min. 10% częstotliwością w dowolnej grupie i AEs, gdy różnica była IS (jednocześnie w parametrach względnych jak i bezwzględnych).

| Zdarzenie niepożądane | AkaWen | AkaWenObi | FCR/BR | AkaWen vs FCR/BR | | AkaWenObi vs FCR/BR | |
|--|-------------|-------------|-------------|---------------------------------------|---|--|---|
| | N = 291 | N = 284 | N = 259 | RR (95%CI) | RD (95%CI) | RR (95%CI) | RD (95%CI) |
| Zdarzenia dowolnego stopnia nasilenia | | | | | | | |
| Dowolne AESI | 222 (76,3%) | 242 (85,2%) | 185 (71,4%) | 1,07 (0,97; 1,18) p=0,1978 | 0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1955 | 1,19 (1,09; 1,31) p=0,0001 | 0,14 (0,07; 0,21) NNH=8 (5; 15) p<0,0001 |
| Zdarzenie sercowe (dowolne) | 27 (9,3%) | 34 (12,0%) | 9 (3,5%) | 2,67 (1,28; 5,57) p=0,0089 | 0,06 (0,02; 0,10) NNH = 18 (11; 56) p=0,0046 | 3,45 (1,69; 7,04) p=0,0007 | 0,08 (0,04; 0,13) NNH=12 (8; 25) p=0,0001 |
| Krwawienie (dowolne) | 94 (32,3%) | 86 (30,3%) | 11 (4,2%) | 7,61 (4,17; 13,88) p<0,0001 | 0,28 (0,22; 0,34) NNH=4 (3; 5) p<0,0001 | 7,13 (3,90; 13,05) p<0,0001 | 0,26 (0,20; 0,32) NNH=4 (4; 5) p<0,0001 |
| Neutropenia | 108 (37,1%) | 143 (50,4%) | 132 (51,0%) | 0,73 (0,60; 0,88) p=0,0012 | -0,14 (-0,22; -0,06) NNT=8 (5; 18) p=0,0010 | 0,99 (0,84; 1,17) p = 0,8865 | -0,01 (-0,09; 0,08) p=0,8865 |
| Zakażenie | 148 (50,9%) | 153 (53,9%) | 82 (31,7%) | 1,61 (1,30; 1,98) p<0,0001 | 0,19 (0,11; 0,27) NNH=6 (4; 9) p<0,0001 | 1,70 (1,38; 2,10) p < 0,0001 | 0,22 (0,14; 0,30) NNH=5 (4; 8) p<0,0001 |
| Kolejny nowotwór pierwotny | 15 (5,2%) | 12 (4,2%) | 2 (0,8%) | 6,68 (1,54; 28,91) p=0,0111 | 0,04 (0,02; 0,07) NNH=23 (15; 62) p=0,0018 | 5,47 (1,24; 24,22) p = 0,0251 | 0,03 (0,01; 0,06) NNH=29 (17; 114) p=0,0085 |
| Zespół rozpadu guza | 1 (0,3%) | 1 (0,4%) | 8 (3,1%) | 0,11 (0,01; 0,88) p=0,0378 | -0,03 (-0,05; -0,01) NNT=37 (21; 188) p=0,0150 | 0,11 (0,01; 0,91) p=0,0400 | -0,03 (-0,05; -0,01) NNT=37 (21; 193) p=0,0155 |
| Zdarzenia ≥ 3 stopnia nasilenia | | | | | | | |
| Dowolne AESI | 136 (46,7%) | 188 (66,2%) | 141 (54,4%) | 0,86 (0,73; 1,01) p=0,0711 | -0,08 (-0,16; 0,01) p=0,0704 | 1,22 (1,06; 1,40) p=0,0058 | 0,12 (0,04; 0,20) NNH=9 (6; 29) p=0,0049 |
| Neutropenia | 94 (32,3%) | 131 (46,1%) | 112 (43,2%) | 0,75 (0,60; 0,93) p=0,0085 | -0,11 (-0,19; -0,03) NNT=10 (6; 35) p=0,0079 | 1,07 (0,88; 1,29) p=0,5005 | 0,03 (-0,05; 0,11) p=0,4994 |
| Zakażenie | 36 (12,4%) | 67 (23,6%) | 26 (10,0%) | 1,23 (0,77; 1,98) p=0,3895 | 0,02 (-0,03; 0,08) p=0,3851 | 2,35 (1,54; 3,58) p<0,0001 | 0,14 (0,07; 0,20) NNH=8 (6; 14) p<0,0001 |
| Zespół rozpadu guza | 1 (0,3%) | 1 (0,4%) | 8 (3,1%) | 0,11 (0,01; 0,88) p=0,0378 | -0,03 (-0,05; -0,01) NNT=37 (21; 188) p=0,0150 | 0,11 (0,01; 0,91) p=0,0400 | -0,03 (-0,05; -0,01) NNT=37 (21; 193) p=0,0155 |

Kolor zielony - przewaga interwencji wnioskowanej
Kolor czerwony - przewaga w grupie kontrolnej

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowano u 76,3% chorych w grupie AkaWen, 85,2% pacjentów w grupie AkaWenObi i u 71,4% osób w grupie kontrolnej. Zgodnie z oczekiwaniami, ryzyko występowania dowolnych AESI, zgodnych z profilem działań niepożądanych dla akalabrutynibu było istotnie statystycznie wyższe w grupie AkaWenObi niż w grupie CIT; RR=1,19 (95%CI: 1,09; 1,31), p=0,0001, NNH=8, p<0,0001. Natomiast, przy uwzględnieniu w analizie AkaWen i FCR/BR, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w ryzyku występowania AESI ogółem; RR=1,07 (95%CI: 0,97; 1,18), p=0,1978. Podobne zależności zaobserwowano przy uwzględnieniu w analizie wyłącznie AESI ≥ 3 st.; odsetki pacjentów ze zdarzeniem wyniosły 46,7% dla grupy AkaWen, 66,2% dla grupy AkaWenObi i 54,4% dla grupy kontrolnej; wartości ryzyka względnego obliczono na RR=0,86 (95%CI: 0,73; 1,01), p=0,0711 dla porównania AkaWen vs FCR/BR oraz RR=1,22 (95%CI: 1,06; 1,40), p=0,0058, NNH=9, p=0,0049 dla AkaWenObi vs FCR/BR.

Leczenie AkaWen \pm Obi było związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem występowania zdarzeń sercowych, krwawień (dowolnych) i zakażeń, bez względu na stopień nasilenia, w porównaniu do kontroli. W grupach AkaWen i AkaWenObi istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały ponadto kolejne nowotworowy pierwotne, jednak po wykluczeniu z oceny nieczerniakowych raków skóry nie obserwowano już istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie. Ponadto, wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie kontrolnej występował zespół rozpadu guza (oba porównania) i neutropenia (porównanie AkaWen vs FCR/BR).

Dla większości analizowanych AESI ≥ 3 st. nasilenia, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości ich występowania. W grupie AkaWenObi istotnie statystycznie częściej niż w grupie CIT występowały jedynie poważne zakażenia, a ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza i neutropenii było istotnie statystycznie rzadsze w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (w przypadku neutropenii, dotyczy to jedynie porównania AkaWen vs FCR/BR).

Badanie jednoramienne fazy II (NCT03580928: Davids 2021, Davids 2025)

Wczesny etap badania jednoramiennego

Autorzy badania przedstawili wyniki dotyczące AEs odnotowanych u $\geq 10\%$ pacjentów, AEs specjalnego zainteresowania (AESI) raportowanych u jakichkolwiek chorych, oraz AEs o nasileniu ≥ 3 st. występujących u jakichkolwiek pacjentów. Wyniki te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Częstość zdarzeń niepożądanych; badanie jednoramienne, wczesny etap; Davids 2021.

| AEs | Wczesny etap badania jednoramiennego (Davids 2021), N=37 | | |
|--------------------------------|--|-----------|-----------|
| | 1-2 stopnia | 3 stopnia | 4 stopnia |
| Hematologiczne AEs | | | |
| Neutropenia | 15 (41%) | 12 (32%) | 4 (11%) |
| Trombocytopenia | 20 (54%) | 8 (22%) | 2 (5%) |
| Niedokrwistość | 20 (54%) | 2 (5%) | 0 |
| Niehematologiczne AEs | | | |
| Zmęczenie | 32 (86%) | 1 (3%) | 0 |
| Ból głowy | 27 (73%) | 1 (3%) | 0 |
| Siniaki | 22 (59%) | 0 | 0 |
| Mdłości | 16 (43%) | 0 | 0 |
| Wysypka plamisto-grudkowa | 14 (38%) | 0 | 0 |
| Choroba refluksowa przełyku | 11 (30%) | 0 | 0 |
| Hipokalcemia | 10 (27%) | 1 (3%) | 0 |
| Biegunka | 10 (27%) | 0 | 0 |
| Zwiększone stężenie kreatyniny | 9 (24%) | 0 | 0 |
| Zatkany nos | 9 (24%) | 0 | 0 |
| Reakcja związana z wlewem | 8 (22%) | 1 (3%) | 0 |

| | | | |
|------------------------------------|---------|--------|---|
| Ból brzucha | 8 (22%) | 0 | 0 |
| Kaszel | 8 (22%) | 0 | 0 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 8 (22%) | 0 | 0 |
| Hiperglikemia | 5 (14%) | 3 (8%) | 0 |
| Ból pleców | 7 (19%) | 0 | 0 |
| Zawroty głowy | 7 (19%) | 0 | 0 |
| Hiperkaliemia | 5 (14%) | 2 (5%) | 0 |
| Hipofosfatemia | 4 (11%) | 3 (8%) | 0 |
| Zwiększona aktywność AST | 6 (16%) | 0 | 0 |
| Zaparcia | 6 (16%) | 0 | 0 |
| Kołatanie serca | 6 (16%) | 0 | 0 |
| Anoreksja | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Duszność | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Hiperurykemia | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Hiponatremia | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Bezsenna | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Skurcze mięśni | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Wymioty | 5 (14%) | 0 | 0 |
| Gorączka | 4 (11%) | 1 (3%) | 0 |
| Bóle stawów | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Wzdęcia | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Hiperbilirubinemia | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Ból kości | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Suchość skóry | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Hipernatremia | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Nadciśnienie | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Hipoalbuminemia | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Świąd | 4 (11%) | 0 | 0 |
| Zapalenie zatok | 4 (11%) | 0 | 0 |
| AESI | | | |
| Zespół rozpadu guza* | 0 | 2 (5%) | 0 |
| Migotanie przedsionków | 0 | 1 (3%) | 0 |
| Podwyższone stężenie troponiny I | 0 | 1 (3%) | 0 |
| Niedotlenienie | 0 | 1 (3%) | 0 |
| Zakażenie płuc (zapalenie płuc) | 0 | 1 (3%) | 0 |
| *ocena w badaniu laboratoryjnym | | | |

Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie wystąpiły u każdego pacjenta. AEs o nasileniu 3 i 4 st. nie były częste i nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ani zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.

Spośród hematologicznych AEs, najczęstszym zdarzeniem o nasileniu 3-4 st. była neutropenia raportowana u 43% chorych. Ogółem trombocytopenię i niedokrwistość stwierdzono u 54% pacjentów, a o nasileniu 3-4 st. odpowiednio u 27% i 5% chorych.

Najczęstszymi niehematologicznymi AEs ogółem były zmęczenie (86%) i ból głowy (73%). Najczęstszymi niehematologicznymi AEs 3-4 st. były hiperglikemia (8%) i hipofosfatemia (8%). Hipokalcemia bez innych

współistniejących objawów zespołu rozpadu guza wystąpiła w czasie podawania płynów podczas inicjacji i zwiększania dawki wenetoklaksu. Dziewięciu (24%) pacjentów miało reakcje związane z wlewem obinutuzumabu, z których jedna miała nasilenie 3. st. i wystąpiła podczas pierwszego wlewu i spowodowała przejściowe podwyższenie troponiny, które nie wykluczało późniejszego leczenia obinutuzumabem. U jednego (3%) pacjenta w trakcie okołoperacyjnego leczenia wystąpiło migotanie przedsionków. U 59% pacjentów zaobserwowano siniaki, ale nie wystąpiło żadne poważne krwawienie.

U jednego pacjenta wystąpił nawrót grasiczaka w trakcie badania po pierwotnej resekcji grasiczaka 14 lat wcześniej (wtórne nowotwory złośliwe).

Zakażenia raportowano u 38% chorych, najczęściej było to zakażenie górnych dróg oddechowych (u 22% chorych). Zakażenia o nasileniu 3 st. stwierdzono tylko u jednego pacjenta (3%) – było to zapalenie płuc, które ustąpiło po doustnym podaniu antybiotyków.

U dziewięciu pacjentów wystąpiły ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane, z których najczęstszym była neutropenia u 8% pacjentów. Siedem (78%) z dziewięciu SAEs uznano za co najmniej prawdopodobnie związane z jednym z badanych leków. U żadnego pacjenta nie wystąpiła gorączka neutropeniczna ani zakażenia oportunistyczne.

Autorzy badania oceniali 4-tygodniowe przyspieszone zwiększanie dawki wenetoklaksu, szczególną uwagę poświęcając monitorowaniu pod kątem wystąpienia zespołu rozpadu guza. U dwóch (5%) pacjentów stwierdzono laboratoryjny zespół rozpadu guza, zarówno w momencie rozpoczęcia leczenia obinutuzumabem, jak i przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem. W obu przypadkach leczenie wspomagające było skuteczne, a pacjenci otrzymywali dodatkowe dawki obinutuzumabu bez żadnych problemów. Ryzyko zespołu rozpadu guza zostało znacząco zmniejszone po trzech cyklach terapii wprowadzającej akalabrutynibem i obinutuzumabem. Na początku badania 36 (97%) pacjentów miało średnie lub wysokie ryzyko zespołu rozpadu guza; tuż przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem w 1. dniu 4. cyklu, 34 (92%) pacjentów miało niskie ryzyko zespołu rozpadu guza, a żaden pacjent nie miał wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza. Zgodnie z decyzją lekarza, pięciu pacjentów przyjęto do szpitala przed rozpoczęciem leczenia wenetoklaksem.

Pięciu (14%) pacjentów wymagało opóźnienia lub zmniejszenia dawki akalabrutynibu lub wenetoklaksu, lub obu tych leków. U dwóch pacjentów konieczne było jednoczesne opóźnienie podania obu leków (jeden pacjent z wcześniej występującymi objawami żołądkowo-jelitowymi, który później wycofał się z badania, oraz pacjent, u którego rozwinęła się immunologicznie zależna neutropenia i trombocytopenia 4 st., które ostatecznie zostały opanowane za pomocą cyklosporyny). U jednego (3%) pacjenta z powodu trombocytopenii zmniejszono dawkę wenetoklaksu do 200 mg, a pacjent ten później przerwał podawanie akalabrutynibu z powodu migotania przedsionków. U jednego (3%) pacjenta zmniejszono dawkę akalabrutynibu do 100 mg na dobę z powodu bólu głowy 3 st. i z powodzeniem zwiększono ją do pełnej dawki po 1 miesiącu, a u jednego (3%) pacjenta opóźniono podanie wenetoklaksu z powodu neutropenii 4 st. i z powodzeniem wznowiono podawanie pełnej dawki tydzień później po podaniu czynnika wzrostu. Ogółem pięciu (14%) pacjentom podano czynnik wzrostu w trakcie terapii.

Rozszerzony etap badania jednoramiennego

Autorzy badania przedstawili dane dotyczące wszystkich raportowanych AESI oraz AEs odnotowanych u $\geq 25\%$ chorych, wraz z AEs o nasileniu przynajmniej 3 st. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 16. Częstość zdarzeń niepożądanych; badanie jednoramienne, rozszerzony etap; Davids 2025.

| AEs | Rozszerzony etap badania jednoramiennego (Davids 2025), N=72 | |
|---|--|------------------|
| | Ogółem | ≥ 3 stopnia |
| AEs ogółem | 71 (99%) | 40 (56%) |
| SAEs | 19 (26%) | 17 (24%) |
| AEs raportowane u $\geq 25\%$ chorych | | |
| Zmęczenie | 59 (82%) | 2 (3%) |
| Ból głowy | 54 (75%) | 1 (1%) |
| Neutropenia | 52 (72%) | 26 (36%) |
| Trombocytopenia | 51 (71%) | 20 (28%) |
| Siniaki | 47 (65%) | 0 |
| Niedokrwistość | 37 (51%) | 3 (4%) |
| Mdłości | 37 (51%) | 0 |

| | | |
|---|----------|---------|
| Biegunka | 34 (47%) | 4 (6%) |
| Hipokalcemia | 31 (43%) | 1 (1%) |
| Choroba refluksowa przełyku | 23 (32%) | 0 |
| Zwiększone stężenie kreatyniny | 22 (31%) | 0 |
| Hipofosfatemia | 22 (31%) | 3 (4%) |
| Zwiększona aktywność ALT | 19 (26%) | 1 (1%) |
| Ból pleców | 19 (26%) | 0 |
| Duszność | 19 (26%) | 0 |
| Zawroty głowy | 18 (25%) | 0 |
| Wysypka plamisto-grudkowa | 18 (25%) | 0 |
| AESI | | |
| Zakażenie | 33 (46%) | 7 (10%) |
| Nadciśnienie | 8 (11%) | 7 (10%) |
| Reakcje związane z wlewem | 20 (28%) | 3 (4%) |
| Krwawienia | 8 (11%) | 0 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone* | 8 (11%) | 4 (6%) |
| Migotanie przedsionków | 4 (6%) | 2 (3%) |
| Zespół rozpadu guza (TLS) | 3 (4%) | 3 (4%) |
| Arytmie komorowe | 0 (0%) | 0 (0%) |
| *w tym torbiele i polipy | | |

AEs ogółem wystąpiły u prawie wszystkich chorych (99%), w tym u ponad połowy (56%) miały nasilenie ≥ 3 st. Dwudziestu chorych (28%) odnotowało ciężkie (serious) AEs.

Najczęstszymi hematologicznymi AEs były neutropenia (u 72% pacjentów, w tym u 36% o nasileniu ≥ 3 st.) i trombocytopenia (71%, u 28% ≥ 3 st.). Z tego powodu, u 7% chorych podano GCSF.

Spośród zdarzeń sercowych, najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze (u 11% chorych, w tym u 10% ≥ 3 st.), a u 6% chorych wystąpiło migotanie przedsionków (w tym u 3% o nasileniu ≥ 3 st.). Zespół rozpadu guza (stwierdzony w badaniu laboratoryjnym) stwierdzono u 3 pacjentów (4%), u wszystkich po początkowym podaniu obinutuzumabu, i skutecznie leczono go środkami wspomagającymi. Pomimo zastosowania skróconego 4-tygodniowego zwiększania dawki wenetoklaksu u żadnego z 72 pacjentów, nie zaobserwowano TLS po podaniu wenetoklaksu.

Ogółem u 46% chorych wystąpiły zakażenia, w tym u 10% o nasileniu ≥ 3 st. – głównie zapalenie płuc. W trakcie badania 21% chorych miało zakażenie COVID-19, spośród nich 2,8% pacjentów było z tego powodu hospitalizowanych. Jedyne AE skutkujące zgonem stanowiło zakażenie COVID-19 st. 5, które było jednocześnie jedynym AEs skutkującym zakończeniem leczenia.

Redukcja dawki była konieczna u 24% chorych, w tym u 4% w przypadku samego akalabrutynibu, 8% – samego wenetoklaksu i u 11% dla obu tych leków.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca wykonał analizę minimalizacji kosztów (cost-minimization analysis, CMA).

Porównywane interwencje

W analizie porównano stosowanie produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem (AkaWen) lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem (AkaWenObi) ze stosowaniem terapii skojarzonych ibrutynibem i wenetoklaksem (IbrWen) oraz wenetoklaksem i obinutuzumabem (WenObi).

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowili pacjenci otrzymujący I linię leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, „tj. pacjenci bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) lub status mutacji IgHV, z kryteriami tożsamymi dla populacji objętej leczeniem m.in. ibrutynibem w skojarzeniu z wenetoklaksem”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Perspektywę wspólną uznano za tożsamą z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

Model

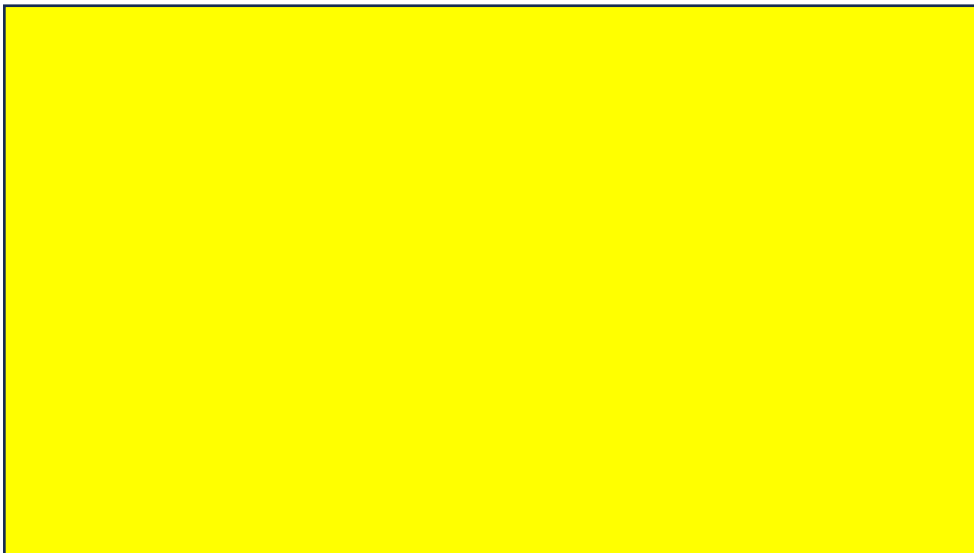
Analizę wykonano w oparciu o dostarczony przez wnioskodawcę model wykonany w programie Microsoft Excel, zaadaptowany do warunków polskich. Model umożliwia przeprowadzenie obliczeń dla analizy podstawowej oraz deterministycznej analizy wrażliwości. Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (28 dni), zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Czas leczenia

W modelowaniu kosztów ponoszonych w ramach porównywanych terapii uwzględniono krzywe czasu leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*, TTD) dla poszczególnych interwencji. Dla schematów AkaWen i AkaWenObi przyjęto krzywe TTD z badania AMPLIFY (dane niepublikowane, dostarczone z modelem ekonomicznym). Dla schematów IbrWen i WenObi przyjęto krzywe TTD tożsame z krzywą TTD dla schematu AkaWen, przy czym dla terapii IbrWen z uwagi na fakt, iż schemat stosowany jest dłużej niż AkaWen (odpowiednio 15 cykli i 14 cykli), odsetek pacjentów leczonych dla cyklu 15 wyznaczono za pomocą ekstrapolacji liniowej odsetków pacjentów leczonych dla cykli ██████████. Po ukończeniu przez pacjenta maksymalnej liczby cykli leczenia przewidzianej dla danego schematu, w modelu naliczane były tylko koszty dalszych linii leczenia (zgodnie z dalszym przebiegiem krzywych TTD).

Przyjęte krzywe TTD dla schematów leczenia uwzględnionych w analizie przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Przyjęte krzywe czasu leczenia dla porównywanych interwencji [źródło: AE wnioskodawcy]

W analizie wrażliwości testowano przyjęcie dla schematu WenObi krzywej czasu leczenia jak dla terapii AkaWenObi oraz brak uwzględnienia w modelowaniu krzywych czasu leczenia.

Względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*, RDI)

W oszacowaniu kosztów porównywanych interwencji uwzględniono wartości RDI dla poszczególnych leków. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przyjęte wartości RDI dla leków uwzględnionych w analizie [źródło: model ekonomiczny wnioskodawcy]

| Schemat leczenia | Lek | RDI | Źródło |
|------------------|---------------|------|---------------------------------|
| AkaWen | akalabrutynib | 100% | badanie AMPLIFY |
| | wenetoklaks | 100% | |
| AkaWenObi | akalabrutynib | 100% | |
| | wenetoklaks | 100% | |
| | obinutuzumab | 100% | |
| IbrWen | ibrutynib | 100% | |
| | wenetoklaks | 100% | założenie: taka jak w AkaWen |
| WenObi | wenetoklaks | 100% | założenie: taka jak w AkaWen |
| | obinutuzumab | 100% | założenie: taka jak w AkaWenObi |

Skróty: RDI – względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)

W analizie wrażliwości testowano przyjęcie dla wszystkich leków RDI wynoszącego 100%.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs)

W oszacowaniu kosztów leczenia AEs dla porównywanych terapii uwzględniono częstość występowania poszczególnych AEs na podstawie:

- dla AkaWen i AkaWenObi: badania AMPLIFY (AEs występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia),
- dla IbrWen: badania GLOW (AEs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia),
- dla WenObi: badania CLL14 (AEs występujące u $\geq 3\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion leczenia).

Przyjęte w analizie częstości występowania dla wybranych AEs przedstawiono w tabeli poniżej (uwzględniono AEs o częstości występowania $\geq 5,0\%$ dla przynajmniej jednego ze schematów leczenia).

Tabela 18. Przyjęte częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych (uwzględniono zdarzenia o częstości występowania $\geq 5,0\%$ dla przynajmniej jednego schematu leczenia)

| Zdarzenie niepożądane | AkaWen | AkaWenObi | IbrWen | WenObi |
|-----------------------|--------|-----------|--------|--------|
| Anemia | 3,8% | 2,1% | 0,0% | 8,0% |
| Trombocytopenia | 1,4% | 6,0% | 5,7% | 13,7% |
| Neutropenia | 26,8% | 35,2% | 34,9% | 52,8% |

| Zdarzenie niepożądane | AkaWen | AkaWenObi | IbrWen | WenObi |
|----------------------------------|--------|-----------|--------|--------|
| Obniżenie poziomu neutrofilii | 5,5% | 10,2% | 0,0% | 4,2% |
| Gorączka neutropeniczna | 1,7% | 2,5% | 0,0% | 5,2% |
| Migotanie przedsionków | 0,0% | 0,0% | 6,6% | 0,0% |
| Zapalenie płuc | 6,9% | 15,5% | 0,0% | 0,0% |
| Hiponatremia | 0,0% | 0,0% | 5,7% | 0,0% |
| Nadciśnienie | 2,7% | 2,1% | 7,5% | 6,6% |
| Choroby nowotworowe | 0,0% | 0,0% | 0,9% | 6,1% |
| COVID-19 | 2,7% | 6,7% | 0,0% | 0,0% |
| Biegunka | 0,0% | 0,0% | 10,4% | 4,2% |
| Zakażenia i inwazje pasożytnicze | 0,0% | 0,0% | 17,0% | 17,5% |
| Reakcja związana z infuzją | 0,0% | 2,1% | 0,0% | 9,0% |
| Zmęczenie/osłabienie | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 6,6% |

Częstości występowania dla wszystkich uwzględnionych AEs przedstawiono w analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy w Tabeli 11. „Częstości występowania zdarzeń niepożądanych”. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie jednakowych kosztów leczenia AEs dla wszystkich schematów leczenia.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podawania porównywanych interwencji,
- koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia,
- koszty leczenia AEs,
- koszty leków stosowanych w ramach dalszych linii leczenia.

Koszty diagnostyki i monitorowania po przerwaniu leczenia oraz koszty opieki końca życia zostały uznane za nieróżniące i pominięte w analizie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5 „Ocena kosztów” AE wnioskodawcy.

Dyskontowanie

Dla drugiego roku analizy przyjęto dyskontowanie kosztów zgodne z Wytycznymi AOTMiT (5%).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

| Parametr | AkaWen | AkaWenObi | IbrWen | WenObi |
|--|--------------|---------------|----------------|----------------|
| Bez RSS [PLN] | | | | |
| Koszt całkowity, w tym: | 532 500 | 539 147 | 328 601 | 396 932 |
| - koszt leku Calquence | 312 598 | 280 724 | 0 | 0 |
| - koszt pozostałych leków | 137 052 | 165 437 | 243 678 | 175 057 |
| - koszt dalszych linii leczenia | 66 164 | 66 408 | 66 125 | 191 792 |
| - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 6 159 | 9 604 | 7 676 | 14 064 |
| Koszt inkrementalny AkaWen vs komparator | | -6 647 | 203 900 | 135 569 |
| Koszt inkrementalny AkaWenObi vs komparator | 6 647 | | 210 546 | 142 215 |

| Parametr | AkaWen | AkaWenObi | IbrWen | WenObi |
|--|---------|-----------|---------|---------|
| Z RSS [PLN] | | | | |
| Koszt całkowity, w tym: | | | | |
| - koszt leku Calquence | | | 0 | 0 |
| - koszt pozostałych leków | 137 052 | 165 437 | 243 678 | 175 057 |
| - koszt dalszych linii leczenia | 66 164 | 66 408 | 66 125 | 191 792 |
| - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 6 159 | 9 604 | 7 676 | 14 064 |
| Koszt inkrementalny AkaWen vs komparator | | | | |
| Koszt inkrementalny AkaWenObi vs komparator | | | | |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie z RSS stosowanie schematu AkaWen w miejsce terapii IbrWen wiąże się [redacted], a w porównaniu z terapią WenObi – [redacted] (w wariantcie bez RSS wzrost kosztów odpowiednio o 203,9 tys. PLN i 135,6 tys. PLN).

Stosowanie schematu AkaWenObi w miejsce IbrWen z uwzględnieniem RSS wiąże się [redacted], a w porównaniu z WenObi – [redacted] (bez RSS wzrost kosztów względem obydwu komparatorów odpowiednio o 210,5 tys. PLN i 142,2 tys. PLN).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przeprowadził analizę progową zgodnie z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. Oszacowana wartość ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem jej stosowania a kosztem stosowania uwzględnionych technologii opcjonalnych jest równa zero, wynosi:

- dla schematu AkaWen: [redacted] względem IbrWen oraz [redacted] względem WenObi,
- dla schematu AkaWenObi: [redacted] względem IbrWen oraz [redacted] względem WenObi.

Ze względu [redacted] cena progowa jest jednakowa dla wariantów z RSS i bez RSS. Obliczona przez wnioskodawcę na podstawie oszacowanych progowych CZN progowa cena hurtowa brutto (CHB) jest [redacted].

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości technologii wnioskowanej nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. chemioimmunoterapią wg schematu fludarabina-cyklofosfamid-rytuksymab lub bendamustyna-rytuksymab) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca wykonał deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano 9 scenariuszy obejmujących zmiany parametrów dotyczących: cen leków (z wyjątkiem akalabrutynibu), zastosowanych krzywych TTD, uwzględnienia RDI, kosztów leczenia AEs, kosztów podania leków, udziałów terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia oraz pominięcia dyskontowania kosztów. Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS (w nawiasie podano koszt inkrementalny dla omawianego porównania uzyskany w danym scenariuszu).

Dla porównania AkaWen vs IbrWen w następujących scenariuszach stwierdzono:

- największy spadek oszczędności: [redacted]

- największy wzrost oszczędności: [redacted]

Dla porównania AkaWen vs WenObi w następujących scenariuszach stwierdzono:

- największy spadek oszczędności:



- największy wzrost oszczędności:



Dla porównania AkaWenObi vs IbrWen w następujących scenariuszach stwierdzono:

- największy wzrost wydatków:



- największy spadek wydatków:



Dla porównania AkaWenObi vs WenObi w następujących scenariuszach stwierdzono:

- największy spadek oszczędności:



- największy wzrost oszczędności:



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. 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? | TAK | Komentarz w rozdziale 3.3 „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną? | NIE | Komentarz w rozdziale 5.3.1 „Ocena analizy ekonomicznej”. |
| 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? | ? | Przeprowadzono przegląd systematyczny, ale porównanie technologii wnioskowanej z wybranymi komparatorami zostało wykonane w oparciu o [redacted]. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK/? | Patrz komentarz dotyczący kosztów dalszych linii leczenia w rozdziale 5.3.1 „Ocena analizy ekonomicznej”. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | nd | W technice analitycznej wybranej przez wnioskodawcę (CMA) nie dokonuje się oszacowania efektów zdrowotnych. |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych? | TAK/? | Patrz komentarz dotyczący kosztów dalszych linii leczenia w rozdziale 5.3.1 „Ocena analizy ekonomicznej”. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | nd | Wykonano CMA. |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | nd | Wykonano CMA. |
| Czy przeprowadzono analizę wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono deterministyczna analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

- Jak wskazano w piśmie ws. wymagań minimalnych: „W opinii Agencji przeprowadzone porównanie pośrednie nie pozwala na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej interwencji wnioskowanych i komparatorów we wnioskowanym wskazaniu. W analizie nie wskazano oraz nie odniesiono się do progów równorzędności. Wyniki w rozdziałach 7.1, 7.2 i 8.3 analizy klinicznej wnioskodawcy wskazują na różnice istotne statystycznie i klinicznie pomiędzy interwencjami a komparatorami. Jednocześnie wyniki obarczone są dużą niepewnością. W związku z powyższym niezbędnym jest przeprowadzenie analizy użyteczności kosztowej (CUA), która jest istotna dla pełnego wnioskowania o efektywności kosztowej.” Wnioskodawca nie przedstawił w ramach uzupełnień analizy użyteczności kosztowej.
- Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić w przypadku stwierdzenia równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie. W analizie przedstawionej przez wnioskodawcę uwzględniono parametry dotyczące różnic klinicznych między porównywanymi terapiami (krzywe TTD, RDI, częstość występowania AEs), co stanowi ograniczenie analizy. Ponadto dane dla komparatorów w zakresie krzywych TTD oraz RDI przyjęto w całości na podstawie założeń wnioskodawcy. W celu oceny wpływu na wyniki analizy uwzględnienia w obliczeniach parametrów dotyczących różnic klinicznych przeprowadzono obliczenia własne (patrz rozdział 5.3.2 „Obliczenia własne Agencji”).
- W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w ramach dalszych linii leczenia, pomimo że mediana czasu wolnego od progresji dla każdego z porównywanych schematów leczenia przekracza horyzont czasowy analizy. Koszty te nie zostały również poddane dyskontowaniu uwzględniającemu czas do ich wystąpienia ani długość ich stosowania. Stanowi to potencjalne ograniczenie szczególnie w przypadku porównań ze schematem WenObi, dla którego wynik tej kategorii kosztów jest [redacted].
- Część danych wejściowych do modelu (krzywe TTD, wartości RDI) pochodziła z niepublikowanych źródeł, co stanowi ograniczenie analizy.

Wnioskodawca wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i podjęto próbę wykonania walidacji konwergencji. Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej w ocenie wnioskodawcy nie było zasadne ze względu na charakter analizy (minimalizacja kosztów). W wyniku przeprowadzonego w ramach walidacji konwergencji systematycznego wyszukiwania innych badań farmakoekonomicznych dotyczących omawianego problemu decyzyjnego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, nie odnaleziono również analiz ekonomicznych przeprowadzonych przez zagraniczne agencje HTA. Z tego względu wykonanie walidacji konwergencji nie było możliwe. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W celu oceny wpływu na wyniki analizy uwzględnienia w obliczeniach parametrów dotyczących różnic klinicznych między porównywanymi technologiami oraz w celu uwzględnienia cen komparatorów zgodnie z obowiązującymi RSS przeprowadzono obliczenia własne. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

| Scenariusz analizy | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie AOTMiT | Uzasadnienie |
|--------------------|---|---|---|
| 1 | Uwzględnienie w obliczeniach: - krzywych TTD, - RDI dla poszczególnych leków, | - Pominięcie w obliczeniach krzywych TTD, - przyjęcie RDI wynoszącego 100% dla wszystkich leków, | Przyjęta przez wnioskodawcę technika analityczna zakłada brak istotnych klinicznie różnic |

| Scenariusz analizy | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie AOTMiT | Uzasadnienie |
|--------------------|---|--|---|
| | - różnic w kosztach leczenia AEs. | - przyjęcie jednakowego kosztu leczenia AEs. | między porównywanymi technologiami. |
| 2 | Ceny wenetoklaksu, obinutuzumabu i ibrutynibu przyjęte przez wnioskodawcę | Ceny wenetoklaksu, obinutuzumabu i ibrutynibu zgodnie z obowiązującymi RSS | W celu uwzględnienia w obliczeniach rzeczywistych cen porównywanych technologii |

Tabela 22. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – koszty inkrementalne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji)

| Scenariusz analizy | Koszt inkrementalny (z RSS) [PLN] | | | | Progowa CZN [PLN/opak.] | | | |
|--------------------|-----------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | AkaWen vs lbrWen | AkaWen vs WenObi | AkaWenObi vs lbrWen | AkaWenObi vs WenObi | AkaWen vs lbrWen | AkaWen vs WenObi | AkaWenObi vs lbrWen | AkaWenObi vs WenObi |
| BC wnioskodawcy | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 1 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, od 1.07.2026 r. do 30.06.2028 r.

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model przygotowany w oparciu o model wykorzystany w analizie ekonomicznej (AE), wykonany w programie Microsoft Excel, o strukturze modelu przepływu populacji.

Porównano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – dostępność w ramach programu lekowego (PL) B.79. następujących schematów leczenia o określonym czasie trwania: terapii skojarzonej ibrutynibem z wenetoklaksem (IbrWen) oraz terapii skojarzonej wenetoklaksem z obinutuzumabem (WenObi). Dostępna obecnie w PL B.79. terapię skojarzoną obinutuzumabem z chlorambucylem (ObiChb) pominięto w analizie ze względu na zaniechany udział w rynku.
- Scenariusz nowy – objęcie refundacją leku wnioskowanego w skojarzeniu z wenetoklaksem (schemat AkaWen) oraz w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem (schemat AkaWenObi) w PL B.79. (w ramach istniejącej grupy limitowej dla akalabrutynibu).

Model umożliwia przeprowadzenie obliczeń z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, dla wariantu prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego oraz dla scenariuszy analizy wrażliwości. Długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie (28 dni), założono równomierne włączanie pacjentów. Długość leczenia poszczególnymi schematami modelowano za pomocą krzywych czasu leczenia, w sposób tożsamy z przyjętym w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2. Dane wejściowe do modelu).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa zgodna z wnioskiem refundacyjnym

Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym oraz wykorzystane źródła danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Liczebność populacji docelowej zgodnej z wnioskiem refundacyjnym: etapy oszacowania i źródła danych

| Etap oszacowania | I rok | II rok | Źródło danych |
|--|--------------|--------------|---|
| Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem C91 (białaczki limfatyczne) | 2 357 | 2 393 | dane KRN za lata 2000-2019 (ekstrapolacja z wykorzystaniem trendu liniowego) |
| - w tym: nowi pacjenci z rozpoznaniem C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) [72,6%] | 1 712 | 1 738 | Didkowska 2016 i dane KRN (średni odsetek z lat 2000-2013) |
| Liczba nowych pacjentów leczonych w 1. linii w ramach PL B.79. [83,7% (względem liczby nowych pacjentów z rozpoznaniem C91.1)] | 1 433 | 1 456 | dane NFZ i założenie wnioskodawcy (udziały terapii w PL B.79. w 2024 r.); statystyki NFZ (pacjenci rozpoczynający leczenie wenetoklaksem w PL B.79. w 2024 r.); ekstrapolacja danych KRN (wynik dla 2024 r.). |

Skróty: KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PL – program lekowy

Realna populacja docelowa

Wnioskodawca wyszczególnił w analizie realną populację docelową, zdefiniowaną jako subpopulacja pacjentów

Wnioskodawca przyjął udziały [redacted] na podstawie danych NFZ za 2024 r. oraz założeń własnych. Założono [redacted] udziałów schematu WenObi [redacted] (na rzecz [redacted]) oraz [redacted] udziałów terapii skojarzonych i monoterapii (akalabrutynib, ibrutynib, zanubrutynib) [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.

| Schemat leczenia | 2024 | I rok (07.2026 – 06.2027) | II rok (07.2027 – 06.2028) | 07.2028 |
|---|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------|
| Udziały schematów leczenia 1. linii | | | | |
| Źródło danych: | dane NFZ i założenie wnioskodawcy | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| IbrWen | 9,9% | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| WenObi | 28,1% | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pozostałe schematy [monoterapie oraz ObiCib (2,1%)] | 62,0% | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | - |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | - |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | - |

W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz z pominięciem założenia dotyczącego [redacted].

Udziały w rynkuScenariusz istniejący

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym w horyzoncie czasowym analizy dla schematów leczenia stosowanych w określonej przez wnioskodawcę realnej populacji docelowej [redacted] przyjęto w analizie zgodnie z przedstawionymi powyżej prognozami wnioskodawcy z wykorzystaniem danych NFZ za 2024 r. (patrz podrozdział „Realna populacja docelowa” i Tabela 24). Względne udziały ww. schematów leczenia w realnej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej w sekcji „Scenariusz istniejący”.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono przejmowanie [redacted] przez terapię AkaWen [redacted]. Dla wariantów skrajnych analizy przyjęto wartości [redacted] dla wariantu minimalnego oraz [redacted] dla wariantu maksymalnego). Wnioskodawca założył przejmowanie udziałów przez terapię AkaWenObi [redacted]. Dla wariantów skrajnych analizy przyjęto wartości [redacted] dla wariantu minimalnego oraz [redacted] dla wariantu maksymalnego).

Przyjęte w scenariuszu nowym wartości udziałów poszczególnych schematów leczenia (wraz z wartościami dla wariantów skrajnych) przedstawiono w tabeli poniżej w sekcji „Scenariusz nowy”.

Tabela 25. Przyjęte w analizie udziały w realnej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym

| Schemat leczenia | I rok | II rok |
|--|------------|------------|
| Scenariusz istniejący [źródło: założenie wnioskodawcy z wykorzystaniem danych NFZ za 2024 r.] | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Schemat leczenia | I rok | II rok |
|---|-------|--------|
| Scenariusz nowy (warianty min/max) [źródło: założenie wnioskodawcy] | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono kategorie kosztów i koszty jednostkowe tożsame z przyjętymi w AE (patrz rozdział 5.1.2. Dane wejściowe do modelu).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (zakres min/max) | II rok (zakres min/max) |
|--|---|---|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 1 433 Realna populacja docelowa: [redacted] | 1 456 Realna populacja docelowa: [redacted] |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 1 004* | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | [redacted] [^] [redacted] ^{^^} | [redacted] [^] [redacted] ^{^^} |

* prognozowana liczba pacjentów stosujących akalabrutynib w monoterapii w 1 lub ≥2 linii leczenia w ramach PL B.79. w 2025 r.

[^] wartość obliczona przez analityków Agencji

^{^^} wartość obliczona w modelu wnioskodawcy przez analityków Agencji

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|---|---------------------------|------------|-------------------------|------------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący [mln PLN] | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Koszty pozostałych leków* | 68,0 | 127,8 | 68,0 | 127,8 |
| Koszty podania leków | 3,0 | 3,9 | 3,0 | 3,9 |
| Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia) | 2,6 | 4,6 | 2,6 | 4,6 |
| Koszty dalszego leczenia | 3,0 | 73,7 | 3,0 | 73,7 |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | 7,0 | 7,2 | 7,0 | 7,2 |
| Koszty sumaryczne | 83,5 | 217,1 | 83,5 | 217,1 |
| Scenariusz nowy [mln PLN] | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty pozostałych leków* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty podania leków | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty dalszego leczenia | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ (bez RSS) | | Perspektywa NFZ (z RSS) | |
|--|---------------------------|-------------|-------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty inkrementalne [mln PLN] | | | | |
| Koszty wnioskowanego leku | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty pozostałych leków* | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty podania leków | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty diagnostyki i monitorowania (w czasie leczenia) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty dalszego leczenia | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Koszty sumaryczne | <u>16,0</u> | <u>37,2</u> | ■ | ■ |

* wartość obliczona w modelu wnioskodawcy przez analityków Agencji

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy oraz dla 12 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. Wybrane wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i maksymalny (wybrane wyniki)

| Wariant | z RSS / bez RSS | |
|--|-----------------|----------|
| | I rok | II rok |
| Koszty sumaryczne inkrementalne [mln PLN] | | |
| Prawdopodobny | ■ / 16,0 | ■ / 37,2 |
| Minimalny | ■ / ■ | ■ / ■ |
| Maksymalny | ■ / ■ | ■ / ■ |
| Koszty wnioskowanego leku [mln PLN] | | |
| Prawdopodobny | ■ | ■ |
| Minimalny | ■ | ■ |
| Maksymalny | ■ | ■ |

Spośród scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (wyniki z uwzględnieniem RSS)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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? | ? | Oszacowania liczebności realnej populacji docelowej zostały częściowo oparte na [REDACTED]. |
| 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? | NIE | Nie przedstawiono uzasadnienia dla założeń wnioskodawcy dotyczących przejmowania udziałów przez technologię wnioskowaną w scenariuszu nowym. |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | ? | W analizie klinicznej przyjęto komparator główny (IbrWen) i 5 komparatorów dodatkowych (pozostałe schematy monoterapii i terapii skojarzonej dostępne w 1 linii w PL B.79.). W analizie ekonomicznej rozpatrywano każdy z wnioskowanych schematów (AkaWen i AkaWenObi) względem dwóch komparatorów (IbrWen oraz WenObi). W analizie wpływu na budżet [REDACTED]. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ? | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | - |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy oraz przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Uzyskane opinie ekspertów w zakresie liczebności populacji oraz docelowych udziałów w rynku technologii wnioskowanej wskazują na wartości zbliżone lub istotnie wyższe (prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak: 600 pacjentów leczonych AkaWen i 100 pacjentów leczonych AkaWenObi po objęciu refundacją) od przedstawionych w analizie wnioskodawcy. Ponadto ankietowani eksperci wskazali na częściowe przejmowanie przez technologię wnioskowaną udziałów od wszystkich schematów dostępnych w 1 linii leczenia w PL B.79., także od leków stosowanych w monoterapii. Powyższe informacje wskazują na możliwość niedoszacowania prognoz liczebności i wyników kosztowych przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

Jako ograniczenie przedstawionej analizy wskazać należy oparcie prognoz w zakresie udziałów schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym na [REDACTED]. Ponadto w związku z oparciem analizy na danych kosztowych pochodzących z analizy ekonomicznej, mają zastosowanie zidentyfikowane ograniczenia ich dotyczące opisane w rozdziale 5.3.1 „Ocena analizy ekonomicznej”.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne (w wariancie z RSS dla leku wnioskowanego) z uwzględnieniem obowiązujących RSS dla pozostałych leków uwzględnionych w analizie. [REDACTED]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwaga prof. dr hab. n. med. Wojciecha Jurczaka (Kierownik Pododdziału Leczenia Nowotworów Układu Chłonnego, Klinika Onkologii Klinicznej, NIO-PIB):

Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie: „Bez uwag. W kryteriach kwalifikacji pominięto pacjentów z del17p/ mutacją p53, których nie mieliśmy w badaniu rejestracyjnym. Dowód na wysoką skuteczność AVO w tej grupie chorych pochodzi jedynie z badania II fazy (Davids 2024, <https://doi.org/10.1182/blood-2024-206556>)”

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania akalabrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem oraz w skojarzeniu z wenetoklaksem i obinutuzumabem we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.12.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *acalabrutinib* i *Calquence*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. Jedynie na stronie kanadyjskiej agencji CDA-AMC (<https://www.cda-amc.ca/acalabrutinib-1>) odnaleziono projekt rekomendacji pozytywnej warunkowej⁵ z 2025 r., dotyczący skojarzenia akalabrutynibu i wenetoklaksu stosowanego w uprzednio nieleczonej i aktywnej (zgodnie z kryteriami IWCLL 2018) przewlekłej białaczce limfocytowej.

W przypadku dwóch instytucji NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11230>) i NCPE (<https://www.ncpe.ie/acalabrutinib-calquence-for-cll-hta-id-25040/>) odnaleziono informację, że ocena wnioskowanej technologii medycznej jest w toku.

⁵ Warunki:

- 1) Lek AkaWen powinien być refundowany u dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) wcześniej nieleczoną i aktywną chorobą zgodnie z kryteriami IWCLL 2018 wymagającymi leczenia.
- 2) Pacjenci powinni być w dobrym stanie ogólnym (w skali ECOG 0-2, tak jak w badaniu AMPLIFY)
- 3) Pacjenci nie mogą mieć żadnego z poniższych: choroba Richtera, zajęcie OUN, niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna płamica małopłytkowa.
- 4) Leczenie preparatem AkaWen należy przerwać w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów: progresja choroby, nieakceptowalna toksyczności, ukończenie 14 cykli terapii
- 5) AkaWen powinien być przepisywany przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.
- 6) Całkowity koszt leczenia akalabrutynibem z wenetoklaksem powinien zostać wynegocjowany tak, aby nie przekroczył całkowitego kosztu leczenia ibrutynibem z wenetoklaksem w tym samym wskazaniu.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Czy jest dostępny w obrocie? | Czy jest refundowany? | Wskazania w jakich jest refundowany | Warunki refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|
| Austria | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Belgia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Bułgaria | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Chorwacja | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Cypr | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Czechy | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Dania | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Estonia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Finlandia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Francja | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Grecja | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Hiszpania | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Holandia | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Islandia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Liechtenstein | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Litwa | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Luksemburg | TAK | TAK | ■ | ■ | ■ |
| Łotwa | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Malta | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Niemcy | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Norwegia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Portugalia | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Rumunia | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Słowacja | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Słowenia | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |
| Szwajcaria | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Szwecja | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Węgry | TAK | NIE | ■ | ■ | ■ |
| Włochy | NIE | nd | ■ | ■ | ■ |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Calquence jest finansowany

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

| | |
|------------------------------------|---|
| Analiza Problemu Decyzyjnego | Analiza Problemu Decyzyjnego. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Wersja 1.0. (ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2025 r.). Aestimo. Kraków 2025 |
| Analiza Kliniczna | Analiza Kliniczna. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Wersja 1.0. (ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2025 r.). Aestimo. Kraków 2025 |
| Analiza Ekonomiczna | Analiza Ekonomiczna. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Wersja 1.0. (ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2025 r.). Aestimo. Kraków 2025 |
| Analiza Wpływu na Budżet Płatnika. | Analiza Wpływu na Budżet Płatnika. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Wersja 1.0. (ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2025 r.). Aestimo. Kraków 2025 |
| Uzupełnienie minimalnych | Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań z dnia 5 stycznia 2026 r.. Calquence® (akalabrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem lub z wenetoklaksem i obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. |

Badania pierwotne i wtórne

AMPLIFY [NCT03836261]

| | |
|---------------------|---|
| Brown 2025 | Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik A, Lysak D, Eom KS, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst B, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2025; 392(8):748-762. DOI:10.1056/NEJMoa2409804 |
| Brown 2024 | Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, Tedeschi A, Owen C, Skarbnik AP, Lysak D, Eom K-S, Šimkovič M, Pavlovsky MA, Kater AP, Eichhorst BF, Miller K, Munugalavadla V, Yu T, de Borja M, Ghia P. Fixed-Duration Acalabrutinib Plus Venetoclax with or without Obinutuzumab Versus Chemoimmunotherapy for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase 3 AMPLIFY Trial. <i>Blood</i> (2024) 144 (S1): 1009. https://doi.org/10.1182/blood-2024-200701 |
| Ghia 2025 | Ghia P, Skarbnik A, Jurczak W, Owen C, Grigg A, Kater AP, Seymour JF, Davids MS, Eichhorst B, Šimkovič M, Miller K, de Jesus G, Moreno C, Rule S, Munugalavadla V, Brown, JR. Measurable residual disease kinetics with fixed-duration acalabrutinib-venetoclax combinations in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: data from the phase 3 AMPLIFY trial. <i>EHA Library</i> . 06/13/2025; 4159979; PF572. |
| Brown 2025a | Brown JR, Kater AP, Jurczak W, Ghia P, Eichhorst B, Peters AC, Pavlovsky MA, Yağci M, Lysak D, Miller K, Fujimori T, Rule S, de Borja M, Seymour JF. Analysis of COVID-19 infections with fixed-duration acalabrutinib-venetoclax combinations in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia in the phase 3 AMPLIFY trial. <i>Hematological Oncology</i> . 43, S3. e218_70094 |
| EPAR Calquence 2025 | European Medicines Agency. Assessment report. Calquence. Procedure No. EMEA/H/C/005299/II/0028. https://www.ema.europa.eu/en/docu-ments/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 25.07.2025] |

CAPTIVATE

| | |
|-------------|--|
| Tam 2022 | Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, Wierda WG, Ghia P. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. <i>Blood</i> . 2022;139(22):3278-3289. doi:10.1182/blood.2021014488 |
| Wierda 2021 | Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, Badoux XC, Kuss BJ, Jackson S, Moreno C, Jacobs R, Pagel JM, Flinn I, Pak Y, Zhou C, Szafer-Glusman E, Ninomoto J, Dean JP, James DF, Ghia P, Tam CS. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. <i>J Clin Oncol</i> 2021; 39(34):3853-3865. DOI:10.1200/JCO.21.00807 |

Davids 2021 [NCT03580928]

| | |
|-------------|---|
| Davids 2021 | Davids MS, Lampson BL, Tyekuceva S, Wang Z, Lowney JC, Paziienza S, Montegaard J, Patterson V, Weinstock M, Crombie JL, Ng SY, Kim AI, Jacobson CA, LaCasce AS, Armand P, Arnason JE, Fisher DC, Brown JR. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> 2021; 22(10):1391-1402. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00455-1 |
| Davids 2025 | Davids MS, Ryan CE, Lampson BL, Ren Y, Tyekuceva S, Fernandes SM, Crombie JL, Kim AI, Weinstock M, Montegaard J, Walker HA, Greenman C, Patterson V, Jacobson CA, LaCasce AS, Armand P, Fisher DC, Lo S, Olszewski AJ, Arnason JE, Ahn IE, Brown JR. Phase II Study of Acalabrutinib, Venetoclax, and Obinutuzumab in a Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia Population Enriched for High-Risk Disease. <i>J Clin Oncol</i> 2025; 43(7):788-799. DOI:10.1200/JCO-24-02503 |

CLL13 (GAIA) [NCT02950051]

- Eichhorst 2023 Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023; 388(19):1739-1754. DOI:10.1056/NEJMoa2213093
- Fürstenau 2024 Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S, von Tresckow J, Zhang C, Gregor M, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, Juliusson G, Janssens A, Levin MD, da Cunha-Bang C, Schneider C, Goldschmidt N, Vandenbergh E, Rossi D, Benz R, Nösslinger T, Heintel D, Poulsen CB, Christiansen I, Frederiksen H, Enggaard L, Posthuma EFM, Issa DE, Visser HPJ, Bellido M, Kutsch N, Dürig J, Stehle A, Vöhringer M, Böttcher S, Schulte C, Simon F, Fink AM, Fischer K, Holmes EE, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Stilgenbauer S, Hallek M, Niemann CU, Eichhorst B. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25(6):744-759. DOI:10.1016/S1470-2045(24)00196-7

CLL14

- Al-Sawaf 2020 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. *Lancet Oncol* 2020; 21(9):1188-1200
- Al-Sawaf 2021 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. *Am J Hematol* 2021; 96(9):1112-1119
- Al-Sawaf 2023 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. *Nat Commun* 2023; 14(1):2147
- Al-Sawaf 2023a 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, Schwager 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. *Hema-sphere*. 2023;7(Suppl):e064430a. doi:10.1097/01.HS9.0000967492.06443.0a
- Fischer 2019 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. *N Engl J Med* 2019; 380(23):2225-2236

GLOW

- Kater 2022 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. *NEJM Evidence*. 2022;1. doi:10.1056/EVIDoa2200006
- Moreno 2023 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 VI, 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. *Blood* 2023; 142:634.
- Niemann 2023 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. *Lancet Oncol* 2023; 24(12):1423-1433. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00452-7

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CDA-AMC 2025 Reimbursement Recommendation. Acalabrutinib (Calquence). (Draft)
https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0412_Calquence_Draft_Recommendation.pdf [dostęp: 18.12.2025]

| | |
|---------------------|---|
| BSH 2025 | Walewska R, Eyre TA i in. 2025 British Society for Haematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2025;207:2296–2313. DOI: 10.1111/bjh.70100 |
| PTHiT-PALG-CLL 2025 | Hus I, Giannopoulos K 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 2025. Acta Haematologica Polonica 2025, Number 3, Volume 56, pages 143–172. DOI: 10.5603/ahp.106584 |
| NCCN 2025 | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2026 — October 10, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [dostęp: 23.12.2025] |

Pozostałe publikacje

| | |
|----------------|--|
| ChPL Calquence | Charakterystyka Produktu Leczniczego Calquence (09.2025) |
| Didkowska 2016 | Didkowska J, Wojciechowska U, Gierczyński J, Warzocha K, Lech-Maranda E. (2016). Morbidity and mortality of patients with chronic lymphocytic leukemia in Poland between 1999 and 2013. Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999-2013. Hematologia. 2016. 108-116. 10.5603/Hem.2016.0013. |
| EPAR Calquence | https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/calquence-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation-archive_en.pdf [dostęp: 19.11.2025] |