



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Calquence (akalabrutynib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie przewlekłej białaczki
limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.45.2021

Data ukończenia: 17 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U.

z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) 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.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AF	migotanie przedsionków
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKA	akalabrutynib
AKL	analiza kliniczna
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
B	bendamustyna
BCL2	białka antyapoptotyczne
bd	brak danych
BCR	receptor limfocytu B
BSH	British Society for Haematology
BTK	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAP	cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizolon
CCR	kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
CD	cena detaliczna
CHB	chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPI	Consumer Price Index
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVP	cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
CZN	cena zbytu netto

DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30 (GHS)	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową (ang. Quality of Life of Cancer Patients Global Health Status)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR	fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GFS	skala do oceny zmęczenia
HAS	Haute Autorité de Santé
HDMP	wysokie dawki metyloprednizolonu
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBR	ibrutynib
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGHV	gen kodujący część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobulin
IRC	niezależna komisja oceniająca (ang. independent review committee)
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	podanie dożylnie
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRD	choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDO	niemożliwe do oceny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NHL	chłoniaki nieziarnicze
NMA	metaanaliza sieciowa
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)
NO	nie osiągnięto
OBI	obinutuzumab
OFAR	oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PALG-CLL	Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
p.o.	podanie doustne
PPS	przeżycie po progresji choroby
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R	rytuksymab
R/R CLL	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCD	rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTG	badanie rentgenowskie
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SLL	chłoniak z małych limfocytów
SOC	terapia standardowa (ang. standard of care)
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
TTd	czas do zgonu pacjenta w stanie przed progresją
TTP	czas do wystąpienia progresji choroby
UCZ	urzędowa cena zbytu
umIGHV	niezmutowany gen IGHV
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. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WEN	wenetoklaks
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	58
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	58
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.3.2.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.3.	Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.4.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.5.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	66
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
11.	Kluczowe informacje i wnioski	86
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	93
14.	Źródła	94
15.	Załączniki	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.09.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1428.2021.15.APR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Calquence, akalabrutynib, kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698
 - Wnioskowane wskazanie:
 - w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Calquence, kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698
Kod ATC	L01XE51, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	Akalabrutynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin. Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
Droga podania	Produkt leczniczy Calquence jest podawany doustnie. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, przyjmując je z pokarmem lub bez pokarmu. Kapsulek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). BTK jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyta 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.

Źródło: ChPL Calquence

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 listopada 2020, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów <u>z nieleczoną wcześniej</u> przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), <u>którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię</u> .
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta).

Źródło: ChPL Calquence

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Calquence nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>3) [Redacted]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) oraz w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Zgodnie z treścią wnioskowanego PL lek Calquence w pierwszej linii leczenia

W opornej/nawrotowej PBL stosowanie akalabrutynibu

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Calquence zakładają utworzenie nowej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 Ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Calquence ma być refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy.

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływownej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową).

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż $5,0 \times 10^9/l$.

Epidemiologia

Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 100 tys. na rok, zaś według danych raportowanych w 2018 r. na stronie internetowej KRN zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 wynosiła 1953. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 1367.

Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. Zaburzenia genu TP53 identyfikowane są, jako: delecje różnych obszarów 17p widoczne w kariotypie lub tylko przy użyciu techniki FISH, mutacje wykrywane technikami molekularnymi oraz zmiany ekspresji genu oceniane przy pomocy cytometrii przepływowej lub immunocytochemii.

Delecje obejmujące gen TP53, mutacje i zaburzenia ekspresji tego genu są obserwowane we wszystkich rodzajach białaczek i zespołach mielodysplastycznych. Różne zmiany w genie TP53 pojawiają się w chwili rozpoznania CLL u 5–15% pacjentów, zwłaszcza tych z kariotypem złożonym; podczas progresji choroby częstość pojawiania się zmian znacznie wzrasta. Znacznie krótszy czas przeżycia i gorsze rokowanie obserwuje się w całej grupie chorych ze wszystkimi znanymi anomaliami genu TP53. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

Źródło: AWA nr OT.4331.49.2020 Venclyxto

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014 - I połowa 2020 r. według danych NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10 C91.1, leczonych wybranymi substancjami.

Rok realizacji	bendamustyna	cyklofosfamid	fludarabina doustna	ibrutynib	rytuksymab	wenetoklaks	Liczba pacjentów
2014	741	1891	572	-	2051	-	2887
2015	836	1740	285	-	2265	-	2791
2016	1094	1633	316	-	2580	-	2991
2017	1083	1437	321	-	2500	-	2826
2018	1032	1453	244	253	2515	-	2925
2019	950	1156	454	492	2341	71	2976
I połowa 2020	527	574	178	479	1347	184	1974

Źródło: OT.4331.49.2020

W powyższych danych nie uwzględniono innych substancji stosowanych w leczeniu PBL. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną PBL jest stała na przestrzeni lat 2014-2020. Udział pacjentów leczonych terapią FCR można oszacować na podstawie liczby pacjentów, którzy skorzystali z refundacji fludarabiny, zaś terapią bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem na podstawie liczby pacjentów korzystających z refundacji bendamustyny.

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem leczonych w 2020 r. w ramach programów lekowych: B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” i B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę

limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)” wyniosła 1243, a w poszczególnych programach lekowych odpowiednio 351, 572 i 320 pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.79, B.92 i B.103 w 2020 r.

Program lekowy	Substancja czynna	2020
B.79	obinutuzumab	351
B.92	ibrutynib	572
B.103	wenetoklaks	320
Liczba pacjentów ogółem		1243

Źródło: Uchwała Rady NFZ nr 5/2021/IV

Ze względu na szczegółowe określenie kryteriów kwalifikacji do uwzględnionych programów lekowych w celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu, jednak do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano żadnej opinii, która mogłaby zostać wykorzystana.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) <https://ptok.pl/strona-glowna>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10 listopada 2021 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: chronic lymphocytic leukaemia. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2019-2021.

Odnaleziono 5 wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, międzynarodowe NCCN 2021, brytyjskie NICE 2021 oraz europejskie ESMO 2020.

Terapia akalabrutynibem rekomendowana jest przez wytyczne PTHiT PALG-CLL 2021, NCCN 2021, NICE 2021 oraz ESMO 2020 w ramach I linii leczenia PBL, [redacted]. W wytycznych NCCN 2021 rekomendowana jest zarówno monoterapia AKA, jak również stosowanie w skojarzeniu z obinutuzumabem. W ramach leczenia PBL nawrotowej/opornej wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie AKA zarówno u pacjentów z mutacją TP53 / delecją 17p, jak i bez.

Wytyczne polskie PTOK 2020 nie odnoszą się do zastosowania akalabrutynibu, należy jednak zaznaczyć, że zostały wydane przed zatwierdzeniem leku przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. European Medicines Agency).

Najczęściej zalecanymi przez odnalezione wytyczne schematami leczenia pacjentów z PBL, o najwyższej sile zaleceń są:

- w ramach I linii leczenia:

- u pacjentów z mutacją TP53 / delecją 17p: akalabrutynib ± obinutuzumab, ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: schematy FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab, chlorambucyl ± obinutuzumab, alemtuzumab + metylprednizolon/± rytuksymab, RCD;
- u pacjentów bez mutacji TP53 / delecji 17p i niezmutowanym genem IGHV: ibrutynib, akalabrutynib, alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: immunochemioterapię: FCR/CCR, BR (jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących) oraz obinutuzumab + chlorambucyl (jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi).
- kolejne linie leczenia: akalabrutynib, ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab, wenetoklaks ± rytuksymab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą m.in. FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHIT PALG-CLL 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wybór metody leczenia powinien być w dużej mierze uzależniony od oceny delecji 17p/mutacji TP53, której obecność koreluje z opornością na leki alkilujące i analogi puryn oraz stanu mutacji genów dla części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGHV), które korelują z gorszą (krótszą) odpowiedzią na immunochemioterapię.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR i BCL2 (ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks w monoterapii); • alternatywne: idelalizyb, u chorych, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących obniżenia ryzyka powikłań infekcyjnych), <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR i BCL2 do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab + MP (metylprednizolon) • HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab • RCD — rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p, zmutowany gen IGHV:</u></p> <p>a. jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory BCR (akalabrutynib, ibrutynib) • alternatywne: schemat wenetoklaks + obinutuzumab. <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR/CCR • BR (wiek > 65 lat i/lub ciężkie lub nawracające zakażenia w wywiadzie) <p>b. jeśli u chorych występują choroby współistniejące i nie kwalifikują się oni do intensywnej immunochemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab, • chlorambucyl + obinutuzumab, • ibrutyn b • akalabrutynib • alternatywnie: monoterapia chlorambucylem lub cyklofosfamidem, u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, w przypadku braku możliwości zastosowania leków dożylnie. <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p, niezmutowany gen IGHV:</u></p> <p>a. jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutyn b, akalabrutynib); • alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia (FCR/CCR, bendamustyna + rytuksymab) – jednak charakteryzują się gorszymi wskaźnikami przeżycia. <p>b. jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab, • ibrutyn b

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib • alternatywne: obinutuzumab + chlorambucyl; <p><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></p> <p>W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia.</p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (brutyn b, akalabrutynib), • skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab • wenetoklaks w monoterapii, • skojarzenie idelalizyb + rytuksymab. • Allo-HSCT (u pacjentów z opornością na immunochemioterapię, z dobrą odpowiedzią na nowe terapie celowane lub pacjentów z opornością na immunochemioterapię i nowe terapie celowane lub transformacja do zespołu Richtera, klonalnie związana z CLL po uzyskaniu remisji po leczeniu farmakologicznym). <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab (przez 24 miesiące) • inhibitory BCR (brutyn b, akalabrutynib jako leczenie ciągłe). • Alternatywą jest zastosowanie skojarzenia idelalizyb + rytuksymab (leczenie ciągłe). <p>Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53, wyłącznie jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Brak odniesienia do Calquence (akalabrutynib).</u></p> <p>Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia wait & watch) [1, A].</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanu wydolności fizycznej pacjenta; • czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (delecja 17p/mutacja TP53); • czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów IGVH). <p>Podział pacjentów ze względu na stan zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fit – chorzy względnie młodzi, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących, u których można zastosować schematy zawierające analogi puryn w pełnych dawkach; • unfit – osoby, u których immunochemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek; • frail – pacjenci, których stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek immunochemioterapii. <p>Zaliczenie chorego do grupy fit opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, <i>ang. German CLL Study Group</i>) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak znamienych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (<i>ang. Cumulative Index Rating Scale</i>) powyżej 6.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab (chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia)) [2, A]. • antagonist BCL2 — wenetoklaks (u pacjentów, u których leczenie inhibitorami BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się) [2, B] <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą [4, C]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab + MP (metylprednizolon) • HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab • FCR/CCR (fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab / kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) • chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u></p> <p>a. gdy spełnione są warunki CrCl ≥ 70 ml/min i CIRS ≤ 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR/CCR • BR (wiek > 65 lat i/lub ciężkie lub nawracające zakażenia w wywiadzie) <p>b. gdy nie są spełnione warunki CrCl ≥ 70 ml/min i CIRS ≤ 6:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab, rytuksymab) • chlorambucyl • ibrutynib <p><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inh bitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab) [2, A] • wenetoklaks (chorzy na CLL z del17p/mutTP53, u których leczenie inhibitorem BCR jest nieodpowiednie lub się nie powiodło) [2, B] <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą [4, C]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDMP + rytuksymab • Alemtuzumab • badania kliniczne • allo-HSCT (u osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji TP53 i/lub złożonego kariotypu) jest zalecany po niepowodzeniu 2. linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inh bitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym. Należy również go stosować u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inh bitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź) [4, B]. <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u></p> <p>a. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie wynosi > 24–36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inh bitory BCR • schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR) • HDMP + rytuksymab • wenetoklaks (chorzy bez del17p/mutTP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inh bitorem BCR) • badania kliniczne • allo-HSCT (u pacjentów z grupy standardowego ryzyka (brak delecji 17p/mutacji TP53, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura ta jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inh bitorami BCR) [4, B]. <p>b. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie nie wynosi > 24–36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR/CCR (ew. w zmniejszonych dawkach) • BR • inh bitory BCR • HDMP + rytuksymab • badania kliniczne <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p>1 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</p> <p>2 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</p> <p>3 - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</p> <p>4 - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>C - wskazania określone indywidualnie</p>
<p>NCCN 2021 wersja 1.2022 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p – preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • akalabrutynib ± obinutuzumab • wenetoklaks + obinutuzumab <p><u>Pozostałe zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab ± rytuksymab • HDMP + rytuksymab • obinutuzumab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> zanubrutyn b (dla pacjentów z przeciwwskazaniami do innych inhibitorów BCR) <p><u>Brak mutacji TP53 lub delecja 17p – preferowane schematy:</u></p> <p>a. pacjenci w wieku <65 lat bez znaczących chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib ± obinutuzumab [I] ibrutynib [I] wenetoklaks + obinutuzumab <p>b. pacjenci w wieku ≥65 lat i młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny [CrCl] <70 ml/min):</p> <ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib ± obinutuzumab [I] ibrutynib [I] wenetoklaks + obinutuzumab [I] <p><u>Leczenie choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p – preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib [I] ibrutynib [I] wenetoklaks ± rytuksymab [I] wenetoklaks <p><u>Pozostałe zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> alemtuzumab ± rytuksymab duwelisyb HDMP + rytuksymab idelalizyb ± rytuksymab lenalidomid ± rytuksymab ofatumumab zanubrutyn b (u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do innych inhibitorów BCR). <p><u>Brak mutacji TP53 lub delecja 17p – preferowane schematy:</u> (pacjenci w wieku <65 lat bez znaczących chorób współistniejących oraz pacjenci w wieku ≥65 lat i młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny [CrC] <70 ml/min):</p> <ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib [I] ibrutynib [I] wenetoklaks + rytuksymab [I] <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię IIA według NCCN: jednolity konsensus NCCN na podstawie dowodów niższego poziomu wskazujący, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p><i>I - w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez niejednorodności.</i></p> <p><i>IIA - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań wykazały niejednorodność.</i></p>
<p>NICE 2021 (Wie ka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obinutuzumab + chlorambucyl (chorzy z chorobami współistniejącymi, jeśli nie można zastosować bendamustyny, fludarabiny) bendamustyna (chorzy, u których immunochemioterapia skojarzona fludarabiną nie jest odpowiednia) FCR (fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab, chorzy, u których fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem uznano za odpowiednią) <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib (chorzy niekwalifikujący się do leczenia immunochemioterapią) akalabrutynib wenetoklaks + obinutuzumab wenetoklaks (chorzy niekwalifikujący się do leczenia inhibitorami BCR) idealizyb (chorzy niekwalifikujący się do innych terapii)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb z rytuksymabem <p><u>Brak mutacji TP53 lub delecji 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (jeśli fludarabina plus cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub bendamustyna plus rytuksymab (BR) są nieodpowiednie) • wenetoklaks + obinutuzumab (jeśli fludarabina plus cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub bendamustyna plus rytuksymab (BR) są nieodpowiednie). <p><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib • akalabrutynib • wenetoklaks + rytuksymab • wenetoklaks (chorzy, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inh bitora BCR lub bez delecji 17p lub mutacji TP53, u którego choroba postępowała zarówno po immunochemioterapii, jak i inh bitorze BCR) • Idelalizyb + rytuksymab (pacjenci z nawrotem w ciągu 24 miesięcy) • FCR (z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent: jest oporny na fludarabinę (tj. nie zareagował na fludarabinę lub nastąpił nawrót choroby w ciągu 6 miesięcy leczenia) lub był wcześniej leczony rytuksymabem, chyba że: w badaniu klinicznym, w dawce niższej niż dawka obecnie zarejestrowana w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej lub w badaniu klinicznym, w połączeniu z immunochemioterapią inną niż fludarabina i cyklofosfamid) • fludarabina (chorzy, u których immunochemioterapia pierwszego rzutu nie powiodła się lub jej nie tolerują, i którzy otrzymywali w I linii chemioterapię skojarzoną: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon (CHOP), cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizolon (CAP) lub cyklofosfamid, winkrystyna i prednizolon (CVP). <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Standardowe leczenie pacjentów z wczesną bezobjawową chorobą to strategia „obserwuj i czekaj” (ang. watch & wait) [I, A].</p> <p>Decyzję o rodzaju leczenia pierwszego rzutu podejmuje się na podstawie statusu mutacji TP53 lub delecji 17p, statusu mutacji IGHV, wieku, chorób współistniejących i aktualnie przyjmowanych leków [II, A]. Z wyjątkiem allo-HSCT, pomiar MRD nie jest jeszcze zalecany jako rutynowy test kliniczny [IV, C].</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib lub akalabrutynib [III, A] • wenetoklaks + obinutuzumab [III, A] • wenetoklaks [III, A] • idelalizyb z rytuksymabem [III, A] <p><u>Zmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p (jeśli była podobna skuteczność, panel zaleca terapie ograniczone w czasie):</u></p> <p><u>a. pacjenci z grupy fit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia w zależności od wieku (FCR lub BR, gdy pacjent > 65 r.ż.) [I, A] • ibrutynib [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla BCR, ale dane dotyczące pacjentów grupy fit nadal nie są dostępne [III, A] <p><u>b. pacjenci z grupy unfit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab [I, A] • chemioimmunoterapia: OBI+CLB [I, A] • brutynib lub akalabrutynib [I, A] <p><u>Niezmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p (jeśli występowała podobna skuteczność, panel ekspertów zaleca terapie ograniczone w czasie):</u></p> <p><u>a. pacjenci w grupie fit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib [I, A] (dane dotyczące innych BCR dla zdrowych pacjentów są nadal w toku) • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, tylko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): FCR (BR może być rozważane alternatywnie u pacjentów > 65 r.ż.) [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla BCR, ale dane dotyczące pacjentów fit nadal nie są dostępne [III, A] <p><u>b. pacjenci w grupie unfit (z chorobami współistniejącymi, upośledzeniem funkcji nerek lub w podeszłym wieku):</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks z obinutuzumabem (jeśli jest dostępne) [I, A] • ibrutynib lub akalabrutynib [I, A] • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, ty ko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): (OBI+CLB (obinutuzumab + chlorambucyl) [I, A] <p><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib lub akalabrutynib [I, A] • wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowaniu wcześniej brutyn bu - preferowana terapia) [I, A] • wenetoklaks (po zastosowanym wcześniej chemioimmunoterapia i BCRi) [III, B] • Idelalizyb + rytuksymab [II, B] • rozważenie zastosowania allo-HSCT u pacjentów w grupie fit <p><u>Wczesny nawrót (<36 miesięcy):</u> ibrutynib lub akalabrutynib [I, A], wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutyn bie, preferowana terapia) [I, A], wenetoklaks (po zastosowanym wcześniej chemioimmunoterapia i BCRi) [III, B], Idelalizyb + rytuksymab [II, B].</p> <p><u>Późny nawrót (>36 miesięcy):</u> powtórzenie terapii pierwszej linii [II, B] lub zmiana na brutynib lub akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutynibie, preferowana terapia), idelalizyb + rytuksymab, chemioimmunoterapia (nie zaleca się powtarzania FCR).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</i></p> <p><i>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>

Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, PTHiTPALG-CLL - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; CAP - cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizolon; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, BR – bendamustyna, rytuksymab. RCHOP – rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon. OFAR – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab. PCR – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab. R/R CLL – oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej, allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation), BCR - receptor limfocyту B, BCL2 - białka antyapoptotyczne, MRD - choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych, jednak ze względu na występujący konflikt interesów nie została wykorzystana w opracowaniu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia z 2021 r. poz. 82), w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej refundowane są:

- W ramach programów lekowych:
 - Obinutuzumab (Załącznik B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)) – do stosowania w I linii leczenia w skojarzeniu z chlorambucylem,
 - Wenetoklaks (Załącznik B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)) – do stosowania:
 - w I linii leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53, w skojarzeniu z obinutuzumabem,
 - w co najmniej drugiej linii leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), w skojarzeniu z rytuksymabem,
 - w monoterapii, w co najmniej trzeciej linii leczenia u pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem.
 - Ibrutynib (Załącznik B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)) – do stosowania w opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczce limfocytowej u pacjentów:
 - z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53,
 - bez delecji 17p lub mutacji TP53, jeśli dodatkowo wystąpiło jedno z poniższych kryteriów:
 - nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20
 - przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem-anty CD20 (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B.103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia)
 - toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20
- W ramach katalogu chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, tretinoina, winkrystyna, mitoksantron i bendamustyna (w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby b lub c wg klasyfikacji Bineta) – leczenie i rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę; b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji								
obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), schemat FCR (fludarabina,	Podsumowanie doboru komparatorów w podgrupie <u>chorych na CLL</u> w ramach I linii leczenia (jako komparatory wybrano terapie spełniające wszystkie rozpatrywane kryteria): <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table>									Nie uwzględniono refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów kładrybina + cyklofosfamid + rytuksymab (CCR) i duże dawki metylprednizolonu

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 akalabrutynibu (Calquence) w monoterapii w ramach programu lekowego:

- w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL)

oraz

- w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL:

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Kryteria wspólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. stan sprawności według WHO/ECOG 0 – 2 rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej <p>Kryteria szczegółowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy bez wcześniejszego leczenia systemowego [redacted] lub [redacted] chorzy na oporną lub nawrotową CLL [redacted] lub [redacted] chorzy na oporną lub nawrotową CLL [redacted] 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież inne nowotwory limfoproliferacyjne dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów (np. bez wyróżnionego w kryteriach włączenia wysokiego ryzyka genetycznego), następnie poszukując wyników w docelowych populacjach 	<p>Kryteria włączenia do przeglądu odpowiadają kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Akalabrutynib w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL	<ul style="list-style-type: none"> inne interwencje akalabrutynib dawkowany niezgodnie z ChPL akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem 	<p>Zgodnie z ChPL zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg).</p> <p>Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin.</p> <p>Również we wnioskowanym PL dawkowanie AKA określono poprzez odwołanie do ChPL.</p>
Komparatory	<p><u>I linia leczenia CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). <p><u>Oporna lub nawrotowa CLL:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib (IBR), wenetoklaks + rytuksymab (WEN+R). <p>W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie akalabrutynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowych populacjach chorych na CLL wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT oceniających inne leki lub skojarzenia lekowe zalecane wytycznymi klinicznymi (używając słów kluczowych w oparciu o interwencje dostępne w badaniach RCT dla akalabrutynibu lub poszukiwane) prowadzone w odpowiednich populacjach chorych.</p>	W każdym przypadku dopuszczano obecność placebo, celem zaślepienia ocenianej interwencji	Wśród komparatorów w I linii leczenia nie uwzględniono schematów kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab (CCR), duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R) oraz objętego refundacją po dacie złożenia wniosku, tj. 1 listopada 2021 roku schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia; bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki badania eksperymentalne wczesnych faz I/II parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Akalabrutynib (AKA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów), w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych • doniesienia konferencyjne opisujące wyniki nieopublikowanych w pełnym tekście badań klinicznych z randomizacją i zdefiniowanym komparatorem <p>Komparatory (porównanie pośrednie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych 	<p>Akalabrutynib (AKA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne. <p>Komparatory (porównanie pośrednie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej. 	-
Inne kryteria	Publikacje, w języku polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

Skróty: ECOG – skala Eastern Cooperative Oncology Group służąca do oceny stanu sprawności, IgHV status genu kodującego część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobulin (ang. Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region), iwCLL- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in: Medline (przez PubMed), Embase (przez Elsevier) i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 15 czerwca 2021 r.

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

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 27-28.10.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 9 badań RCT u chorych na CLL wcześniej nieleczonych, w tym:
 - 1 badanie porównujące AKA vs OBI+CHB: *ELEVATE-TN* (*Sharman 2020*),
 - 8 badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego AKA z pozostałymi komparatorami, tj. B+R, R+CHB i FCR:
 - *RESONATE-2* (4 publikacje: *Barr 2018, Burger 2020, Burger 2015, Coutre 2018*)
 - Ibrutinib vs chlorambucyl
 - *MaBLe* (1 publikacja: *Michallet 2018*)
 - Bendamustyna + rytuksymab vs chlorambucyl + rytuksymab
 - *E1912* (1 publikacja: *Shanafelt 2019*)

- Ibrutinib + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
 - ALLIANCE (1 publikacja: *Woyach 2018*)
 - Ibrutinib lub ibrutinib + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab:
 - LRF CLL4 (7 publikacji: *Blakemore 2020, Catovsky 2007, Dearden 2008, Else 2016, Gonzalez 2011, Matutes 2013, Oscier 2010*)
 - Fludarabina + cyklofosfamid vs chlorambucyl¹:
 - CLL8 (4 publikacje: *Fischer 2016, Gobbi 2009, Hallek 2010 i Kutsch 2017*)
 - Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid
 - CLL10 (2 publikacje: *Eichhorst 2016 i Kutsch 2020*)
 - Bendamustyna + rytuksymab vs fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
 - CLL11 (2 publikacje: *Goede 2014, Goede 2015*)
 - Chlorambucyl + obinutuzumab vs chlorambucyl vs chlorambucyl + rytuksymab
2. 3 badania RCT w populacji chorych na oporną/nawrotową CLL:
- a. 1 badanie porównujące AKA vs IBR: ELEVATE-RR (*Byrd 2021*),
 - b. 2 badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego AKA z WEN+R:
 - i. ASCEND (1 publikacja: *Ghia 2020*)
 - AKA vs Bendamustyna+Rytuksymab²,
 - ii. MURANO (3 publikacje: *Kater 2019, Kater 2020, Seymour 2018*)
 - wenetoklaks + rytuksymab vs bendamustyna + rytuksymab.

Doniesienia konferencyjne zidentyfikowane w ramach przeszukiwania abstraktów z konferencji naukowych: *Sharman 2019 (ELEVATE-TN), Sharman 2021 (ELEVATE-TN), Sharman 2021a (ELEVATE-TN), Walker 2021 (ELEVATE-TN), Shanafelt 2019a (E1912), Barr 2021 (RESONATE-2), Goede 2018 (CLL11), Ghia 2019 (ASCEND), Ghia 2020a (ASCEND), Ghia 2020b (ASCEND)*. Włączono także 2 doniesienia konferencyjne (*Hillmen 2021 i Byrd 2021*) prezentujące wyniki nieopublikowanego w czasie składania wniosku, a uzupełnionego na etapie wymagań minimalnych, badania ELEVATE-RR, bezpośrednio porównującego terapię akalabrutynibem z ibrutinibem w populacji chorych na oporną/nawrotową CLL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań bezpośrednio porównujących AKA z komparatorami. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań, a także badań włączonych do porównania pośredniego, znajduje się w rozdziale 16.17 AKL wnioskodawcy oraz w załączniku nr 3 do odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych (ELEVATE-RR).

¹ W porównaniu pośrednim nie wykorzystano danych pochodzących z ramienia fludarabiny w monoterapii.

² W porównaniu pośrednim nie wykorzystano danych pochodzących z ramienia Idelalazyb+rytuksymab

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ELEVATE-TN (Sharman 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Acerta Pharma (Grupa Astra Zeneca)</p>	<p>Badanie randomizowane, bez zaślepienia, trzyramienne*, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Okres obserwacji (mediana, miesiące):</u> 28,3 (dane z publi kacji pełnotekstowej) /46,9 (dane z doniesień konferencyjnych)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa AKA: akalabrutynib doustnie w dawce 100 mg, 2 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Grupa OBI+CHB: OBI podawany dożylnie w schemacie: 1 cykl: w 1. dniu 100 mg, w 2. dniu 900 mg, w 8. dniu 1000 mg oraz w 15 dniu 1000 mg, Cykle 2-6: w 1. dniu w dawce 1000 mg CHB doustnie w dawce 0,5 mg/kg m.c. w 1. i 15. dniu każdego z 6 cykli U pacjentów z grupy OBI+CHB ze stwierdzoną przez IRC progresją choroby możliwy był cross-over na monoterapię AKA.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nieleczona wcześniej, przewlekła białaczka limfocytowa wymagająca leczenia zgodnie z zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) Wiek: ≥ 65 lat lub > 18 i < 65 lat, przy spełnieniu co najmniej jednego z kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> klirens kreatyniny 30-69 ml/min z użyciem wzoru Cockcroft-Gaulta współchorobowość w geriatrycznej skali CIRS >6 Stan sprawności wg. ECOG 0-2 <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe CLL (wcześniejsza miejscowa radio-terapia jest dozwolona) Rozpoznany chłoniak ośrodkowego układu nerwowego lub białaczka z zajęciem OUN Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera Brakująca lub niekompletna dokumentacja wyników hybrydyzacji fluorescencyjnej in situ (FISH) odzwierciedlająca obecność lub brak delecji 17p oraz procent komórek z delecją w dokumentacji pacjentów przed randomizacją <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=535, w tym: Grupa AKA: 179 Grupa OBI+CHB: 177</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję (IRC, z ang. independent review committee) dla porównania grup AKA+OBI vs OBI+CHB <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) PFS oceniane przez niezależną komisję dla porównania AKA vs OBI+CHB PFS oceniane przez badaczy Odpowiedź na leczenie oceniana przez IRC Odpowiedź na leczenie oceniana badaczy Bezpieczeństwo
<p>ELEVATE-RR (Byrd 2021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Acerta Pharma (Grupa Astra Zeneca)</p>	<p>Badanie randomizowane, bez zaślepienia, wieloośrodkowe, fazy III</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>noninferiority**</i></p> <p><u>Okres obserwacji (mediana, miesiące):</u> 40,9 (dane z doniesień konferencyjnych)</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa AKA: akalabrutynib doustnie w dawce 100 mg, 2 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Grupa IBR: ibrutynib doustnie w dawce 420 mg, 1 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej leczenia wg wytycznych iwCLL Zastosowanie wcześniej ≥ 1 terapii CLL Potwierdzona obecność delecji 17p i/lub 11q Wiek: ≥ 18 lat Stan sprawności wg. ECOG 0-2 <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznany chłoniak ośrodkowego układu nerwowego lub białaczka z zajęciem OUN Rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera wcześniejsze leczenie IBR lub inhibitorem BCR lub inhibitorem BCL-2 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję (IRC) <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Częstość występowania migotania przedsionków (dowolnego stopnia) Częstość występowania infekcji (stopień 3 lub wyższy) Częstość występowania transformacji Richtera Przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Leczenie chemioterapią, radioterapią wiązką zewnętrzną, przeciwciałami przeciwnowotworowe lub lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianych leków Wykluczano chorych z istotną chorobą sercowo-naczyniową, przebyłym udarem lub krwotokiem śródczaszkowym (w okresie 6 miesięcy przed randomizacją), niekontrolowaną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną lub idiopatyczną płamicą małopłytkową czy skazą krwotoczną w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=533, w tym: Grupa AKA: 268 Grupa IBR: 265</p>	

*W badaniu uczestniczyli również pacjenci otrzymujący AKA+OBI. Ramienia tego nie uwzględniono w opisie, ponieważ nie stanowi przedmiotu zainteresowania w niniejszej AWA.

**Dla głównego punktu końcowego analizy, tj. przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej, ocenianego centralnie, przez niezależną, poddaną zaślepieniu komisję (IRC, z ang. independent review committee). W przypadku dodatkowych punktów końcowych testowano hipotezę superiority. Ocena ta odbywała się w sposób hierarchiczny, w kolejności: 1) częstość występowania migotania/trzepotania przedsionków o nasileniu dowolnego stopnia, 2) częstość występowania zakażeń wymagających leczenia ≥ 3 stopnia nasilenia, 3) częstość występowania transformacji Richtera, 4) przeżycie całkowite (OS). W przypadku braku spełnienia kryterium superiority dla jednego z punktów końcowych zaprzestawano oceny kolejnych.

Skróty: IRC – niezależna komisja (ang. independent review committee), ECOG – skala Eastern Cooperative Oncology Group służąca do oceny stanu sprawności, CIRS - Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic Lymphocytic Leukemia)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych randomizowanych badań z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego.

Oba badania były prowadzone bez zaślepienia, jednak w przypadku oceny obiektywnych zdarzeń (takich jak przeżycie całkowite) lub oceny punktu końcowego przez niezależną, zaślepioną komisję, ryzyko popełnienia błędu systematycznego uznano za niskie. Ocena analityków Agencji pokrywa się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Punkt końcowy	Oceniany element					
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
ELEVATE-TN						
PFS (IRC)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez niezależną komisję	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
MRD oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Punkt końcowy	Oceniany element					
	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
TTNT oceniany przez badaczy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
ELEVATE-RR						
PFS (IRC)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 14 AKL):

- Szersza populacja w badaniu w porównaniu do obowiązującego programu lekowego dla OBI+CHB jest [...] pod względem stopnia sprawności, gdyż w próbie uwzględniano chorych z punktacją 0-2 według ECOG, a w programie dla komparatora tylko z punktacją 1 według WHO. Natomiast dla proponowanego programu lekowego dla AKA kryterium sprawności jest zgodne z analizowanym badaniem (ECOG 0-2);

Komentarz analityków: Zarówno w badaniu ELEVATE-TN jak i ELEVATE-RR, zdecydowana większość badanej populacji (92,2% w AKA i 94,4% w OBI+CHB oraz 92,2% w AKA i 91,7% w IBR) stanowili pacjenci z wyjściowym stanem sprawności ECOG 0-1, a więc stosunkowo dobrym³, który skutkować może lepszym rokowaniem.

- W ramach badania ELEVATE-TN po wystąpieniu progresji choroby w ocenie IRC w grupie OBI+CHB dopuszczono cross-over na monoterapię AKA, z której skorzystało 45 z 55 chorych wymagających kolejnej linii leczenia, co wpływa na wiarygodność analizy OS w dłuższym okresie obserwacji;

Komentarz analityków: Przejście 45 (82%) z 55 pacjentów wymagających kolejnej terapii z grupy OBI+CHB na leczenie monoterapią AKA dotyczy okresu obserwacji o medianie 28,3 miesiąca. Na wiarygodność analizy OS wpływa również fakt, że dane z badania są niedojrzałe – w krótszym okresie

³ Źródło: Krzakowski 2015

Stopień sprawności	Opis
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

obserwacji wystąpiło 9 zgonów w grupie AKA i 11 zgonów w grupie kontrolnej, a obserwowane 48-miesięczne przeżycie wyniosło 88%.

- *W próbie ELEVATE-TN i ELEVATE-RR nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, jednak ocenę PFS, jak i odpowiedzi na leczenie dokonywała także niezależna i zaślepiiona komisja centralna IRC;*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Badanie ELEVATE-RR

- W badaniu ELEVATE-TN pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło PFS oceniane przez niezależną komisję dla porównania grup AKA+OBI vs OBI+CHB, które nie stanowi przedmiotu zainteresowania niniejszej AWA. Może to nieznacznie ograniczać wiarygodność wnioskowania dla porównania AKA vs OBI+CHB.
- Najczęściej stosowanymi schematami wcześniejszej terapii w badaniu ELEVATE-RR były leki alkilujące (do których należą m.in. bendamustyna, chlorambucyl i cyklofosfamid; odpowiednio 90,3% w grupie AKA i 90,6% w grupie IBR), przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab i obinutuzumab; odpowiednio 84,7% i 86,4%), analogi puryn (fludarabina i kladrybina; odpowiednio 64,2% i 59,6%) i steroidy (odpowiednio 23,1% oraz 23,4%). Schematy te pokrywają się ze schematami rekomendowanymi i refundowanymi obecnie w Polsce. Warto jednak zwrócić uwagę, że od 1 listopada 2021 roku w pierwszej linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53) finansowany ze środków publicznych jest również schemat wenetoklaks (inhibitor białka antyapoptotycznego BCL-2) + obinutuzumab. U pacjentów w badaniu ELEVATE-RR nie stosowano inhibitorów BCL-2 przed AKA,

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 14 AKL):

- *W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją oceniające akalabrutynib wśród pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo CLL – ELEVATE-TN, umożliwiające bezpośrednie porównanie AKA w monoterapii z jednym ze zdefiniowanych komparatorów: CHB+OBI, a także wśród chorych z nawrotową/oporną CLL badanie ELEVATE-RR, porównujące AKA z ibrutinibem. Nie odnaleziono jednak badań pozwalających bezpośrednio porównać akalabrutynib z pozostałymi komparatorami stosowanymi w I linii leczenia systemowego: R+B, FCR oraz CHB+R, a także z WEN+R w opornej/nawrotowej CLL. Z tego względu konieczne było wykonanie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej NMA, które to podejście z założenia charakteryzuje się niższą wiarygodnością;*

Komentarz analityków: Wśród komparatorów w pierwszej linii leczenia systemowego nie uwzględniono również refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab (CCR), duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R) oraz objętego refundacją po dacie złożenia wniosku, tj. 1 listopada 2021 roku schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI). Brak uwzględnienia jako komparatorów schematów CCR i HDMP+R wnioskodawca argumentuje brakiem zaleceń w europejskich wytycznych praktyki klinicznej jak i brakiem wskazania tych schematów wśród terapii najczęściej stosowanych w rzeczywistej polskiej praktyce klinicznej przez ankietowanych ekspertów.

Ograniczenia porównania pośredniego – populacja chorych wcześniej nieleczonych:

- W porównaniu pośrednim zaplanowano i przeprowadzono ocenę OS, jednak porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego było obarczone ograniczeniami wynikającymi głównie z niedojrzałości analiz OS w uwzględnionych badaniach (w tym przede wszystkim w badaniu ELEVATE-TN, stanowiące jedyne źródło informacji o skuteczności akalabrutynibu wykorzystane w porównaniu pośrednim). Kolejnym ograniczeniem był problem możliwości zmiany terapii pacjentów po progresji (cross-over), którego wpływ starano się zmniejszyć przyjmując w podstawowym wariancie analizy założenie, że zostaną w nim wykorzystane wyniki OS uzyskane w trakcie głównych analiz PFS – co z kolei skutkowało kolejnym ograniczeniem w postaci różnych okresów obserwacji, w których oceniano OS [...];
- Zróżnicowanie kryteriów odnoszących się do wieku, stanu ogólnego i/lub współchorobowości pomiędzy badaniami związane było z obowiązującymi w okresie opracowywania protokołów tych badań wytycznymi praktyki klinicznej. Za złoty standard uważano immunochemioterapię w schemacie FCR, a wcześniej – chemioterapię z udziałem fludarabiny (FC). Z tego względu pacjenci zdolni tolerować tego typu agresywne leczenie, tj. młodszy i w dobrym stanie ogólnym (ang. fit), nie byli kwalifikowani do badań, w których testowano mniej toksyczne terapie, dedykowane jako alternatywa u osób starszych i/lub z istotnym obciążeniem chorobami współistniejącymi (ELEVATE-TN, ALLIANCE, RESONATE-2). Z kolei stosowanie w badaniu schematów opartych na fludarabinie, w szczególności schematu FCR, powodowało konieczność wykluczenia, ze względów bezpieczeństwa, osób starszych i w gorszym stanie ogólnym/ze współchorobowością (ang. unfit; badanie E1912). Opracowanie leków z grupy inhibitorów BTK, takich jak akalabrutynib, doprowadziło do przełamania podziału na terapie dla pacjentów fit i unfit i zmiany w wytycznych – wnioskowana terapia jest zarejestrowana i kierowana we wnioskowanym programie do obu wymienionych grup pacjentów. Z uwagi jednak na obowiązujące autorów dostępnych badań wcześniejsze wytyczne i przeciwwskazania do poszczególnych terapii, przeprowadzenie porównania akalabrutynibu z właściwymi komparatorami w populacji homogenicznej pod względem wieku, stanu ogólnego i współchorobowości nie jest możliwe.

Ograniczenia porównania pośredniego – chorzy z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową:

- W badaniu ASCEND grupę kontrolną stanowiła terapia z wyboru lekarza (IC), na którą składały się terapie B+R (36/155 chorych, 23%) oraz IDE+R (119/155, 77%), wyniki w podgrupie B+R przedstawiono jedynie dla oceny PFS i bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania, w pozostałych analizach w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki w ramieniu IC. Założenie to wydaje się racjonalne, biorąc pod uwagę podobne wyniki PFS uzyskane w podziale na otrzymane leczenie kontrolne;
- Populacja badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej obejmowała dorosłych z CLL, wcześniej leczonych (≥ 1 linii leczenia), przy czym w próbie ASCEND około 10-12% chorych otrzymało uprzednio powyżej 3 linii terapii, a praktycznie nie było takich pacjentów w MURANO, przez co uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA. Należy także zauważyć, że zgodnie z kryteriami włączenia do badania MURANO wymagano ECOG 0-1, natomiast kryteria włączenia do próby ASCEND były szersze (ECOG 0-2) i około 12-14% chorych było w stanie sprawności ECOG 2. Zatem kryterium ECOG w próbie ASCEND jest tożsame z kryteriami dla wnioskowanego programu lekowego, co potwierdza wiarygodność zewnętrzną wyników z tego badania, ale może stanowić, że uzyskane wyniki porównania pośredniego są konserwatywne dla AKA;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie odnaleziono badań porównujących jakość życia pacjentów leczonych AKA w porównaniu do komparatorów innych niż OBI+CHB. Jednocześnie dane dla porównania AKA vs OBI+CHB pochodzą jedynie z abstraktu konferencyjnego i nie umożliwiają pokazania różnicy w skuteczności za pomocą parametru MD, przez co możliwość wnioskowania na ich podstawie jest ograniczona.
- Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania nie umożliwiły przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa dla porównania AKA z B+R i z FCR.
- Porównanie pośrednie zostało wykonane za pomocą metaanalizy sieciowej, która nie umożliwia pełnej weryfikacji wyników ze względu na brak dostępu do wykorzystanych kodów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Tam, gdzie było to możliwe, przedstawiono dane w najdłuższym dostępnym czasie obserwacji. Ponieważ w przypadku badania ELEVATE-TN dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana 46,9 miesiąca) pochodzą z doniesień konferencyjnych Sharman 2021 i Sharman 2021a, dodatkowo przedstawiono wyniki z krótszego okresu obserwacji (median 28,3 miesiąca) pochodzące z publikacji pełnotekstowej. Niektóre informacje dot. ELEVATE-TN – np. liczba zgonów – zostały uzupełnione o dane z EPAR 2020.

W AWA przedstawiono tylko te wyniki porównania pośredniego, które odnoszą się do komparatorów dla AKA. Dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono wyniki modelu (fixed/random), który charakteryzował się lepszym dopasowaniem danych na podstawie parametru DIC. W nielicznych punktach końcowych, w których parametr DIC był zbliżony dla obu modeli, za lepiej dopasowany model uznano ten, który miał nieznacznie wyższy parametr DIC, ale węższe przedziały ufności. Szczegółowe informacje dotyczące wyboru poszczególnych modeli znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

Przeżycie całkowiteI linia – AKA vs OBI+CHB

Mediana przeżycia całkowitego w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta w żadnej z dwóch przedstawianych grup, a analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych różnic między grupami. W okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca wystąpiło 9 zgonów w grupie AKA i 11 zgonów w grupie OBI+CHB. 48-miesięczne przeżycie oszacowano na 88% zarówno w grupie AKA jak i w grupie OBI+CHB.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AKA vs OBI+CHB (ELEVATE-TN) – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	AKA (N=179)		OBI+CHB (N=177)		HR (95% CI), p
		Mediana [mies.] (zakres)	Liczba zdarzeń	Mediana [mies.] (zakres)	Liczba zdarzeń	
OS	46,9*	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	0,95 (0,52; 1,74), p = 0,9164
	28,3**	NO (NDO, NDO)	9	NO (NDO, NDO)	11	0,60 (0,28; 1,27), p = 0,1556

*dane z doniesienia konferencyjnego Sharman 2021 i Sharman 2021a

**dane z publikacji Sharman 2020

Skróty: bd. – brak danych, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny

I linia – AKA vs pozostałe komparatory (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania z B+R i z FCR.

Tabela 13. Wyniki porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	HR (95% CrI)
OS	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,39 (0,16; 0,96)
	AKA vs B+R		0,40 (0,13; 1,22)
	AKA vs FCR		0,39 (0,12; 1,32)

Skróty: CHB+R – chlorambucyl + rytuksymab, B+R – bendamustyna + rytuksymab, FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

≥II linia – AKA vs IBR

W okresie obserwacji o medianie 40,9 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Nie wykazano istotnych różnic między grupami.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AKA vs IBR (ELEVATE-RR) – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	AKA (N=268)		IBR (N=265)		HR (95% CI)
		Mediana [mies.] (zakres)	Liczba zdarzeń	Mediana [mies.] (zakres)	Liczba zdarzeń	
OS	40,9	NO	63	NO	73	0,82 (0,59; 1,15)

Skróty: bd. – brak danych, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny

≥II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku zgonu chorych leczonych AKA, w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię WEN+R.

Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	HR (95% CrI)
OS	AKA vs WEN+R	Podstawowy – populacja ogólna	1,75 (0,68; 4,47)

Skróty: WEN+R – wenetoklaks + rytuksymab

Jakość życiaI linia – AKA vs OBI+CHB

W doniesieniu konferencyjnym *Walker 2021* przedstawiono informacje na temat punktów końcowych ocenianych przez pacjenta, w której wykonano ocenę za pomocą kwestionariusza FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (GFS) (skala 0-52, niższa wartość oznacza większe zmęczenie, klinicznie znacząca poprawa $\geq+3$) oraz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (GHS) (skala 0-100, niższa wartość oznacza gorszą jakość życia, klinicznie znacząca poprawa $>+8$). Ocenę wykonano u wszystkich pacjentów (z wyłączeniem tych, u których stwierdzono progresję) oraz u pacjentów z ciężkim zmęczeniem wyjściowo (punktacja GFS ≤ 34). Ciężkie zmęczenie występowało u 56/157 (36%) pacjentów z grupy AKA i 42/141 (30%) chorych z grupy OBI+CHB.

W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku) niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy. Większa poprawa była obserwowana u pacjentów z wyjściowo ciężkim zmęczeniem.

W ramach analizy post-hoc wykonano także analizę czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS (TTD, z ang. *clinically meaningful deterioration*, zmiana ≤-3). Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była istotnie statystycznie dłuższa podczas monoterapii AKA (16,9 miesiąca) w porównaniu do OBI+CHB (5,7 miesiąca), $p = 0,0376$.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AKA vs OBI+CHB (ELEVATE-TN; Walker 2021) – punkty końcowe oceniane przez pacjenta

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MD (n)	
		AKA	OBI+CHB
Jakość życia wg. GFS	Baseline	Bd. (n=157)	Bd. (n=141)
Jakość życia wg. GHS		Bd. (n=157)	Bd. (n=142)
Poprawa GFS	4	2,76 (n = 136)	1,26 (n = 121)
Poprawa GHS		5,35 (n = 137)	2,53 (n = 122)
Poprawa GFS	96	4,94 (n = 81)	3,86 (n = 38)
Poprawa GHS		7,01 (n = 82)	2,41 (n = 38)

Skróty: FACIT-Fatigue (GFS) – skala do oceny zmęczenia (ang. Global Fatigue Scale), Jakość życia wg EORTC QLQ-C30 (GHS) – kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową (ang. Quality of Life of Cancer Patients Global Health Status)

I linia – AKA vs pozostałe komparatory

Brak danych.

≥II linia – AKA vs IBR

Brak danych.

≥II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Brak danych.

Przeżycie wolne od progresji choroby

I linia – AKA vs OBI+CHB

Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji (IRC) w krótszym okresie obserwacji w grupie AKA nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB wynosiła 22,6 miesiąca. Ryzyko zdarzenia określonego jako progresja choroby lub zgon w grupie AKA było istotnie statystycznie, o ok. 80% niższe w porównaniu do grupy OBI+CHB. Podobne wnioskowanie dotyczy okresu obserwacji o medianie 46,9 miesiąca. 48-miesięczny PFS (IRC) oszacowano na 78% w grupie AKA i 25% w grupie OBI+CHB.

Mediana czasu do progresji lub zgonu oceniana u pacjentów po progresji choroby lub w przypadku zgonu wyniosła 13,9 miesiąca (IQR: 5,7; 23,4) dla 26 pacjentów w grupie AKA i 16,4 miesiąca (IQR:11,8; 21,0) dla 93 pacjentów w grupie OBI+CHB:

Mediana PFS w ocenie badacza w grupie AKA w krótszym okresie obserwacji nie została osiągnięta, a w grupie OBI+CHB wyniosła 27,8 miesiąca. Porównanie ryzyka progresji choroby lub zgonu było zbliżone do analizy głównej – w grupie AKA było istotnie statystycznie, o ok. 84% niższe niż w grupie leczonej obinutuzumabem z chlorambucylem.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AKA vs OBI+CHB (ELEVATE-TN) – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Populacja	AKA (N=179)		OBI+CHB (N=177)		HR (95% CI), p	
			Mediana [mies.] (95% CI)	Liczba zdarzeń	Mediana [mies.] (95% CI)	Liczba zdarzeń		
PFS (IRC)	46,9*	Ogólna	NO	Bd.	27,8.	Bd.	0,19 (0,13; 0,28), p < 0,0001	
	28,3**	Ogólna	NO (34,2; NDO)	14	22,6 (20,2; 27,6)	93	0,20 (0,13; 0,30), p < 0,0001	

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Populacja	AKA (N=179)		OBI+CHB (N=177)		HR (95% CI), p
			Mediana [mies.] (95% CI)	Liczba zdarzeń	Mediana [mies.] (95% CI)	Liczba zdarzeń	
PFS w ocenie badaczy	46,9*	Ogólna	Bd.	Bd.	27,8 (bd.)	Bd.	0,19 (0,13; 0,28), p < 0,0001
	28,3**	Ogólna	NO (NDO, NDO)	Bd.	27,8 (22,6; 28,8)	Bd.	0,16 (0,10; 0,27), p < 0,0001
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*dane z doniesienia konferencyjnego Sharman 2021 i Sharman 2021a

**dane z publikacji Sharman 2020

Skróty: bd. – brak danych, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny

I linia – AKA vs pozostałe komparatory (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie AKA w populacji ogólnej [redacted] wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu z CHB+R, B+R i FCR. [redacted]

Wyniki NMA były przez wnioskodawcę testowane w ramach analizy wrażliwości, która potwierdziła wnioskowanie z analizy podstawowej.

Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	HR (95% CrI)
PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,08 (0,05; 0,13)
	AKA vs B+R		0,12 (0,07; 0,21)
AKA vs FCR	0,17 (0,10; 0,30)		

Skróty: CHB+R – chlorambucyl + rytuksymab, B+R – bendamustyna + rytuksymab, FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

≥II linia – AKA vs IBR

W populacji ogólnej mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 38,4 miesiąca zarówno w grupie AKA jak i w grupie IBR. Wykazano spełnienie kryterium *non-inferiority* w zakresie opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu dla monoterapii akalabrutynibem w odniesieniu do terapii ibrutynibem.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AKA vs IBR (ELEVATE-RR; Byrd 2021) – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji (zakres) [mies.]	Populacja	AKA		IBR		HR (95% CI), p
			Mediana [mies.] (95% CI)	Liczba zdarzeń (n/N)	Mediana [mies.] (95% CI)	Liczba zdarzeń (n/N)	
PFS (IRC)	40,9 (0,0 – 59,1)	Ogólna	38,4 (33,0; 38,6)	143/268	38,4 (33,0; 41,6)	136/265	1,00 (0,79; 1,27)
PFS w ocenie badaczy	40,9 (0,0 – 59,1)	Ogólna	46,9 (42,4; NO)	114/268	44,1 (41,5; NE)	114/265	0,90 (0,69; 1,16)

Skróty: bd. – brak danych, NO – nie osiągnięto, NDO – niemożliwe do oceny

≥II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AKA a WEN+R w populacji ogólnej

Warianty analizy wrażliwości przeprowadzone w populacji ogólnej potwierdziły wnioskowanie o braku różnic w skuteczności pomiędzy AKA a WEN+R.

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	HR (95% CrI)
PFS	AKA vs WEN+R	Podstawowy – populacja ogólna	1,89 (0,89; 4,00)

Skróty: WEN+R – wentoklaks + rytuksymab

Odpowiedź na leczenie

I linia – AKA vs OBI+CHB

W badaniu ELEVATE-TN nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami AKA i OBI+CHB w zakresie ryzyka wystąpienia odpowiedzi ogólnej na leczenie w populacji ogólnej

Wykazano istotnie statystycznie wyższe w grupie AKA niż w grupie OBI+CHB ryzyko uzyskania odpowiedzi częściowej i istotnie statystycznie niższe ryzyko uzyskania odpowiedzi całkowitej.

Szczegółowe wyniki i omówienie kryteriów odpowiedzi klinicznej wykorzystanych w badaniu ELEVATE-TN przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AKA vs OBI+CHB (ELEVATE-TN; Sharman 2020) – odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję (IRC)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Populacja	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
			AKA	OBI+CHB		
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) ^{^^}	28,3	Ogólna	153/179 (85,5)	139/177 (78,5)	1,09 (0,99; 1,20) p = 0,09	-

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Populacja	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
			AKA	OBI+CHB		
Odpowiedź całkowita		Ogólna	1/179 (0,6)	8/177 (4,5)	0,12 (0,02; 0,98), p = 0,048	26 (14; 141)
Całkowita odpowiedź z niepełną odbudową hematologiczną		Ogólna	0/179 (0,0)	0/177 (0,0)	-	-
Częściowa odpowiedź		Ogólna	150/179 (83,8)	128/177 (72,3)	1,16 (1,04; 1,30), p = 0,01	9 (5; 34)
Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi		Ogólna	2/179 (1,1)	3/177 (1,7)	0,66 (0,11; 3,90), p = 0,646	-
Choroba stabilna		Ogólna	8/179 (4,5)	15/177 (8,5)	0,53 (0,23; 1,21) p = 0,132	-

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

Tabela 22. Kryteria odpowiedzi klinicznej na leczenie iwCLL 2008 używane w badaniu *ELEVATE-TN (Sharman 2020)*.

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpicik kostny	Badanie fizykalne [@] (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
Odpowiedź całkowita	$< 4 \times 10^9/l$	Normokomórkowy, $< 30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $> 1,5$ cm)	Liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/l$ Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ Hemoglobina $> 11,0$ g/dL [^]
Odpowiedź całkowita z niepełną odbudową hematologiczną	$< 4 \times 10^9/l$	Ubogokomórkowy, $< 30\%$ limfocytów, brak guzków B-limfoidalnych	W normie (np. brak węzłów chłonnych $> 1,5$ cm)	Utrzymująca się niedokrwistość, małopłytkowość lub neutropenia związana z toksycznością leczenia
Częściowa odpowiedź z guzkami limfoidalnymi	Odpowiedź całkowita z obecnością guzków limfoidalnych w szpiciku kostnym odzwierciedlających chorobę resztkową			
Odpowiedź częściowa	$< 5 \times 10^9/l$ lub spadek $\geq 50\%$ od oceny początkowej	Nieoceniany	Zmniejszenie $\geq 50\%$ limfadenopatii ^{&} i/lub powiększenia wątroby lub śledziony	Liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/l$ LUB Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ lub poprawa o 50% od oceny początkowej LUB Hemoglobina $> 11,0$ g/dL lub poprawa o 50% od oceny początkowej [^]
Odpowiedź częściowa z limfocytozą	$< 5 \times 10^9/l$ i spadek $< 50\%$ od oceny początkowej	Nieoceniany	Zmniejszenie $\geq 50\%$ limfadenopatii ^{&} i/lub powiększenia wątroby lub śledziony	Liczba neutrofilii $> 1,5 \times 10^9/l$ LUB Liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$ lub poprawa o 50% od oceny początkowej LUB Hemoglobina $> 11,0$ g/dL lub poprawa o 50% od oceny początkowej [^]
Choroba stabilna	Brak progresji choroby i nieosiągnięcie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie			
Progresja choroby	Wzrost $\geq 50\%$ od oceny początkowej i ≥ 5000 limfocytów/ μl	Nieoceniany (poza rozpoznaniem progresji stwierdzonej na podstawie postępujących cytopenii)	Pojawienie się nowych zmian lub pojawienie się hepato- lub splenomegalii LUB	Spadek liczby płytek krwi o $\geq 50\%$ od oceny początkowej wtórny do CLL LUB

Kategoria odpowiedzi	Liczba limfocytów	Szpic kostny	Badanie fizykalne [@] (węzły chłonne, wątroba, śledziona)	Krew obwodowa
			Powiększenie limfadenopatii o $\geq 50\%$ LUB Powiększenie hepatomegalii o $\geq 50\%$ LUB Powiększenie splenomegalii o $\geq 50\%$	Spadek poziomu hemoglobiny o > 2 g/dl od oceny początkowej wtórny do CLL

Odpowiedź całkowita: spełnione wszystkie kryteria i brak głównych objawów CLL; **odpowiedź częściowa:** spełnione ≥ 2 kryteria dot. limfadenopatii, splenomegalii, hepatomegalia lub liczby limfocytów + spełnione jedno kryterium dot. liczby neutrofilii, płytek krwi lub poziomu hemoglobiny; **częściowa odpowiedź z limfocytozą:** obecność limfocytozy + zmniejszenie o $\geq 50\%$ limfadenopatii i/lub powiększenia wątroby lub śledziony + spełnione jedno kryterium dot. liczby neutrofilii, płytek krwi lub poziomu hemoglobiny; **progressja choroby:** spełnione ≥ 1 kryterium lub transformacja do nowotworu o bardziej agresywnej histologii, np. zespół Richtera; przy stwierdzeniu progresji choroby na podstawie postępującej cytopenii wymagane było potwierdzenie przy użyciu biopsji szpiku; nie rozpoznawano progresji przy stwierdzeniu izolowanej limfocytozy związanej z leczeniem bez towarzyszących jej objawów;

[@]w przypadku wcześniejszych nieprawidłowości można było posłużyć się badaniem tomografii komputerowej brzucha, miednicy i klatki piersiowej;

[&]w odniesieniu do sumy ≤ 6 węzłów chłonnych lub do największego wymiaru powiększonych węzłów chłonnych wykrytych przed rozpoczęciem terapii przy braku powiększenia jakiegokolwiek węzła chłonnego i braku nowych powiększonych węzłów chłonnych;

[^]bez przetoczeń produktów krwiopochodnych, bez konieczności stosowania egzogennych czynników wzrostu.

I linia – AKA vs pozostałe komparatory (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania z B+R i z FCR.

Tabela 23. Wyniki porównania pośredniego – ogólna odpowiedź na leczenia (ORR)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	OR (95% CrI)
ORR	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	2,75 (1,39; 5,47)
	AKA vs B+R		1,09 (0,43; 2,77)
	AKA vs FCR		1,14 (0,45; 2,85)

Skróty: CHB+R – chlorambucyl + rytuksymab, B+R – bendamustyna + rytuksymab, FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

\geq II linia – AKA vs IBR

Brak danych.

\geq II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała nie wykazała istotnych różnic w szansie uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie.

Tabela 24. Wyniki porównania pośredniego – ogólna odpowiedź na leczenia (ORR)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	OR (95% CrI)
ORR	AKA vs WEN+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,69 (0,10; 4,77)

Skróty: WEN+R – wenetoklaks + rytuksymab

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

I linia – AKA vs OBI+CHB

W grupie AKA odnotowano 12 zgonów (7% pacjentów), a w grupie OBI+CHB 15 zgonów (9% pacjentów). Najczęstszą przyczyną zgonu w obu grupach były zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 3,4% chorych z grupy AKA i 6,5% pacjentów z grupy OBI+CHB.

W grupie AKA wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie OBI+CHB ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 . stopniu nasilenia), krwawienia, zakażenia, bólu głowy, biegunki, urazów, bólu stawów, kaszlu, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i wysypki. Jednocześnie w grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie OBI+CHB ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 . stopniu nasilenia), zespołu rozpadu guza, neutropenii, reakcji związanych z wlewem, gorączki i małopłytkowości. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania AKA vs OBI+CHB (ELEVATE-TN; Sharman 2020 – mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	OBI+CHB		
Zgon	Nd.	12/179 (6,7)	15/169 (8,9)	0,76 (0,36; 1,57) p = 0,451	-
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	bez względu na stopień nasilenia	16/179 (8,9)	25/169 (14,8)	0,60 (0,33; 1,09) p = 0,095	-
SAEs	≥ 3 stopniu nasilenia	53/179 (29,6)	33/169 (19,5)	1,52 (1,04; 2,22) p = 0,032	10 (6; 90)
	bez względu na stopień nasilenia	57/179 (31,8)	37/169 (21,9)	1,45 (1,02; 2,08) p = 0,039	11 (6; 142)
AEs	≥ 3 stopniu nasilenia	89/179 (49,7)	118/169 (69,8)	0,71 (0,60; 0,85) p < 0,001	5 (4; 10)
	bez względu na stopień nasilenia	170/179 (95,0)	167/169 (98,8)	0,96 (0,93; 1,00) p = 0,038	27 (14; 397)
Klinicznie istotne AEs					
Zdarzenia sercowe	bez względu na stopień nasilenia	25/179 (14,0)	13/169 (7,7)	1,82 (0,96; 3,43) p = 0,066	-
Migotanie przedsionków		7/179 (3,9)	1/169 (0,6)	6,61 (0,82; 53,15) p = 0,076	-
Tachyarytmia komorowa		0/179 (0,0)	0/169 (0,0)	-	-
Krwawienie		70/179 (39,1)	20/169 (11,8)	3,30 (2,11; 5,18) p < 0,001	4 (3; 6)
Nadciśnienie		8/179 (4,5)	6/169 (3,6)	1,26 (0,45; 3,55) p = 0,664	-
Zakażenia		117/179 (65,4)	74/169 (43,8)	1,49 (1,22; 1,83) p < 0,001	5 (4; 9)
Zespół rozpadu guza		0/179 (0,0)	15/169 (8,9)	0,03 (0,00; 0,51) p = 0,015	12 (8; 23)
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Ból głowy	bez względu na stopień nasilenia	66/179 (36,9)	20/169 (11,8)	3,12 (1,98; 4,91) p < 0,001	4 (3; 7)
Biegunka		62/179 (34,6)	36/169 (21,3)	1,63 (1,14; 2,31) p = 0,007	8 (5; 25)
Neutropenia		19/179 (10,6)	76/169 (45,0)	0,24 (0,15; 0,37) p < 0,001	3 (3; 4)
Zmęczenie		33/179 (18,4)	29/169 (17,2)	1,07 (0,68; 1,69) p = 0,756	-
Urazy		27/179 (15,1)	7/169 (4,1)	3,64 (1,63; 8,14) p = 0,002	10 (6; 21)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	OBI+CHB		
Ból stawów		28/179 (15,6)	8/169 (4,7)	3,30 (1,55; 7,05) p = 0,002	10 (6; 22)
Kaszel		33/179 (18,4)	15/169 (8,9)	2,08 (1,17; 3,68) p = 0,012	11 (6; 41)
Zakażenie górnych dróg oddechowych		33/179 (18,4)	14/169 (8,3)	2,23 (1,24; 4,01) p = 0,008	10 (6; 33)
Nudności		40/179 (22,3)	53/169 (31,4)	0,71 (0,50; 1,01) p = 0,060	-
Zawroty głowy		21/179 (11,7)	10/169 (5,9)	1,98 (0,96; 4,09) p = 0,064	-
Ból pleców		25/179 (14,0)	14/169 (8,3)	1,69 (0,91; 3,13) p = 0,099	-
Zaparcia		20/179 (11,2)	17/169 (10,1)	1,11 (0,60; 2,05) p = 0,736	-
Reakcja związane z wlewem		0/179 (0,0)	67/169 (39,6)	0,01 (0,00; 0,11) p < 0,001	3 (3; 4)
Wymioty		22/179 (12,3)	19/169 (11,2)	1,09 (0,61; 1,95) p = 0,762	-
Gorączka		12/179 (6,7)	35/169 (20,7)	0,32 (0,17; 0,60) p < 0,001	8 (5; 15)
Małopłytkowość		13/179 (7,3)	24/169 (14,2)	0,51 (0,27; 0,97); p = 0,040	15 (8; 225)
Zakażenie dróg moczowych		22/179 (12,3)	8/169 (4,7)	2,60 (1,19; 5,67) p = 0,0167	14 (8; 57)
Niedokrwistość		25/179 (14,0)	20/169 (11,8)	1,18 (0,68; 2,04); p = 0,554	-
Wysypka		25/179 (14,0)	8/169 (4,7)	2,95 (1,37; 6,36) p = 0,006	11 (7; 31)
Duszność		12/179 (6,7)	17/169 (10,1)	0,67 (0,33; 1,35) p = 0,262	-

I linia – AKA vs pozostałe komparatory (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie CHB+R i istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia. Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania nie umożliwiły przeprowadzenia porównania AKA z B+R i z FCR.

Tabela 26. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	OR (95% CrI)
SAEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	2,29 (1,24; 4,25)
	AKA vs B+R		Bd.
	AKA vs FCR		Bd.
AEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,30 (0,04; 1,60)
	AKA vs B+R		Bd.
	AKA vs FCR		Bd.
	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,26 (0,13; 0,51)

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	OR (95% CrI)
Neutropenia \geq 3 stopnia	AKA vs B+R		Bd.
	AKA vs FCR		Bd.
Trombocytopenia \geq 3 stopnia	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,72 (0,18; 2,66)
	AKA vs B+R		Bd.
	AKA vs FCR		Bd.
Zakażenia \geq 3 stopnia	AKA vs CHB+R	Podstawowy – populacja ogólna	1,80 (0,75; 4,40)
	AKA vs B+R		Bd.
	AKA vs FCR		Bd.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), CHB+R – chlorambucyl + rytuksymab, B+R – bendamustyna + rytuksymab, FCR – fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)

\geq II linia – AKA vs IBR

W grupie AKA odnotowano 62 zgony (23% pacjentów), a w grupie IBR 73 zgony (28% pacjentów). Najczęstszą przyczyną zgonu w obu grupach były zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u 10,5% chorych z grupy AKA i 12,5% pacjentów z grupy IBR.

W grupie AKA wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia bólu głowy i kaszlu. Jednocześnie w grupie AKA odnotowano istotnie statystycznie niższe niż w grupie IBR ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, migotania/trzepotania przedsionków, krwotoków, choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc, biegunki, bólu stawów, nadciśnienia tętniczego, urazów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczu mięśni i zaburzeń trawienia. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi (>30% pacjentów) w obu grupach były biegunka i ból głowy.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania AKA vs IBR (ELEVATE-RR; Byrd 2021)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	IBR		
Zgon	Nd.	62/266 (23,3)	73/263 (27,8)	0,84 (0,63; 1,13) p=0,242	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	bez względu na stopień nasilenia	39/266 (14,7)	56/263 (21,3)	0,69 (0,47; 1,00) p = 0,049	16 (8; 924)
SAEs	\geq 3 stopniu nasilenia	126 (47,4)	138 (52,5)	0,90 (0,76; 1,07) p = 0,241	-
	bez względu na stopień nasilenia	143 (53,8)	154 (58,6)	0,92 (0,79; 1,07) p = 0,267	-
AEs	\geq 3 stopniu nasilenia	183/266 (68,8)	197/263 (74,9)	0,92 (0,83; 1,02) p = 0,119	-
	bez względu na stopień nasilenia	260/266 (97,7)	256/263 (97,3)	1,00 (0,98; 1,03) p = 0,763	-
Migotanie/trzepotanie przedsionków	bez względu na stopień nasilenia	25/266 (9,4)	42/263 (16,0)	0,59 (0,37; 0,94) p = 0,025	16 (9; 109)
Zakażenia	\geq 3 stopnia	82/268 (30,8)	79/265 (30,0)	1,03 (0,79; 1,33) p = 0,763	-
Transformacja Richtera	Nd.	10/268 (3,8)	13/265 (4,9)	0,76 (0,34; 1,70) p = 0,506	-
Klinicznie istotne zdarzenia niepożądane					
Krwotoki	bez względu na stopień nasilenia	101/266 (38,0)	135/263 (51,3)	0,74 (0,61; 0,90) p = 0,002	8 (5; 21)
Poważne krwotoki ¹		12/266 (4,5)	14/263 (5,3%)	0,85 (0,40; 1,80) p = 0,666	-

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	IBR		
Cytopenie		108/266 (40,6)	113/263 (43,0)	0,94 (0,77; 1,16) p = 0,582	-
Hepatotoksyczność		15/266 (5,6)	22/263 (8,4)	0,67 (0,36; 1,27) p = 0,223	-
Zakażenia		208/266 (78,2)	214/263 (81,4)	0,96 (0,88; 1,05) p = 0,364	-
Choroba śródmiaższowa płuc/zapalenie płuc		7/266 (2,6)	17/263 (6,5)	0,41 (0,17; 0,97) p = 0,041	27 (14; 343)
Kolejny główny nowotwór		50/266 (18,8)	36/263 (13,7)	1,37 (0,93; 2,03) p = 0,114	-
Kolejny główny nowotwór z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry		24/266 (9,0)	20/263 (7,6)	1,19 (0,67; 2,09) p = 0,555	-
Zespół rozpadu guza		1/266 (0,4)	1/263 (0,4)	0,99 (0,06; 15,72) p = 0,994	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Biegunka	bez względu na stopień nasilenia	92/266 (34,6)	121/263 (46,0)	0,75 (0,61; 0,93) p = 0,008	9 (6; 33)
Ból głowy		92/266 (34,6)	53/263 (20,2)	1,72 (1,28; 2,30) p < 0,001	7 (5; 15)
Kaszel		77/266 (28,9)	56/263 (21,3)	1,36 (1,01; 1,83) p = 0,044	14 (7; 341)
Zakażenia górnych dróg oddechowych		71/266 (26,7)	65/263 (24,7)	1,08 (0,81; 1,44) p = 0,603	-
Gorączka		62/266 (23,3)	50/263 (19,0)	1,23 (0,88; 1,71) p = 0,228	-
Niedokrwistość		58/266 (21,8)	49/263 (18,6)	1,17 (0,83; 1,64) p = 0,365	-
Neutropenia		56/266 (21,1)	65/263 (24,7)	0,85 (0,62; 1,17) p = 0,317	-
Zmęczenie		54/266 (20,3)	44/263 (16,7)	1,21 (0,85; 1,74) p = 0,292	-
Ból stawów		42/266 (15,8)	60/263 (22,8)	0,69 (0,49; 0,99) p = 0,043	15 (8; 311)
Nadciśnienie tętnicze		23/266 (8,6)	60/263 (22,8)	0,38 (0,24; 0,59) p < 0,001	8 (5; 13)
Nudności		47/266 (17,7)	49/263 (18,6)	0,95 (0,66; 1,36) p = 0,774	-
Zapalenie płuc (pneumonia)		47/266 (17,7)	43/263 (16,3)	1,08 (0,74; 1,58) p = 0,687	-
Trombocytopenia		40/266 (15,0)	35/263 (13,3)	1,13 (0,74; 1,72) p = 0,569	-
Duszność		37/266 (13,9)	23/263 (8,7)	1,59 (0,97; 2,60) p = 0,064	-
Zapalenie oskrzeli		34/266 (12,8)	23/263 (8,7)	1,46 (0,89; 2,41) p = 0,138	-
Zaparcia		31/266 (11,7)	37/263 (14,1)	0,83 (0,53; 1,29) p = 0,408	-
Urazy		31/266 (11,7)	48/263 (18,3)	0,64 (0,42; 0,97) p = 0,036	16 (8; 185)

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n/N (%)		RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
		AKA	IBR		
Zapalenie nosa i gardła		29/266 (10,9)	27/263 (10,3)	1,06 (0,65; 1,74) p = 0,812	-
Zawroty głowy		28/266 (10,5)	26/263 (9,9)	1,06 (0,64; 1,77) p = 0,808	-
Wymioty		28/266 (10,5)	36/263 (13,7)	0,77 (0,48; 1,22) p = 0,267	-
Obrzęk obwodowy		26/266 (9,8)	38/263 (14,4)	0,68 (0,42; 1,08) p = 0,102	-
Wysypka		26/266 (9,8)	33/263 (12,5)	0,78 (0,48; 1,27) p = 0,313	-
Bóle mięśni		25/266 (9,4)	27/263 (10,3)	0,92 (0,55; 1,53) p = 0,738	-
Migotanie przedsionków		24/266 (9,0)	41/263 (15,6)	0,58 (0,36; 0,93) p = 0,024	16 (9; 101)
Zakażenia dróg moczowych		22/266 (8,3)	36/263 (13,7)	0,60 (0,37; 1,00) p = 0,049	19 (10; 944)
Bóle pleców		20/266 (7,5)	34/263 (12,9)	0,58 (0,34; 0,98) p = 0,043	19 (10; 381)
Krwotok z nosa		19/266 (7,1)	28/263 (10,6)	0,67 (0,38; 1,17) p = 0,160	-
Skurcze mięśni		16/266 (6,0)	35/263 (13,3)	0,45 (0,26; 0,80) p = 0,006	14 (9; 44)
Zaburzenia trawienia (dyspepsja)		10/266 (3,8)	32/263 (12,2)	0,31 (0,16; 0,62) p < 0,001	12 (8; 27)

≥II linia – AKA vs WEN+R (metaanaliza sieciowa)

Metaanaliza sieciowa wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neutropenii o nasileniu 3-4. stopnia w grupie AKA niż w grupie WEN+R. Dla pozostałych punktów końcowych, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między AKA i WEN+R.

Tabela 28. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	Porównanie	Wariant analizy	OR (95% CrI)
AEs prowadzące do zgonu	AKA vs WEN+R	Podstawowy – populacja ogólna	0,51 (0,05; 5,42)
SAEs ogółem, bez względu na stopień nasilenia			1,05 (0,15; 7,55)
Ciężkie zapalenie płuc			2,88 (0,17; 94,25)
Gorączka o ciężkim przebiegu			0,65 (0,01; 29,40)
Ciężka niedokrwistość			0,41 (0,01; 21,59)
AEs o nasileniu 3.-4. stopnia			0,58 (0,08; 4,04)
Neutropenia o nasileniu 3-4 stopnia			0,18 (0,07; 0,46)
Zapalenie płuc o nasileniu 3-4 stopnia			5,08 (0,28; 176,97)
Niedokrwistość o nasileniu 3-4 stopnia			2,17 (0,24; 21,80)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie AKA.

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

Wybrane informacje na podstawie ChPL Calquence

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku;
- Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry.

EMA FDA URPL

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Calquence.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w ramach proponowanego programu lekowego „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”.

Jako komparatory w pierwszej linii leczenia wskazano obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustynę + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB) i schemat FCR (fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab). W leczeniu opornej lub nawrotowej CLL jako komparator wskazano ibrutinib (IBR) oraz wenetoklaks + rytuksymab (WEN+R). Wśród komparatorów w pierwszej linii leczenia systemowego nie uwzględniono refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów kladrybina + cyklofosamid + rytuksymab (CCR) i duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R), co wnioskodawca argumentuje brakiem zaleceń w europejskich wytycznych praktyki klinicznej jak i brakiem wskazania tych schematów wśród terapii najczęściej stosowanych w rzeczywistej polskiej praktyce klinicznej przez ankietowanych ekspertów.

Spśród uwzględnionych w analizie komparatorów przeprowadzenie porównania bezpośredniego było możliwe tylko dla OBI+CHB i IBR. Dla pozostałych komparatorów przeprowadzono metaanalizę sieciową, która charakteryzuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania z OBI+CHB (porównanie bezpośrednie; w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w żadnej z grup), B+R, FCR, a także z IBR i WEN+R w \geq II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Jakość życia oceniano jedynie dla porównania AKA vs OBI+CHB, a przedstawione w analizie wnioskodawcy dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego. W obu ramionach GFS (FACIT-Fatigue Global Fatigue Score) i GHS (EORTC QLQ-C30 Global Health Status) uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy, jednak autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku. Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była

istotnie statystycznie dłuższa podczas monoterapii AKA (16,9 miesiąca) w porównaniu do OBI+CHB (5,7 miesiąca).

W analizie wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji (lub zgonu) choroby w porównaniu do grupy OBI+CHB zarówno w populacji ogólnej [redacted] (porównanie bezpośrednie; w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca nie osiągnięto mediany PFS w ocenie niezależnej komisji w grupie AKA, a w grupie OBI+CHB wynosiła ona 22,6 miesiąca). Wykazano również, że stosowanie AKA w populacji ogólnej [redacted] wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu z CHB+R, B+R i FCR. [redacted] stosowanie AKA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu wyłącznie w porównaniu do CHB+R. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS dla porównania AKA z komparatorami w \geq II linii leczenia CLL, tj. z IBR i WEN+R. W okresie obserwacji o medianie 40,9 miesiąca mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 38,4 miesiąca zarówno w grupie AKA jak i w grupie IBR.

W zakresie ryzyka wystąpienia odpowiedzi ogólnej na leczenie wykazano [redacted]

[redacted] istotnie statystycznie niższe ryzyko w grupie AKA w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R (porównanie pośrednie). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami AKA i OBI+CHB w populacji ogólnej [redacted] dla porównania z B+R i z FCR oraz dla porównania z WEN+R w \geq II linii leczenia CLL.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że:

- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większym niż w grupie OBI+CHB ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 . stopniu nasilenia) i jednocześnie istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 . stopniu nasilenia). Najczęściej występującymi w badaniu ELEVATE-TN w grupie AKA zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy i biegunka;
- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie CHB+R i istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia (metaanaliza sieciowa);
- przeprowadzenie porównania pośredniego AKA z B+R i z FCR nie było możliwe;
- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większym niż w grupie IBR ryzykiem wystąpienia bólu głowy i kaszlu i jednocześnie istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, migotania/trzepotania przedsionków, krwotoków, choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc, biegunki, bólu stawów, nadciśnienia tętniczego, urazów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczu mięśni i zaburzeń trawienia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (>30% pacjentów) w obu grupach były biegunka i ból głowy;
- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym niż w grupie WEN+R ryzykiem wystąpienia neutropenii o nasileniu 3-4. stopnia.

Ze względu na dostępność danych analiza skuteczności i bezpieczeństwa w I linii leczenia została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana. [redacted]

[redacted] Jednocześnie w opornej/nawrotowej CLL populacja badania ELEVATE-RR nie obejmuje pełnej populacji chorych, która będzie się kwalifikowała do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego [redacted]

[redacted] Dnia 1 listopada 2021 roku, a więc po dacie złożenia wniosku, refundacją w I linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*) został objęty schemat wenetoklaks +obinutuzumab (WEN+OBI).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Calquence (akalabrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)” w pierwszej oraz kolejnych liniach leczenia.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną w ramach pierwszej linii leczenia we wnioskowanym PL przeprowadzono techniką użyteczności kosztów (CUA), natomiast w drugiej linii leczenia - techniką minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Akalabrutynib (AKA) w ramach pierwszej linii leczenia porównano ze schematem obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) - komparator główny, natomiast jako dodatkowe komparatory wnioskodawca wskazał schematy: rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R) oraz schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab).

W drugiej i kolejnych liniach leczenia (oporna/nawrotowa przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)) wnioskodawca przeprowadził porównanie wnioskowanej interwencji z ibrutynibem (IBR; komparator główny) oraz z terapią skojarzoną wenetoklaksu z rytuksymabem (WEN+R; w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia proponowanym PL wnioskodawca nie przedstawił wyników z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Na potrzeby analizy CUA przyjęto 30-letni (dożywotni) horyzont czasowy, natomiast w przypadku porównania wykonanego techniką minimalizacji kosztów uwzględniono 1-roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W CMA nie uwzględniono dyskontowania.

Model

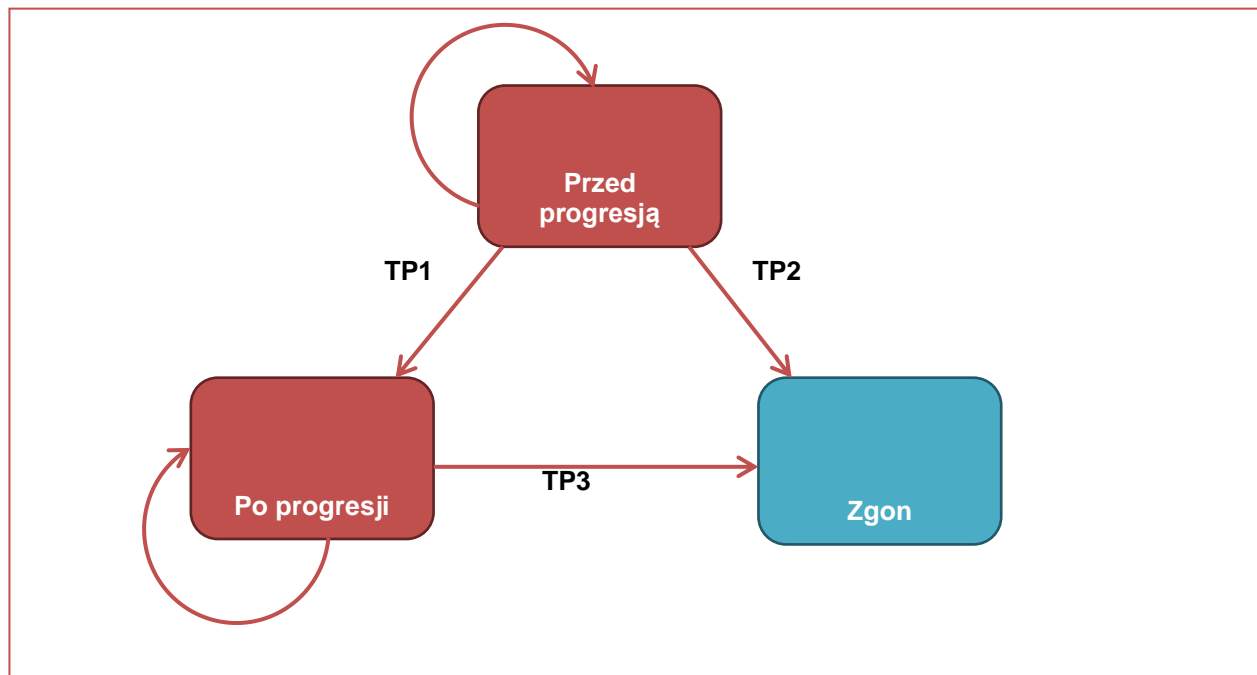
Analizę CUA wykonano z wykorzystaniem modelu globalnego, który zaadoptowano do warunków polskich. Do modelu dołączono moduł, w którym przeprowadzono obliczenia CMA w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL.

W wykorzystanym do obliczeń CUA modelu (ze strukturą semi-Markova) wyróżniono 3 stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci: stan bez progresji (choroba stabilna), stan po progresji oraz zgon. Każdemu stanowi przypisano odpowiednią wartość użyteczności zdrowia. Wchodzący do modelu pacjenci zostali przyporządkowywani do stanu przed progresją i w zależności od przypisanego leczenia otrzymywali AKA lub jeden z komparatorów. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub śmierci pacjenta. Kolejne leczenie wdrażane było w zależności od postępującej progresji.

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 28 dni, uwzględniając przy tym korektę połowy cyklu, polegającą na uśrednieniu liczby pacjentów znajdujących się na początku i na końcu każdego cyklu.

Do wyznaczenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami (TP1, TP2, TP3) wykorzystano dane kliniczne: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), czas do zgonu pacjenta w stanie przed progresją (TTD) oraz czas przeżycia po progresji choroby (PPS). Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy



Moduł dla analizy minimalizacji kosztów uwzględni porównanie jedynie kosztów różniących dla wnioskowanej terapii i komparatorów (tj. kosztu leków, administracji i podania leków oraz kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia). Wnioskodawca w ramach CMA zdecydował się również uwzględnić koszty hospitalizacji diagnostycznej w ramach leczenia migotania przedsionków (AF), ze względu na wykazane w bezpośrednim porównaniu z ibrutynibem (badanie ELEVATE-RR) występowanie AF w ramieniu akalabrutynibu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy CUA skuteczność i bezpieczeństwo dla porównania AKA ze schematem OBI+CHB ustalono na podstawie uwzględnionych w AKL wnioskodawcy wyników badania RCT ELEVATE-TN (publikacja Sharman 2020, mediana czasu obserwacji 28,3 miesiący). W momencie przygotowywania analizy wnioskodawca nie dysponował jeszcze najnowszymi danymi z tego badania (publikacja Sharman 2021 z dnia 28.05.2021, okres obserw. 46,9 mies.), natomiast dane te wykorzystano do walidacji założeń przyjętych w modelu.

Efektywność kliniczną komparatorów spoza badania ELEVATE-TN (schematy CHB+R, B+R oraz FCR) oszacowano na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej.

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji

Czas przeżycia całkowitego w modelu wyznaczono jako sumę dwóch składowych: czasu przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, z dodatkowym uwzględnieniem możliwości zgonu przed progresją. Bazując na danych z poziomu pacjenta z badania ELEVATE-TN rozbito zdarzenia PFS (w które wchodzi zarówno progresja jak i zgony pacjenta) na dwie kategorie: zdarzenia progresji choroby, na podstawie których wyznaczoną krzywą czasu do progresji (TTP) oraz zdarzenia zgonu przed progresją, na podstawie których wyznaczoną krzywą czasu do zgonu (TTD). Natomiast do wyznaczenia czasu przeżycia po progresji skorzystano z krzywej PPS, w ramach której jedynym typem zdarzenia były zgony pacjenta.

Ze względu na niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego w badaniu ELEVATE-TN (m.in. w żadnym z ramion badania nie osiągnięto mediany OS), do wyznaczenia krzywej czasu przeżycia po progresji choroby wnioskodawca wykorzystał połączone dane (pooled analysis) badania ELEVATE-TN z danymi uzyskanymi w trakcie badania ASCEND (publikacja Ghia 2020), w ramach którego oceniano skuteczność akalabrutynibu w populacji pacjentów z oporną bądź nawrotową CLL w porównaniu z B+R i idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Na potrzeby ekstrapolacji krzywych poza horyzont badania dopasowano modele parametryczne (Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony model gamma i Gomperta). W przypadków punktów

końcowych dotyczących śmiertelności uzyskane krzywe przeżycia modyfikowano poprzez narzucenie odgórnego kryterium zakładającego, że śmiertelność kohorty w danym cyklu nie może być niższa od śmiertelności w populacji ogólnej.

Krzywe czasu do progresji oraz czasu do zgonu pacjenta dla komparatorów spoza badania ELEVATE-TN wyznaczono w oparciu o współczynniki hazardu względnego (HR) dla wartości PFS które oszacowano w porównaniu pośrednim metodą metaanalizy sieciowej.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów klinicznych uwzględnionych w modelu AE.

Tabela 29. Parametry skuteczności klinicznej uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywe TTP	Akalabrutyn b: model wykładniczy CHB+OBI: model log-normalny FCR/B+R: model wykładniczy CHB+R: model wykładniczy	Model parametryczny dopasowany do krzywych K-M z badania ELEVATE-TN z korektą o ryzyko względne
Krzywe TTD	Akalabrutyn b: model wykładniczy CHB+OBI: model wykładniczy FCR/B+R: model wykładniczy CHB+R: model wykładniczy	Model parametryczny dopasowany do krzywych K-M z badania ELEVATE-TN z korektą o ryzyko względne
Krzywe PPS	Akalabrutyn b: model wykładniczy CHB+OBI: model log-normalny FCR/B+R: model log-normalny CHB+R: model log-normalny	Model parametryczny dopasowany do krzywych K-M z badań ELEVATE-TN oraz ASCEND

Skróty: TTP - czas do progresji, TTD - czas do zgonu, PFS - przeżycie bez progresji choroby, PPS - przeżycie po progresji choroby, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab,

Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu nasilenia 3. lub wyższym. Częstości ich występowania wyznaczono na podstawie danych z badania ELEVATE-TN (dla akalabrutynibu oraz terapii skojarzonej OBI + CHB) oraz odpowiednich badań klinicznych dla pozostałych komparatorów: ALLIANCE (publikacja Woyach 2018) dla immunochemioterapii B+R oraz CLL11 (publikacja Geode 2014) dla terapii skojarzonej CHB+R.

Poszczególne zdarzenia niepożądane związane były z dodatkowymi kosztami ich leczenia oraz z obniżeniem wartości użyteczności zdrowia. Efekty te naliczane były w pierwszym cyklu modelu.

W ramach CMA uwzględniono tylko odsetek występowania migotania przedsionków (). Występowanie tego zdarzenia niepożądanego związane było jedynie z dodatkowym kosztem pojedynczej hospitalizacji, w trakcie której u pacjenta przeprowadza się rekomendowane badania diagnostyczne.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	AKA (ELEVATE-TN)	CHB+OBI (ELEVATE-TN)	B+R, FCR (Woyach 2018)	CHB+R (Geode 2014)
Zwiększony poziom ALT/AST			0,00%	0,00%
Niedokrwistość			11,93%	4,44%
Krwawienie			0,00%	0,00%
Biegunka			0,00%	0,00%
Gorączka neutropeniczna			7,39%	1,78%
Nadciśnienie tętnicze			10,80%	0,00%

Zdarzenie niepożądane	AKA (ELEVATE-TN)	CHB+OBI (ELEVATE-TN)	B+R, FCR (Woyach 2018)	CHB+R (Geode 2014)
Zakażenia			8,52%	0,00%
Reakcje związane z wlewem			0,00%	0,00%
Leukopenia			0,00%	1,33%
Neutropenia			0,00%	26,67%
Zmniejszona liczba neutrofilii			37,50%	0,00%
Zmniejszona liczba płytek			14,20%	0,00%
Wysypka			0,00%	0,00%
Małopłytkowość			0,00%	3,56%
Zespół rozpadu guza			0,00%	0,00%

Skróty: AKA - akalabrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab,

Charakterystyka populacji

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego populację docelową stanowią chorzy:

[Redacted text]

Charakterystykę wejściową kohorty pacjentów oparto o charakterystykę populacji włączonej do badania ELEVATE-TN.

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby określenia użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie Medline (przez Pubmed).

Ostatecznie w modelu wnioskodawcy w scenariuszu podstawowym zdecydowano się wykorzystać użyteczności stanów zdrowia pozytywnie zaopiniowane przez brytyjską agencję oceny leków NICE i przyjęte przez nią w ramach oceny akalabrutynibu w leczeniu CLL. Wartości tych użyteczności zostały wykorzystane również w ocenach NICE dla innych leków w analogicznym wskazaniu. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 31. Użyteczności przyjęte w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawcy

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności
Przeżycie bez progresji	0,748
Przeżycie po progresji	0,600
Zgon	0,000

Zmniejszenie użyteczności wynikające ze zdarzeń niepożądanych oraz czas trwania danego zdarzenia przyjęto na podstawie badania Wehler 2018 oraz dotychczas przyjmowanych wartości w ramach wniosków

refundacyjnych ocenianych przez agencję NICE. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs naliczono jednorazowo, w pierwszym cyklu modelu. Przyjęte wartości zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Wartość obniżenia użyteczności	Średni czas trwania	Obniżenie użyteczności w modelu*	Źródło
Zwiększony poziom ALT/AST	-0,05	21 dni	-0,003	NICE TA561
Niedokrwistość	-0,09	23 dni	-0,006	NICE TA561
Krwawienie	-0,22	14 dni	-0,008	Wehler 2018
Biegunka	-0,20	3 dni	-0,002	NICE TA359
Gorączka neutropeniczna	-0,20	4 dni	-0,002	NICE TA359
Nadciśnienie tętnicze	-0,02	21 dni	-0,001	Wehler 2018
Zakażenia	-0,22	14 dni	-0,008	Wehler 2018
Reakcje związane z wlewem	-0,20	4 dni	-0,002	NICE TA561
Leukopenia	-0,16	15 dni	-0,007	NICE TA561
Neutropenia	-0,16	15 dni	-0,007	NICE TA561
Zmniejszona liczba neutrofilii	-0,16	15 dni	-0,007	NICE TA561
Zmniejszona liczba płytek	-0,05	21 dni	-0,003	NICE TA561
Wysypka	-0,03	21 dni	-0,002	NICE TA403
Małopłytkowość	-0,11	23 dni	-0,007	NICE TA561
Zespół rozpadu guza	-0,22	14 dni	-0,008	Wehler 2018

* Obliczone jako wartość obniżenia użyteczności / 365,25 x średni czas trwania.

Uwzględnione koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (AKA i komparatorów),
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty administracji i podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,
- koszt opieki terminalnej.

Koszty wnioskowanej technologii

Cenę wnioskowanej terapii przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego. Zalecana dawka akalabrutynibu wynosi 100 mg w odstępach co 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg. Koszty lekowe naliczono w każdym cyklu, w którym pacjent przyjmował leczenie. Założono, że pacjenci nie przerywają leczenia z powodów innych niż progresja choroby lub zgon.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztowe wnioskowanej terapii.

Tabela 33. Koszty wnioskowanej technologii

Lek	Wariant	CHB [zł]	Liczba podań rocznie	Roczny koszt terapii*[zł]
Calquence (akalabrutynib) kapsułki twarde 200 mg	bez RSS	■	730,5	■
	z RSS	■		■

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; RSS - instrument dzielenia ryzyka

* Przy założeniu stałego dawkowania i braku przerw leczenia

Koszty komparatorów

Uwzględnione w modelu koszty komparatorów obejmują koszt:

- w ramach leczenia pierwszej linii leczenia CLL schematów:
 - fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab (FCR),
 - bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (B+R)
 - obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (CHB+OBI),
 - rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucylem (CHB+R);
- w ramach II i kolejnych linii leczenia CLL:
 - ibrutynibu (IBR),
 - schematu wenetoklaks w skojarzeniu rytuksymabem (WEN+R).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych substancji, które przyjęto w oparciu o średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (dane za marzec 2021, komunikat DGL 27/05/2021) oraz w oparciu o odnalezione najnowsze postępowania przetargowe (ze strony platformazakupowa.pl).

Tabela 34 Koszt leków uwzględnionych w modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość [zł]	Źródło/założenie
Cena zbytu netto opakowania Calquence, 60 kaps. a 100 mg			Dane od Wnioskodawcy
Cena za miligram	Obinutuzumab	6,3137	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
	Chlorambucyl	1,6238	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
	Ibrutynib	0,8968	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
	Bendamustyna	2,2684	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
	Rytuksymab	3,8196	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (03.2021)
	Wenetoklaks	1,5364	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
	Fludarabina	3,6677	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)
	Cyklofosfamid	0,0577	Dane z ostatniego odnalezionego przetargu (platformazakupowa.pl)

Dawkowanie uwzględnionych schematów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Dawkowanie przyjęte w modelu wnioskodawcy

Wybrane leczenie		Droga podania	Dawka	Dni cyklu leczenia	Długość cyklu leczenia
Leczenie pierwszej linii CLL (1L)					
FCR	F	<i>i.v.</i>	▪ 25 mg/m ²	▪ 1.-3.	28 dni
	C	<i>i.v.</i>	▪ 250 mg/m ²	▪ 1.-3.	
	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m	▪ cykl 1.: 1.	

Wybrane leczenie		Droga podania	Dawka	Dni cyklu leczenia	Długość cyklu leczenia
			▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m ²	▪ cykle 2.-6.: 1.	
B+R	B	<i>i.v.</i>	▪ w 1. linii: 90 mg/m ² ▪ w 2. linii i kolejnych: 70 mg/m ²	▪ 1.-2.	28 dni
	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m ▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m ²	▪ cykl 1.: 1. ▪ cykle 2.-6.: 1.	
CHB+OBI	CHB	<i>p.o.</i>	▪ 0,5 mg/kg mc	▪ 1., 15.	28 dni, do 6 cykli; pierwszy wlew obinutuzumabu podawano partiami przez okres 2 dni
	OBI	<i>i.v.</i>	▪ 1000 mg	▪ cykl 1.: 1., 8., 15. ▪ cykle 2.-6.: 1.	
CHB+R	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m ▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m ²	▪ cykl 1.: 1. ▪ cykle 2.-6.: 1.	28 dni, do 6 cykli; pierwszy wlew obinutuzumabu podawano partiami przez okres 2 dni
	CHB	<i>p.o.</i>	▪ 0,5 mg/kg mc	▪ 1., 15.	
Leczenie postaci odpornej lub przerzutowej CLL (r/r)					
IBR		<i>p.o.</i>	▪ 420 mg	▪ Codziennie (raz na dobę)	28 dni
WEN+R	W	<i>p.o.</i>	▪ w 1. tygodniu: 20 mg ▪ w 2. tygodniu: 50 mg ▪ w 3. tygodniu: 100 mg ▪ w 4. tygodniu: 200 mg ▪ w 5. tygodniu i kolejnych: 400 mg	▪ Codziennie (raz na dobę)	7 dni
	R	<i>i.v.</i>	▪ cykl 1.: 375 mg/m ▪ cykle 2.-6.: 500 mg/m ²	▪ cykl 1.: 1. ▪ cykle 2.-6.: 1.	28 dni

Skróty: AKA - akalabrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, *i.v.* - podanie dożylnie, *p.o.* - podanie doustne

Koszty administracji i podania leków

Koszt leków podawanych drogą dożylną naliczono w zależności od sposobu refundacji. W przypadku leków refundowanych poza programami lekowym (np. bendamustyna) naliczono koszt świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (DGL 91/2021), natomiast dla leków refundowanych w ramach programu lekowego (np. obinutuzumab) naliczono koszt świadczenia „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” (DGL 59/2021).

W przypadku leków dostępnych w formie doustnej założono, że wydanie leku będzie się odbywać w ramach standardowych wizyt związanych z monitorowaniem leczenia pacjenta, w związku z czym nie będzie ono generować dodatkowych kosztów.

Koszty diagnostyki, monitorowania i opieki nad chorymi

Dla terapii finansowanych w ramach programu lekowego założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym. Przyjęto, że wysokość ryczałtu diagnostycznego dla akalabrutynibu będzie równa wysokości w programie B.92, w ramach którego refundowany jest ibrutynib. Koszty ryczałtów naliczono w modelu wnioskodawcy proporcjonalnie do czasu spędzonego w programie.

W przypadku leków z katalogu chemioterapii koszty diagnostyki oraz monitorowania rozliczono w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z częstotliwością równą jednego miesiąca.

W modelu naliczono również koszty związane z ogólną opieką nad pacjentami z CLL (badania laboratoryjne, wizyty u hematologa, prześwietlenia RTG, transfuzje krwi, biopsje oraz badania szpiku kostnego). Koszty te różnicowano w zależności od stanu pacjentów (przed progresją i po progresji) ze względu na wzrost zużycia wynikający z pogorszenia się stanu pacjenta po progresji oraz na fakt, że przed progresją część świadczeń rozliczana jest w ramach monitorowania leczenia, np. w programie lekowym.

W analizie założono też, że modelowani pacjenci będą poddani opiece terminalnej w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej. Część tych pacjentów będzie przyjmować leczenie paliatywne (cyklofosfamid), a część będzie leczona jedynie objawowo (uwzględniono ceny preparatów przeciwbólowych i bisfosfoniany). Koszt przyjęto

wg analizy ekonomicznej przygotowanej dla leku Zytiga (abirateron) z 2019 roku i skorygowano o wskaźnik wzrostu cen CPI (Consumer Price Index) publikowany przez GUS. Założono, że opieka terminalna trwać będzie przez 3 miesiące poprzedzające zgon pacjenta.

Tabela 36 Parametry kosztowe uwzględnione w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość [zł]	Źródło/założenie
Koszt wizyty związanej z administracją leków podawanych doustnie	0,00	Założenie wnioskodawcy
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach programu lekowego)	486,72	DGL 59/2021
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (poza programem lekowym)	389,92	DGL 91/2021
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym	B.79: 2 207,00 B.92: 2 598,00 B.103: 2 166,00 PPL: 2 598,00	DGL 59/2021, założenie wnioskodawcy
Koszt okresowej oceny skuteczności chemioterapii	270,40	DGL 91/2021
Cykliczny (na 28 dni) koszt opieki nad pacjentem z CLL	PFS: 11,34 PPS: 557,53	Obliczenia wnioskodawcy na bazie założeń modelu globalnego
Koszt opieki końca życia	11 273,13	AE Zytiga 2018, z korektą o CPI w kategorii Zdrowie

Koszty leczenia po progresji

W modelu CUA uwzględniono również koszty leczenia po progresji choroby. Założono (wg danych o pacjentach z badania ELEVATE-TN), że pomiędzy progresją a rozpoczęciem kolejnej linii leczenia upłynie 14 cykli. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto, że

Przedstawiono je w poniższej tabeli.

W analizie wnioskodawcy czasy trwania leczenia pacjentów po progresji oszacowano w oparciu o informacje z badania RESONATE (Munir 2019), w którym przeprowadzono 6-letnią analizę obserwacyjną pacjentów z CLL lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Czas trwania leczenia po progresji przyjęty w analizie podstawowej wnioskodawcy

Interwencja	Składowa	Czas trwania leczenia (cykli 28-dni)	Źródło
Ibrutynib		220	Badanie <i>RESONATE</i> (Byrd 2019)
B+R	Bendamustyna	6	Maksymalna liczba cykli leczenia
	Rytuksymab	6	Maksymalna liczba cykli leczenia
WEN+R	Wenetoklaks	26	Maksymalna liczba cykli leczenia (2 lata)
	Rytuksymab	6	Maksymalna liczba cykli leczenia

Skróty: B- bendamustyna, R - rytuksymab, WEN - wenetoklaks

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które w AE przyjęto na podstawie badań przedstawionych w analizie klinicznej, wyznaczono wg danych NFZ (koszty rozliczenia JGP za 2019 rok). Całkowite koszty leczenia w poszczególnych ramionach modelu przedstawiono poniżej.

Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu CUA

Interwencja	Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]
Akalabrutynib	384,14
FCR/B+R	391,68
Obinutuzumab + Chlorambucyl	711,66
Rytuksymab + Chlorambucyl	219,18

Skróty: B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

Dodatkowo w ramach CMA (nawrotowa/oporna na leczenie CLL) uwzględniono koszt (1711,33 zł) pojedynczej hospitalizacji diagnostycznej związanej z rozpoznaniem u pacjenta migotania przedsionków (AF) na podstawie średniego kosztu jednostki hospitalizacji w grupie E61 Zaburzenia rytmu serca > 69 r.ż. z 2019 roku.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Obliczenia wnioskodawcy wykonane zostały przy uwzględnieniu starego progu opłacalności (155 514 zł/QALY), w związku z czym analitycy Agencji uaktualnili je wg wysokości nowego progu (166 758 zł/QALY) zgodnie z komunikatem Prezesa AOTMiT z dn. 29 października 2021 roku.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych (CUA) – I linia leczenia

Kategoria	AKA	CHB+OBI	CHB+R	B+R	FCR
Koszty lekowe z RSS [zł]		50 788	18 672	24 044	24 705
Koszty lekowe bez RSS [zł]					
Całkowite koszty z RSS [zł]		354 428	242 779	250 415	247 831
Całkowite koszty bez RSS [zł]					
Całkowita liczba QALY (dyskontowanych)	7,07	5,52	3,56	3,70	3,90

Skróty: AKA - akalabrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab,

Tabela 40. Inkrementalne wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy (CUA) – I linia leczenia

Kategoria	Wyniki inkrementalne			
	AKA vs CHB+OBI	AKA vs CHB+R	AKA vs B+R	AKA vs FCR
Inkrementalne QALY	1,55	3,51	3,37	3,17
Wariant z RSS				
Koszty lekowe [zł]				
Całkowite koszty [zł]				
ICUR [zł/QALY]				

Kategoria	Wyniki inkrementalne			
	AKA vs CHB+OBI	AKA vs CHB+R	AKA vs B+R	AKA vs FCR
Wariant bez RSS				
Koszty lekowe [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: AKA - akalabrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy akalabrutynib [redacted] niż przejęte komparatory. Dla porównania ze schematem CHB+OBI ICUR wyniósł [redacted] w wariantcie bez RSS. W przypadku porównania z pozostałymi technologiami alternatywnymi ICUR przyjął wartości [redacted] w wariantcie bez RSS. We wszystkich porównaniach [redacted] kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (166 758 zł/QALY).

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – CMA – białaczka oporna/nawrotowa

Parametr	Perspektywa NFZ [zł]	
	AKA	IBR
Wariant z RSS		
Koszt leku	[redacted]	137 578
Koszt całkowity	[redacted]	140 449
Koszt inkrementalny AKA vs IBR	[redacted]	
Wariant bez RSS		
Koszt leku	[redacted]	137 578
Koszt całkowity	[redacted]	140 449
Koszt inkrementalny AKA vs IBR	[redacted]	

Skróty: AKA - akalabrutynib, IBR - ibrutyn b

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w założonym 1-rocznym horyzoncie czasowym, stosowanie akalabrutynibu jest [redacted] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS natomiast [redacted] w wariantcie bez RSS.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości CMA wnioskodawca (na prośbę analityków wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych) przedstawił porównanie wnioskowanej interwencji do kosztów terapii skojarzonej wenetoklaksu z rytuksymabem wśród pacjentów z przewlekłą, oporną lub nawrotową białaczką limfocytową. Porównanie przeprowadzono (inaczej niż w przypadku porównania z IBR) w horyzoncie pełnej paciento-terapii tj. założono długość leczenia w przypadku AKA 38,3 mies. (mediana czasu ekspozycji na leczenie w badaniu ELEVATE-RR), a dla WEN+R 24,9 mies. (maks. czas leczenia w ramach PL B.103). Wyniki porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości - porównanie AKA vs WEN+R

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	474 124 zł
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	481 460 zł

Skróty: AKA - akalabrutynib, WEN+R - wenetoklaks + rytuksymab

Wyniki porównania przeprowadzonego przez wnioskodawcę wskazują, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszt pojedynczej pacjento-terapii akalabrutynibem jest

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 43. Wyniki analizy progowej

Komparator	Progowa cena zbytu netto, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora [zł]
Pierwsza linia CLL – CUA	
CHB+OBI	
CHB+R	
B+R	
FCR	
Oporna lub nawrotowa CLL - CMA	
Ibrutynib	
WEN+R	

Skróty: AKA - akalabrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, WEN - wenetoklaks

Oszacowana przez wnioskodawcę w ramach analizy CUA wartości progowe ceny zbytu netto leku Calquence, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (166 758 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wyniosły za opakowanie. Ceny te są od ceny wnioskowanej niezależnie od uwzględnienia lub nieuwzględnienia wariantu RSS.

W ramach analizy CMA wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Calquence, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. ibrutynibu, wynosi. Dla porównania ze schematem WEN+R cena progowa wyniosła.

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem wśród pacjentów z oporną/nawrotową CLL w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) zarówno dla analizy kosztów użyteczności jak i dla analizy minimalizacji kosztów oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) dla analizy kosztów użyteczności.

Deterministyczna analiza wrażliwości dla CUA

Żaden z testowanych scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania - . Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej () wystąpiła przy uwzględnieniu:

- zmiany źródła danych pierwotnych dla ekstrapolacji czasu przeżycia po progresji (PPS) na badanie ELEVATE-TN ([redacted] względem analizy podstawowej);
 - górnego zakresu przedziału ufności wartości użyteczności (do progresji i po progresji) z analizy podstawowej ([redacted]);
 - dolnego zakres przedziału ufności wartości użyteczności (do progresji i po progresji) z analizy podstawowej ([redacted]);
- [redacted]

Deterministyczna analiza wrażliwości dla CMA

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze dotyczące:

- zmiany kosztu podania doustnego na koszt podania w ramach wizyty ambulatoryjnej,
 - nieuwzględnienia kosztów diagnostyki migotania przedsionków,
 - wydłużenia horyzontu czasowego do 2 lat.
- [redacted]
- [redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia obliczeń w wariancie bez uwzględniania proponowanego RSS, uznając, że obliczenia w wariancie z RSS są wystarczające do oceny integralności strukturalnej modelu ekonomicznego.

W analizie probabilistycznej przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne (1000 iteracji) symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Wartości wyznaczone przez wnioskodawcę w ramach analizy probabilistycznej były zbliżone do wyników analizy podstawowej. Prawdopodobieństwo, że akalabrutynib jest terapią kosztowo opłacalną przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności równego 166 758 zł/QALY [redacted]

Poniżej przedstawiono wykres dla porównania akalabrutynibu ze wskazanym komparatorem głównym (schemat CHB+OBI) w ramach analizy probabilistycznej.

[redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. 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?	?	W analizie pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematami: HDMP (duże dawki metylprednizolonu) + rytuksymab oraz CCR (kladrybina, cyklofosfamin, rytuksymab). Nie uwzględniono też objętego refundacją w I linii leczenia CLL od 1.11.2021 (czyli po dacie złożenia wniosku) schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W populacji pacjentów z nieleczoną CLL porównanie z wybranymi komparatorami wykonano techniką użyteczności kosztów (CUA), natomiast w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA) ze względu na brak istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic w skuteczności pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia zgodnie z proponowanym PL wnioskodawca nie przedstawił wyników z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie randomizowane ELEVATE-TN. Ze względu na niedojrzałość danych część wyników dotyczących skuteczności pochodziła z połączonych danych (pooled analysis) z badań ELEVATE-TN oraz ASCEND (Ghia 2020). Dodatkowo 28.05.2021 opublikowane zostały dane z badania ELEVATE-TN z dłuższym okresem obserwacji wynoszącym blisko 4 lata (46,9 miesięcy), które nie zostały wykorzystane w modelu, a jedynie stanowiły dodatkowe źródło informacji wykorzystane do walidacji przyjętych danych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Na potrzeby CUA przyjęto 30-letni horyzont czasowy natomiast w przypadku CMA uwzględniono 1-roczy horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie CUA przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.2. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- W ramach modelowania przebiegu życia, czas trwania przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz czas trwania przeżycia całkowitego (OS) wyznaczono przy pomocy krzywych parametrycznych dopasowanych do danych pierwotnych z badań ELEVATE-TN oraz ASCEND (w przypadku krzywych OS). Mediana czasu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN w momencie analizy śródkresowej (z której korzystano w raporcie) wyniosła 28,3 miesiąca, [redacted] co znacząco ogranicza możliwość wiarygodnej ekstrapolacji danych z badania na horyzont dożywności (30-letni). W trakcie kongresu EHA2021 odbywającego się w dniach 9-17 czerwca zaprezentowano dane z czteroletniego okresu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN (punkt odcięcia danych: 11.09.2020, mediana czasu obserwacji wyniosła dokładnie 46,9 miesięcy). W ramach podejścia mającego na celu ograniczenie wpływu niedojrzałości danych na prognozy modelu ekonomicznego dokonano następujących korekt względem standardowej procedury dopasowania modeli parametrycznych:
 - Odstąpiono od modelowania przeżycia całkowitego na podstawie krzywej OS z badania ELEVATE-TN. Zamiast tego czas przeżycia całkowitego wyznaczono jako sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, łącząc dane z badania ELEVATE-TN z danymi z badania ASCEND, przeprowadzonego w populacji pacjentów z r/r CLL (pooled analysis);
 - [redacted] przeprowadzono analizę łączną obu ramion zawierających akalabrutynib w badaniu ELEVATE-TN (ramienia monoterapii oraz terapii skojarzonej z obinutuzumabem). Pozwoliło to ograniczyć wpływ niskiej liczebności tej podgrupy w badaniu na jakość dopasowania krzywych parametrycznych;
 - Dobierając modele parametryczne, większy nacisk położono na wiarygodność ekstrapolacji i prostotę modeli (preferując modele o mniejszej liczbie parametrów) niż standardowe statystyczne kryteria dopasowania bazujące na ilości utraconej przez model informacji.

Komentarz analityka:

Przyjęcie łącznych wyników obu ramion (AKA i AKA+OBI) [redacted] budzi wątpliwości analityków. Wyniki ramienia AKA+OBI były zdecydowanie korzystniejsze niż w przypadku monoterapii AKA, co powoduje zawyżenie wyników skuteczności wnioskowanej interwencji.

Dodatkowo wnioskodawca zaznaczył, że w związku z „niedojrzałością wyników” dotyczącą niektórych punktów końcowych z badania ELEVATE-TN do walidacji modelowanych krzywych wykorzystano wyniki z dłuższego okresu obserwacji (46,9 mies.). Jednakże modelowanie krzywych na podstawie wyników z krótszego okresu obserwacji (28,3 mies.) nie zawsze odpowiadało wynikom z dłuższego okresu ([redacted]).

- Efektywność kliniczną komparatorów spoza badania ELEVATE-TN oszacowano na podstawie przeprowadzonego de novo porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej. Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o ograniczone dane – zarówno na poziomie budowy sieci (włączonych zostało niewiele badań, [redacted], ze względu na brak badań dla komparatora w wyróżnionej podgrupie pacjentów), jak i poszczególnych badań (liczebność kohorty zgodnej z definicją populacji docelowej liczyła w niektórych z nich zaledwie kilku pacjentów).

Komentarz analityka:

Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak dostępu do wszystkich danych wykorzystanych do przeprowadzenia metaanalizy w ramach porównania pośredniego, analitycy nie byli w stanie zweryfikować przyjętych w ramach AE danych dotyczących efektów zdrowotnych ([redacted]).

- [redacted] uznano za skrajnie niewiarygodne i odstąpiono od wykorzystywania jego wyników w analizie ekonomicznej. Zamiast tego [redacted]

Założenie takie można uznać za częściowo konserwatywne, gdyż jak wskazują wytyczne kliniczne część z komparatorów (schematy FCR i B+R) są niewskazane do stosowania w tej populacji ze względu na niską efektywność.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W założeniach analizy nie wyjaśniono przyjęcia w scenariuszu podstawowym maksymalnych czasów leczenia terapiami w ramach kolejnej linii leczenia po progresji choroby. Zwłaszcza przyjęcie aż 220 cykli jako czasu leczenia ibrutynibem w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas leczenia OBI+CHB jest wątpliwe i powoduje zawyżenie kosztów leczenia w ramieniu komparatora. Testowane w ramach analizy wrażliwości skrócenie długości terapii IBR (do 35,5 cykli) doprowadziło do [redacted] w przypadku pozostałych porównań.
- Wyniki dotyczące czasu przeżycia wolnego od progresji modelowano poprzez bezpośredni dostęp autorów modelu globalnego do danych z poziomu pacjenta badania ELEVATE-TN, co powoduje trudność weryfikacji poprawności tych założeń.

5.3.3. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

[redacted]

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Dla części modelowanych danych (prawdopodobieństwo przejścia pacjentów od stanu „przed progresją” do stanu „zgon pacjenta”) krzywa przeżycia w modelu pokrywa się z krzywą przeżycia w populacji ogólnej ze względu na niską śmiertelność uzyskaną z prognozy modelem parametrycznym.
- Przy uwzględnianiu kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w ramach analizy CUA nie wzięto pod uwagę częstszego niż w przypadku komparatorów występowania migotania przedsionków wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem.
- W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto, że pacjenci poddawani opiece terminalnej będą ją otrzymywać w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej. Z danych zawartych w AWA Ibrutynib 2019 wynika, że ok. $\frac{3}{4}$ pacjentów otrzymuje opiekę terminalną w domu, a jedynie $\frac{1}{4}$ w szpitalu. Testowany w analizie wrażliwości scenariusz gdy tylko $\frac{1}{4}$ pacjentów otrzymuje opiekę terminalną w szpitalu nieznacznie (poniżej 1%) zwiększa wartości ICUR.
- Wartości użyteczności stanów zdrowia podano w oparciu o preferencje społeczne populacji ogólnej Wielkiej Brytanii, przy użyciu zestawów wartości opracowanych dla agencji NICE.

5.3.4. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez:

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

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji modelu poprzez wykonanie przeglądu systematycznego nakierowanego na odnalezienie analiz ekonomicznych dla leku Calquence we wnioskowanej populacji pacjentów. Odnaleziono trzy oceny leku Calquence: w warunkach kanadyjskiego (CADTH 2020, CADTH 2021) oraz

brytyjskiego systemu ochrony zdrowia (NICE 2020). Dodatkowo odnaleziono 3 publikacje (Chatterjee 2020, Munir 2020 oraz Vreman 2019) przedstawiające kosztowe analizy akalabrutynibu w analizowanych populacjach.

Analizy kanadyjskiej agencji CADTH dotyczą populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia opartego o fludarabinę (CADTH 2021) oraz pacjentów z postacią oporną bądź nawrotową (CADTH 2020). Wykorzystano podobny do przedstawionego w niniejszym dokumencie model ekonomiczny oparty o wyniki badania *ELEVATE-TN*. W obu analizach przyjęto krótszy, kolejno 20-letni i 15-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. Oszacowane inkrementalne efekty zdrowotne dla porównania AKA vs. CHB+OBI wyniosły 2,25 QALY i były wyższe od efektów inkrementalnych z analizy podstawowej wnioskodawcy (1,55 QALY). Należy jednak wziąć pod uwagę, że w analizie CADTH nie przedstawiono informacji dotyczących przyjętych stóp dyskontowych.

W ramach analizy CADTH 2020 w populacji r/r CLL, inaczej niż w modelu wnioskodawcy, w którym zastosowano CMA, stosowano technikę CUA gdzie wykazano dodatkowy efekt zdrowotny osiągany przez akalabrutynib w porównaniu z ibrutynibem (0,12 QALY). Natomiast w ramach porównania z terapią skojarzoną wenetoklaksu z rytuksymabem wykazano, że akalabrutynib jest zdominowany przez tą terapię, tj. uzyskiwany jest niższy efekt zdrowotny przy jednoczesnych dodatkowych kosztach.

Analiza NICE 2020, podobnie jak analiza wnioskodawcy, opierała się o model semi-Markowa stworzonym na bazie wyników badania *ELEVATE-TN*. Przyjęto w niej horyzont 30-letni, w którym przeprowadzono porównanie AKA vs. CHB+OBI. Według danych od wnioskodawcy wartość wskaźnika ICER w analizie podstawowej wyniosła 30 001 £/QALY. Komisja NICE przeprowadziła analizę z zastosowaniem modelu z uwzględnieniem mniej optymistycznych niż w niniejszej analizie założeń dotyczących przeżycia całkowitego chorych po zastosowaniu akalabrutynibu, co doprowadziło do dwukrotnego zwiększenia wartości wskaźnika ICER. Wg autorów analizy NICE wątpliwości budziły niektóre założenia przyjęte przez wnioskodawcę, m. in.: dotyczące długości czasu leczenia w ramach kolejnych linii leczenia po progresji czy przyjęcia niektórych danych klinicznych z badania MURANO. Szczegółowe wyniki w raporcie agencji NICE, dotyczące m. in. efektów zdrowotnych, są niejawnne, co uniemożliwia porównanie ich z wynikami niniejszej analizy.

W publikacji Munir 2020 akalabrutynib porównywano z obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem w populacji pacjentów nieleczonych. Leczenie AKA skutkowało wyższymi kosztami i wyższą skutecznością (1,14 QALY) w horyzoncie 30-letnim. Wyższe koszty leczenia były częściowo kompensowane niższymi kosztami leczenia w dalszych liniach oraz mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów leczonych akalabrutynibem w porównaniu z CHB+OBI.

W publikacji Chatterjee 2020 akalabrutynib porównywano z terapią skojarzoną WEN+OBI w populacji pacjentów nieleczonych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki wykazały brak efektywności kosztowej akalabrutynibu w porównaniu z terapią WEN+OBI w warunkach kanadyjskich.

W ramach analizy Vreman 2019 porównywano AKA vs. IBR w populacji pacjentów z nawrotową CLL, w ramach którego wykazano istotną różnicę w osiągniętych efektach zdrowotnych na korzyść akalabrutynibu (inkrementalne 3,44 QALY). Analizę oparto na wynikach porównania pośredniego (badanie Byrd 2016 dla AKA oraz Byrd 2014 dla IBR).

Walidacja zewnętrzna

Na potrzeby walidacji zewnętrznej modelu ekonomicznego wnioskodawcy przeprowadził przegląd bazy publikacji medycznych MEDLINE (poprzez PubMed) w poszukiwaniu publikacji dotyczących badań obserwacyjnych bądź retrospektywnych analiz danych z rejestrów pacjentów z CLL.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.5. Obliczenia własne Agencji

W związku z opublikowaniem nowych danych NFZ dotyczących średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. (komunikat DGL z 28.10.2021 r.), analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne analizy CUA uwzględniając nowe dane kosztowe dla rytuksymabu i bendamustyny.

Wszystkie wartości ICUR (zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS) dla porównania AKA z uwzględnionymi komparatorami nieznacznie wzrosły w porównaniu do wyników analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 46. Obliczenia własne Agencji - wyniki CUA przy uwzględnieniu nowych cen bendamustyny i rytuksymabu

Kategoria	Koszty inkrementalne			
	AKA vs CHB+OBI	AKA vs CHB+R	AKA vs B+R	AKA vs FCR
Wariant z RSS				
Koszty lekowe [zł]	████████	████████	████████	████████
Całkowite koszty [zł]	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████
Wariant bez RSS				
Koszty lekowe [zł]	████████	████████	████████	████████
Całkowite koszty [zł]	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	████████	████████	████████	████████

Dodatkowo w związku z objęciem refundacją od 1 listopada 2021 roku terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić szacunkowe zestawienie rocznych kosztów stosowania akalabrutynibu oraz schematu WEN+OBI.

W ramach oszacowań przyjęto wg zapisów PL B.103 dawkowanie schematu WEN+OBI oraz maksymalny czas trwania leczenia tą terapią, który wynosi 12 cykli po 28 dni, przy czym przez 6 pierwszych cykli wenetoklaks podawany jest wraz z obinutuzumabem, natomiast przez kolejne 6 cykli (od 7 do 12 cyklu) wenetoklaks podawany jest w monoterapii.

Koszty wenetoklaksu i obinutuzumabu przyjęto na podstawie cen przetargowych uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy.

Tabela 47. Obliczenia własne AOTMiT - zestawienie kosztów AKA vs WEN+OBI

Parametr	AKA		WEN+OBI
	z RSS	bez RSS	
Koszt rocznej terapii [zł]	████████	████████	243 773

W przypadku uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS roczny koszt wnioskowanej terapii jest ██████████ niż szacunkowy koszt terapii WEN+OBI ██████████, natomiast w wariantcie bez RSS koszt terapii akalabrutynibem jest ██████████ rocznie. Należy wziąć pod uwagę, że powyższe zestawienie obejmuje jedynie koszty poszczególnych leków, pomijając inne koszty (podania, diagnostyki, zdarzeń niepożądanych, itp.) oraz efekty zdrowotne obu terapii. Należy też zwrócić uwagę, że schemat WEN+OBI wg zapisów PL B.103 stosowany jest jedynie w I linii leczenia CLL.

5.4. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania leku Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, w której akalabrutynib (AKA) porównywano ze schematami: rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB), bendamustyna + rytuksymab (B+R) oraz schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL gdzie AKA porównano z ibrutynibem oraz z terapią skojarzoną wenetoklaksu i rytuksymabu (w ramach analizy wrażliwości).

W ramach przeprowadzonej przez wnioskodawcę CUA akalabrutynib okazał się być terapią [redacted] od komparatorów. Dla porównania ze schematem CHB+OBI ICUR wyniósł [redacted] w wariantcie bez RSS. W przypadku porównania z pozostałymi technologiami alternatywnymi ICUR przyjął wartości [redacted] w wariantcie bez RSS. Oszacowane ceny progowe wyniosły [redacted] za opakowanie i były [redacted] od ceny wnioskowanej.

Wyniki CMA wykazały, że w 1-letnim horyzoncie czasowym stosowanie akalabrutynibu jest [redacted] w wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS, natomiast [redacted] w wariantcie bez RSS. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Calquence, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu ibrutynibu [redacted].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również CMA dla porównania AKA vs WEN+R i wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszt pojedynczej pacjento-terapii akalabrutynibem jest [redacted].

Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania z CUA. Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej ([redacted]) wystąpiła w przypadku przyjęcia danych pierwotnych dla ekstrapolacji czasu przeżycia po progresji (PPS) jedynie z badania ELEVATE-TN ([redacted] względem analizy podstawowej) oraz przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności w modelu [redacted] wartości ICUR w zależności od przyjęcia górnego lub dolnego zakresu przedziału ufności wartości użyteczności). W przypadku CMA [redacted].

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla CUA w pierwszej linii leczenia CLL wykazano, że prawdopodobieństwo, iż akalabrutynib jest terapią opłacalną kosztowo przy przyjęciu obowiązującego proggu opłacalności równego 166 758 zł/QALY [redacted].

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność danych z głównego badania klinicznego (ELEVATE-TN), na wynikach którego oparto model analizy ekonomicznej. Wnioskodawca uznał dane dotyczące przeżycia całkowitego z tego badania za niewystarczająco wiarygodne, a zamiast tego czas przeżycia całkowitego wyznaczył jako sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, łącząc dane (pooled analysis) z badania ELEVATE-TN z danymi z badania ASCEND, które przeprowadzono w populacji niezgodnej z kryteriami włączenia dla CUA, tj. wśród pacjentów z oporną/nawrotową CLL.

W momencie przygotowywania modelu globalnego jego autorzy nie dysponowali jeszcze pełnymi danymi z poziomu pacjenta z dłuższego okresu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN (o medianie czasu obserwacji równej 47 miesięcy), zatem dane te wykorzystano jedynie do walidacji przyjętych założeń.

Dodatkowo efektywność kliniczną komparatorów spoza badania ELEVATE-TN oszacowano na podstawie porównania pośredniego, które również przeprowadzono w oparciu o ograniczone dane (włączonych zostało niewiele badań, [redacted] nie udało się przeprowadzić porównania ze schematem B+R, małe liczebności populacji).

Wątpliwości analityków budzi również przyjęcie w scenariuszu podstawowym analizy maksymalnych czasów leczenia terapiami w ramach kolejnej linii leczenia po progresji choroby co powoduje zawyżenie kosztów leczenia w ramieniu komparatorów. Testowane w ramach analizy wrażliwości skrócenie długości terapii doprowadziło do [redacted].

W związku z objęciem refundacją od 1 listopada 2021 roku terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić również szacunkowe zestawienie rocznych kosztów stosowania akalabrutynibu oraz schematu WEN+OBI (wg cen z przetargów). W przypadku uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS roczny koszt wnioskowanej terapii jest [redacted] niż szacunkowy koszt terapii WEN+OBI [redacted], natomiast w wariantcie bez RSS koszt terapii akalabrutynibem jest [redacted] rocznie. Należy jednak wziąć pod uwagę, że powyższe zestawienie obejmuje jedynie koszty poszczególnych leków, pomijając inne koszty (podania, diagnostyki, zdarzeń niepożądanych, itp.).

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 wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową akalabrutynibem (ICD-10 C91.1)”.

Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia za lek ze strony pacjentów analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Jest ona tożsama z perspektywą pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym [REDACTED]

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak refundacji produktu leczniczego Calquence w rozważanej populacji docelowej chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową.

W scenariuszu tym stosowane są:

[REDACTED]

[REDACTED]

- nowy, który zakłada refundację produktu leczniczego Calquence w rozważanej populacji docelowej chorych w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej akalabrutynibem (ICD 10: C.91.1)”. W scenariuszu tym lek będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, a wnioskowane opakowanie leku (60 kaps., 100 mg) będzie stanowiło podstawę limitu tej grupy.

Wnioskodawca w analizie przyjął na podstawie opinii dwóch ekspertów klinicznych założenie, że akalabrutynib (AKA [REDACTED])

[REDACTED]

Szczegóły założeń wnioskodawcy dotyczące struktury rynku leczenia populacji docelowej, w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Struktura rynku w scenariuszu istniejący i nowym leczenia populacji docelowej w latach [redacted] (wariant podstawowy)

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: AKA – akalabrutynib, FCR - fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, B+R – bendamustyna, rytuksymab, CHB+R – chlorambucyl, rytuksymab, OBI+CHB – obinutuzumab, chlorambucyl, IBR – ibrutynib, W+R - wenetoklaks, rytuksymab

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową przedmiotowej analizy stanowią trzy podgrupy pacjentów dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową:

- [redacted] wcześniej nieleczeni systemowo [redacted]
- z postacią oporną lub nawrotową, [redacted]
- [redacted] z postacią oporną lub nawrotową [redacted]

Do oszacowania populacji docelowej leczonej w ramach pierwszej linii wnioskodawca wykorzystał dane z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz z publikacji Didkowska 2016, w oparciu o które przeprowadził prognozę zachorowalności na PBL w Polsce w przyjętym horyzoncie analizy. Ponadto wykorzystał dane z publikacji Balikas 2014 w celu oszacowania odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie I linią (

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 49. Liczba chorych na PBL – etapy szacowania populacji docelowej (AWB wnioskodawcy)

Parametr		

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj:

- koszty leków (AKA, schematy: FCR, BR, OBI+CHB, CHB+R oraz IBR, WEN+R);
- koszty podania leków;
- koszt diagnostyki i monitorowania, w tym koszty diagnostyki migotania przedsionków (koszt pojedynczej hospitalizacji diagnostycznej uwzględniono wyłącznie dla akalabrutynibu i ibrutynibu w opornej/nawrotowej PBL, zgodnie z wynikami badania ELEVATE-RR).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci z populacji docelowej stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Calquence,

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założenia wnioskodawcy w znacznym zakresie zostały oparte na opiniach dwóch ankietowanych ekspertów klinicznych. Parametry niepewne wpływające na liczebność populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie jednak do dnia zakończenia prac nad raportem nie uzyskano żadnej opinii, która mogłaby zostać wykorzystana.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił [REDACTED]
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	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Należy zwrócić uwagę, że koszty rytuksymabu oraz bendamustyny, które przyjęto wg danych NFZ, uległy zmianie od momentu złożenia analiz przez wnioskodawcę. W rozdziale 6.3.3 przedstawiono dodatkowe obliczenia własne uwzględniające aktualne dane NFZ w tym zakresie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia wnioskodawcy opierają się na opiniach dwóch ankietowanych ekspertów klinicznych. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Roczna liczba opakowań produktu Calquence oszacowana w AWB wnioskodawcy w [redacted] niż wielkości dostaw tego leku wskazywana we wniosku refundacyjnym. Ponadto określona we wniosku refundacyjnym [redacted].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

- Ograniczeniem analizy jest fakt, iż prognozowanie struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym oparte zostało na opinii dwóch ekspertów klinicznych, co może wiązać się z niepewnością.
- Wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu HDMP + rytuksymab, argumentując to brakiem wskazania tego schematu przez ankietowanych dwóch ekspertów klinicznych oraz aktualne wytyczne europejskie m.in. ESMO. Jednak schemat ten jest refundowany oraz rekomendowany przez polskie wytyczne kliniczne PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020 jako jedna z opcji I linii terapii dla pacjentów z PBL, [redacted] w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Warto wskazać ponadto, iż od 11.2021 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.10.2021 r. refundacją objęty został schemat WEN+OBI w I linii leczenia PBL co może wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku. Schemat ten nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w oszacowaniach, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.
- Podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej z oporną/nawrotową PBL [redacted]

Zdaniem Analityków

Agencji, ze względu na szczegółowe określenie kryteriów kwalifikacji do uwzględnionych programów lekowych, wykorzystanie opinii ekspertów, w celu określenia liczebności populacji docelowej można uznać za uzasadnione, choć obarczone niepewnością.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę wartości skrajnych oraz analizę 8 alternatywnych scenariuszy w wariancie uwzględniającym RSS i bez RSS. Testowano zmienność parametrów dotyczących:

Wydatki inkrementalne analizy wrażliwości w wariancie z RSS przyjmowały wartości

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono największy wzrost wydatków inkrementalnych.

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Liniowy wzrost zachorowań na PBL	Wykładniczy 3% rocznie	Liniowy 37 przypadków rocznie				
Zmiana źródła danych dot. czasu do rozpoczęcia leczenia						
Niższa o 10% cena hurtowa brutto leku Calquence						
Wyższa o 10% cena hurtowa brutto leku Calquence						

<p>Spadek udziałów docelowych leku Calquence</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Wzrost udziałów docelowych leku Calquence</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne uwzględniające aktualne dane przedstawione w Komunikacie DGL z dnia 28 października 2021 r. dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2021 r. zgodnie, z którym dokonano aktualizacji (wariant z RSS) ceny za 1 mg substancji czynnych: rytuksymab i bendamustyna. Koszt tych substancji za 1 mg wyniósł w sierpniu 2021 r. odpowiednio 3,31 zł i 2,18 zł, co wiąże się z obniżeniem kosztów odpowiednio o 0,51 zł i 0,09 zł w porównaniu z wartościami (3,82 i 2,268 zł) przyjętymi w analizie wnioskodawcy.

Uwzględnienie kosztów rytuksymabu i bendamustyny na podstawie Komunikatu DGL z dnia 28.10.2021 r. skutkuje

).

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Aktualizacja wyników wnioskodawcy

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wydatków inkrementalnych zaobserwowano w scenariuszach, w których testowano

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające koszty rytuksymabu i bendamustyny na podstawie Komunikatu DGL z dnia 28.10.2021 r., w ramach których wykazano

W opinii analityków ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest fakt, iż prognozowanie struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym oparte zostało na opinii dwóch ekspertów klinicznych, co może wiązać się z niepewnością. Wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu HDMP + rytuksymab, który jest refundowany oraz rekomendowany przez polskie wytyczne kliniczne PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOk 2020 jako jedna z opcji I linii terapii dla pacjentów z PBL, w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Warto zaznaczyć, iż od 11.2021 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.10.2021 r. refundacją objęty został schemat WEN+OBI w I linii leczenia PBL co może wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku

oraz wydatkami płatnika publicznego. Schemat ten nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w oszacowaniach AWB, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku analizy nie otrzymano uwag do programu lekowego od ekspertów klinicznych. Analitycy również nie zgłaszają uwag do wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Calquence” oraz „acalabrutynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych: NICE 2021, HAS 2021, SMC 2021, CADTH 2020, CADTH 2021, IQWIG 2021a/b, NCPE 2021, PBAC 2020a, PBAC 2020b. Ponadto odnaleziono decyzję walijskiej Agencji AWMSG 2020 dot. odstąpienia od oceny ze względu na ocenę NICE.

W odniesieniu do populacji pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne (NICE 2021, HAS 2021, SMC 2021), jedną pozytywną warunkową (CADTH 2021) i 4 negatywne (HAS 2021, IQWIG 2021a, NCPE 2021, PBAC 2020b).

W kanadyjskiej rekomendacji warunkowej CADTH 2021 wskazano, iż zalecenie uzależnione jest od zapewnienia odpowiedniej ceny leku oraz dodatkowo zawężono refundację do pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w oparciu o związki fludarabiny. W rekomendacjach negatywnych zwrócono uwagę na zbyt wysoką cenę leku (NCPE 2021, PBAC 2020b), a także brak danych lub dodatkowych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania akalabrutynibu wobec wybranych komparatorów (IQWIG 2021a). Rekomendacja HAS 2021 była negatywna dla subpopulacji pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których można zastosować fludarabinę, natomiast dla pacjentów, u których nie można zastosować fludarabiny w pełnej dawce rekomendacja była pozytywna.

W odniesieniu do populacji pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne (HAS 2021, SMC 2021, PBAC 2020a), jedną pozytywną warunkową (CADTH 2020) i 3 negatywne (HAS 2021, IQWIG 2021b, NCPE 2021).

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2020 zwrócono uwagę na zbyt wysoką cenę leku oraz brak porównania ze wszystkimi możliwymi komparatorami. Również w negatywnej rekomendacji NCPE 2020 podkreślono zbyt wysoką cenę leku. Natomiast w negatywnej rekomendacji HAS 2021, dotyczącej zawężonej populacji pacjentów z delecją 17p lub mutT53 podkreślono brak porównania bezpośredniego lub pośredniego z ibrutynibem. W niemieckiej rekomendacji IQWIG 2021b zaznaczono brak dodatkowych korzyści klinicznych z zastosowania AKA w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

W odnalezionych pozytywnych rekomendacjach refundacyjnych (NICE 2021, HAS 2021, SMC 2021, PBAC 2020a) wskazano na porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa terapii akalabrutynibem w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>NICE 2021 (Wlk. Brytania)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Akalabrutynib jest zalecany w monoterapii jako opcja leczenia osób dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczoną, [redacted]</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>[redacted]</p> <p>Akalabrutynib jest zalecany również w monoterapii, u pacjentów dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej leczonych, jedynie wtedy kiedy firma dostarczy akalabrutynib zgodnie z umową handlową.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W populacji pacjentów [redacted] wcześniej nieleczonych porównano pośrednio akalabrutynib z ibrutynibem, jednak nie uzyskano wyników jednoznacznie preferujących jeden z leków. W analizie ekonomicznej założono podobną skuteczność tych terapii i wykazano, że terapia akalabrutynibem prawdopodobnie obniży koszty leczenia pacjentów z tej populacji.</p> <p>Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów [redacted] porównano akalabrutyn b z chlorambucylem + obinutuzumabem. Wyniki badania klinicznego ELEVATE-TN wskazują na wolniejszą progresję choroby u chorych leczonych akalabrutyn b, choć wyniki dla punktu końcowego dot. przeżycia całkowitego nie są jednoznaczne (ze względu na niedojrzałość danych).</p> <p>W populacji pacjentów z oporną/nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową, leczonych co najmniej 1 linią zazwyczaj stosowany jest wenetoklaks + rytuksymab lub brutyn b. Wnioskodawca przeprowadził jedynie porównanie pośrednie akalabrutynibu z ibrutynibem, którego wyniki należy uznać za niepewne. W analizie ekonomicznej założono podobną skuteczność akalabrutynibu i ibrutynibu oraz wykazano wyższą efektywność kosztową akalabrutynibu.</p>
<p>HAS 2021 (Francja)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet HAS rekomenduje akalabrutynibu w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 linii leczenia PBL w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii: [redacted] - ≥2 linii leczenia w monoterapii, jeśli u pacjenta nie stwierdza się delecji 17p lub mutacji TP53. <p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Komitet HAS nie rekomenduje akalabrutynibu w:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 linii leczenia w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii [redacted] - 2 linii leczenia w monoterapii, [redacted] <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wykazano porównywalną skuteczność monoterapii akalabrutyn bu i schematu akalabrutynib + obinutuzumab przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem. Komitet zwrócił uwagę, że wybór pomiędzy monoterapią akalabrutynibem, a schematem akalabrutynib + obinutuzumab pozostawiono do oceny lekarza, po konsultacji z pacjentem. Komitet podkreśla, że akalabrutyn b w połączeniu z obinutuzumab ma gorszy profil bezpieczeństwa/wyższą toksyczność, niż monoterapia. Podkreślono ponadto, że monoterapia akalabrutyn b umożliwia leczenie wyłącznie drogą doustną.</p> <p>Wnioskodawca nie przedstawił danych dot. porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii akalabrutynibu z ibrutynibem [redacted]</p> <p>W badaniu RCT ASCEND wykazano istotną statystycznie i klinicznie większą poprawę PFS w grupie leczonej akalabrutynibem w 2 linii w porównaniu do terapii idelalizy + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab [redacted] nie przedstawiono wyników porównania bezpośredniego lub pośredniego z ibrutynibem. Podkreślono również, iż bez względu na linię leczenia, lepszy profil bezpieczeństwa sercowo-naczyniowy akalabrutynibu, w porównaniu z ibrutynibem nie jest obecnie poparty żadnymi wiarygodnymi danymi klinicznymi.</p>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Szkocki Komitet SMC rekomenduje akalabrutynibu w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii w leczeniu chorych na PBL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia, [redacted] • monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, [redacted] • monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z PBL wcześniej nieleczonych [redacted] <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Akalabrutynib dla pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, [redacted] oraz pacjentów otrzymujących wcześniej ≥1 linię leczenia, u których zastosowanie chemioimmunoterpii jest niewłaściwe, stanowi dodatkową alternatywę do obecnie stosowanego inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona.</p> <p>W badaniu ELEVATE wykazano istotną statystycznie większą poprawę PFS w grupie stosującej akalabrutyn b w monoterapii w porównaniu do terapii skojarzonej chlorambucyl + obinutuzumab, u pacjentów wcześniej nieleczonych [redacted].</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2021 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii rekomenduje akalabrutynib w monoterapii u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczonych,</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Populację docelową w przedłożonym wniosku stanowili pacjenci w wieku ≥ 65 lat lub w wieku 18-65 z chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny 30-69 ml/min lub CIRS > 6 pkt) z aktywną chorobą zgodnie z definicją iwCLL z 2008 r. oraz w dobrym stanie sprawności. Leczenie akalabrutynibem należy kontynuować do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Wykazano istotną statystycznie i klinicznie większą poprawę PFS w grupie stosującej akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w porównaniu do terapii skojarzonej chlorambucyl + obinutuzumab. Akalabrutynib podawany w monoterapii wykazał się jednak lepszym profilem bezpieczeństwa/mniejszą toksycznością oraz niższymi kosztami terapii niż podawany w skojarzeniu z obinutuzumabem. W związku z tym komitet nie rekomenduje objęcia refundacją akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem. W analizie ekonomicznej nie wykazano wyższej efektywności kosztowej akalabrutynibu w porównaniu z chlorambucylem + obinutuzumabem.</p> <p>Objęcie refundacją analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu jest zasadne, pod warunkiem modyfikacji efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu, co poprawiłoby prawdopodobieństwo, że jest to leczenie opłacalne.</p>
<p>IQWiG 2021a/b (Niemcy)</p>	<p><u>Rekomendacja negatywna</u> Niemiecki Komitet IQWiG nie rekomenduje akalabrutynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu chorych na PBL wcześniej nieleczonych: - w leczeniu chorych na PBL wcześniej leczonych: <p><u>Uzasadnienie</u> Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych ze stosowania akalabrutynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w analizowanych grupach pacjentów wobec wybranych komparatorów.</p> <p>Chorzy na PBL wcześniej nieleczeni:</p> <p>Chorzy na PBL wcześniej leżeni:</p> <p>≥ 2 liniami za komparatory uznano ibrutynib, idealizyb + rytuksymab, wenetoklaks + rytuksymab, FCR, BR, rytuksymab + chlorambucyl, ibrutynib + BR, BSC – nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych.</p>
<p>NCPE 2021 (Irlandia)</p>	<p><u>Rekomendacja negatywna</u> Komitet NCPE nie rekomenduje akalabrutynibu we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii w leczeniu chorych na PBL otrzymujących wcześniej ≥ 1 linię leczenia;

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>█ w monoterapii w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych █</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Rekomendacja jest negatywna z uwagi na zaproponowaną cenę leku.</p>
<p>CADTH 2020 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u> Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków CADTH (CDEC) rekomenduje akalabrutynib w monoterapii pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii, w leczeniu osób dorosłych z aktywną, oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej, wcześniej stosujących ≥ 1 linię leczenia. Leczenie akalabrutynibem należy kontynuować do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Akalabrutynib porównano do standardowej terapii z wyboru lekarza (SoC) tj. idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab. W badaniu RCT ASCEND wykazano istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz utrzymującą się poprawę jakości życia w grupie leczonej akalabrutynibem w porównaniu do SoC. Zwrócono uwagę na doustne podanie akalabrutynibu i lepszą poprawę kontroli choroby przy mniejszej toksyczności. W analizie ekonomicznej nie wykazano wyższej efektywności kosztowej akalabrutynibu w porównaniu z idelalizyb + rytuksymab lub bendamustyna + rytuksymab</p> <p>W raporcie podkreślono również, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla akalabrutynibu byłby ibrutynib, jednak nie przedstawiono bezpośredniego lub pośredniego porównania z tą technologią, co przekłada się na niepewność oszacowania kosztów-efektywności dla tego porównania.</p>
<p>PBAC 2020a (Australia)</p>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Komitet rekomenduje akalabrutynib w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL, niekwalifikujących się do kolejnego leczenia z zastosowaniem analogów purynowych.</p> <p><u>Uzasadnienie (wybrane argumenty):</u> Wykazano porównywalną skuteczność przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa AKA vs ibrutynib w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL, niekwalifikujących się do kolejnego leczenia z zastosowaniem analogów purynowych.</p>
<p>PBAC 2020b (Australia)</p>	<p><u>Rekomendacja negatywna</u> Komitet nie rekomenduje akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do terapii analogami purynowymi lub, █</p> <p><u>Uzasadnienie (wybrane argumenty):</u> Nie przedstawiono wystarczających dowodów na korzyści z zastosowania AKA lub AKA + obinutuzumab vs zdefiniowane komparatory. Dodatkowo we wskazaniu dot. leczenia PBL, u pacjentów wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do terapii analogami purynowymi, osiągnięto ekstremalnie wysoki wskaźnik ICER, którego poziom jest nieakceptowalny.</p> <p>W populacji pacjentów niekwalifikujących się do terapii schematami zawierającymi analogi purynowe, jako komparator wybrano skojarzenie chlorambucyl + obinutuzumab oraz wenetoklaks + obinutuzumab (jako komparator dodatkowy) █</p>

Skróty: PBL – przewlekła białaczka limfocytowa, AKA – akalabrutynib, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS - Haute Autorite de Sante, IQWiG - Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC - Scottish Medicines Consortium

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.09.2021 r., znak PLR.4500.1428.2021.15.APR (data wpływu do AOTMiT 20.09.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Calquence, akalabrutynib, kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL; kod ICD-10 C91.1) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi ~20/100 tys.

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w pierwszej linii leczenia wskazano obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), bendamustynę + rytuksymab (B+R), rytuksymab + chlorambucyl (R+CHB) i schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Nie uwzględniono objętego refundacją od 1 listopada 2021 r. (a więc po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) w I linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delekcji 17p i/lub mutacji w genie *TP53*) schemat wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI).

W leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL jako komparator wskazano ibrutynib (IBR) oraz wenetoklaks + rytuksymab (WEN+R).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przeprowadzenie porównania bezpośredniego było możliwe tylko dla OBI+CHB (I linia leczenia) i IBR (≥II linia). Dla pozostałych komparatorów przeprowadzono metaanalizę sieciową.

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania z OBI+CHB (porównanie bezpośrednie), B+R, FCR, a także z IBR (porównanie bezpośrednie) i WEN+R w ≥II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.

Jakość życia oceniano jedynie dla porównania AKA vs OBI+CHB. W obu ramionach GFS (FACIT-Fatigue Global Fatigue Score) i GHS (EORTC QLQ-C30 Global Health Status) uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy, jednak autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku.

W analizie wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji (lub zgonu) choroby w porównaniu do grupy OBI+CHB zarówno w populacji ogólnej [redacted]. Wykazano również że stosowanie AKA w populacji ogólnej [redacted] wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z CHB+R, B+R i FCR.

[redacted] Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS dla porównania AKA z komparatorami w ≥II lini leczenia CLL, tj. z IBR i WEN+R. W okresie obserwacji o medianie 40,9 miesiąca mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 38,4 miesiąca zarówno w grupie AKA jak i w grupie IBR.

W zakresie ryzyka wystąpienia odpowiedzi ogólnej na leczenie wykazano

istotnie statystycznie niższe ryzyko w grupie AKA w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R (porównanie pośrednie). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami AKA i OBI+CHB w populacji ogólnej dla porównania z B+R i z FCR oraz dla porównania z WEN+R w \geq II linii leczenia CLL.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w I linii leczenia została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana.

Jednocześnie w opornej/nawrotowej CLL populacja badania ELEVATE-RR oraz nie obejmuje pacjentów, u których stosowano inhibitor BCL-2 (WEN) przed AKA,

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że:

- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większym niż w grupie OBI+CHB ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 . stopniu nasilenia) i jednocześnie istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3 . stopniu nasilenia). Najczęściej występującymi w badaniu ELEVATE-TN w grupie AKA zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy i biegunka;
- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie CHB+R i istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia (metaanaliza sieciowa);
- przeprowadzenie porównania pośredniego AKA z B+R i z FCR nie było możliwe;
- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie większym niż w grupie IBR ryzykiem wystąpienia bólu głowy i kaszlu i jednocześnie istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, migotania/trzepotania przedsionków, krwotoków, choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc, biegunki, bólu stawów, nadciśnienia tętniczego, urazów, zakażenia dróg moczowych, bólu pleców, skurczu mięśni i zaburzeń trawienia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ($>30\%$ pacjentów) w obu grupach były biegunka i ból głowy;
- stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym niż w grupie WEN+R ryzykiem wystąpienia neutropenii o nasileniu 3-4. stopnia.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach CUA akalabrutynib okazał się być terapią od komparatorów. Dla porównania ze schematem CHB+OBI ICUR wyniósł w wariacie bez RSS. W przypadku porównania z pozostałymi technologiami alternatywnymi ICUR przyjął wartości w wariacie bez RSS. Oszacowane ceny progowe wyniosły od ceny wnioskowanej.

Wyniki CMA wykazały, że w 1-rocznym horyzoncie czasowym stosowanie akalabrutynibu jest w wariacie uwzględniającym zaproponowany RSS, natomiast w wariacie bez RSS. Cena zbytu netto produktu leczniczego Calquence, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu ibrutynibu. Dla porównania AKA vs WEN+R i wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS koszt pojedynczej paciento-terapii akalabrutynibem jest

Żaden z testowanych w ramach analizy wrażliwości scenariuszy nie doprowadził do zmiany wnioskowania z CUA. W przypadku CMA

Prawdopodobieństwo, iż akalabrutynib jest terapią opłacalną kosztowo przy przyjęciu obowiązującego progu opłacalności równego 166 758 zł/QALY

Dużym ograniczeniem analizy jest niepewność danych z głównego badania klinicznego (ELEVATE-TN), na wynikach którego oparto model analizy ekonomicznej. Wnioskodawca uznał dane dotyczące przeżycia całkowitego z tego badania za niewystarczająco wiarygodne, a zamiast tego czas przeżycia całkowitego wyznaczył jako sumę czasów przeżycia bez progresji choroby oraz czasu przeżycia po progresji, łącząc dane (pooled analysis) z badania ELEVATE-TN z danymi z badania ASCEND, które przeprowadzono w populacji niezgodnej z kryteriami włączenia dla CUA, tj. wśród pacjentów z oporną/nawrotową CLL.

W modelu nie wykorzystano także danych z dłuższego okresu obserwacji w badaniu ELEVATE-TN (o medianie czasu obserwacji równej 47 miesięcy), które opublikowano już po dacie wykonania analizy. Dane te wykorzystano jedynie do walidacji przyjętych założeń.

Wątpliwości budzi również przyjęcie w scenariuszu podstawowym analizy maksymalnych czasów leczenia terapiami w ramach kolejnej linii leczenia po progresji choroby co powoduje zawyżenie kosztów leczenia w ramieniu komparatorów. Testowane w ramach analizy wrażliwości skrócenie długości terapii doprowadziło do

Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić również szacunkowe zestawienie rocznych kosztów stosowania akalabrutynibu oraz schematu WEN+OBI, który od listopada 2021 roku jest refundowany w ramach leczenia I linii CLL. W przypadku uwzględnienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS roczny koszt wnioskowanej terapii jest niższy niż szacunkowy koszt terapii WEN+OBI, natomiast w wariantach bez RSS koszt terapii akalabrutynibem jest rocznie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Calquence w ramach wnioskowanego programu lekowego

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największe zmiany wydatków inkrementalnych zaobserwowano w scenariuszach, w których testowano

W opinii analityków ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest fakt, iż prognozowanie struktury rynkowej, zarówno w scenariuszu nowym, jak i istniejącym oparte zostało na opinii dwóch ekspertów klinicznych, co może wiązać się z niepewnością. Wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu HDMP + rytuksymab, który jest refundowany oraz rekomendowany przez polskie wytyczne kliniczne PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020 jako jedna z opcji I linii terapii dla pacjentów z PBL, w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Warto zaznaczyć również, iż od 11.2021 r. zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21.10.2021 r. refundacją objęty został schemat WEN+OBI w I linii leczenia PBL co może wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku oraz wydatkami płatnika publicznego. Schemat ten nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w oszacowaniach AWB, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W odniesieniu do populacji pacjentów z PBL wcześniej nieleczonych odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne (NICE 2021, HAS 2021, SMC 2021), jedną pozytywną warunkową (CADTH 2021) i 4 negatywne (HAS 2021, IQWIG 2021a, NCPE 2021, PBAC 2020b). W rekomendacjach negatywnych zwrócono uwagę na zbyt wysoką cenę leku (NCPE 2021, PBAC 2020b), a także brak danych lub dodatkowych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania akalabrutynibu wobec wybranych komparatorów (IQWIG 2021a). Rekomendacja HAS 2021 była negatywna

W odniesieniu do populacji pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych: 3 pozytywne (HAS 2021, SMC 2021, PBAC 2020a), jedną pozytywną warunkową (CADTH 2020) i 3 negatywne (HAS 2021, IQWIG 2021b, NCPE 2021). W rekomendacji

pozytywnej warunkowej CADTH 2020 oraz negatywnej rekomendacji NCPE 2020 podkreślono zbyt wysoką cenę leku. Natomiast w negatywnej rekomendacji HAS 2021, [redacted] lub mutT53 podkreślono brak porównania bezpośredniego lub pośredniego z ibrutynibem. W niemieckiej rekomendacji IQWiG 2021b zaznaczono brak dodatkowych korzyści klinicznych z zastosowania AKA w porównaniu z przyjętymi komparatorami.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W przedłożonych analizach nie uwzględniono (ani nie uzasadniono takiego postępowania) refundowanych i rekomendowanych przez aktualne wytyczne kliniczne komparatorów tj. schematy: HDMP (duże dawki metylprednizolonu) + rytuksymab oraz CCR (kładrybina, cyklofosfamin, rytuksymab).</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej analizy weryfikacyjnej.
<p>II. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):</p> <p>1. Analiza podstawowa nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej nie dokonano porównania wnioskowanej interwencji z technologią alternatywną wskazaną w analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej oraz przez jednego z ankietowanych ekspertów klinicznych, tj. ze schematem wenetoklaks + rytuksymab.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wnioskodawcy nie wyjaśniono dlaczego przyjęto maksymalny czas leczenia schematami stosowanymi po progresji choroby. W opinii analityków Agencji zwłaszcza przyjęcie aż 220 cykli jako czasu leczenia ibrutynibem w przypadku wystąpienia progresji choroby podczas leczenia OBI+CHB jest wątpliwe i powoduje zawyżenie kosztów leczenia w ramieniu komparatora. W związku z niepewnością tego parametru zasadne byłoby przetestowanie go w ramach analizy wrażliwości.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił obliczenia dla krótszego czasu leczenia IBR w ramach alternatywnego scenariusza analizy wrażliwości.
<p>3. Analiza ekonomiczna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 1-4 i ust. 6 Rozporządzenia, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przekazanym modelu koszty leczenia po progresji wpisane są jako wartość stała, przez co model nie umożliwia testowania poszczególnych parametrów, od których mogą zależeć (tj. np. czas leczenia brutynbem po progresji).</p>	TAK	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna powinna zawierać kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy klinicznej dla II i kolejnych linii leczenia nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność akalabrutynibu w porównaniu do wybranych, refundowanych komparatorów. W związku z powyższym, istnieje konieczność przeprowadzenia stosowanych obliczeń, wymaganych zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>5. W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości nie testowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> powierzchni ciała pacjentów, od której zależy dawkowanie niektórych leków (benadamustyna, rytuksymab, fludarabina); w przedłożonej analizie ekonomicznej założono, że 100% pacjentów z CLL będących w stanie terminalnym jest objętych paliatywną opieką szpitalną. W ramach analizy weryfikacyjnej sporządzonej w analogicznym wskazaniu dla ibrutinibu (produkt leczniczy Imbruvica, opracowanie AOTMiT nr OT.4331.2.2019) przyjęto założenie, że ok. ¼ tych pacjentów jest objętych hospicyjną opieką domową, której koszt jest znacznie niższy niż paliatywna opieka szpitalna. Z uwagi na niepewność przyjętego parametru należy wskazać możliwe zakresy zmienności kosztu opieki paliatywnej w modelu oraz przeprowadzić stosowane oszacowania z ich uwzględnieniem. 	TAK	Przeprowadzono obliczenia scenariuszy dla alternatywnych wartości parametrów.
<p>III. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB):</p> <p>1. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach oszacowań rocznej liczby pacjentów dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia), wnioskodawca uwzględnił jedynie pacjentów leczonych ibrutinibem lub wenetoklaksem + rytuksymabem, w ramach programów lekowych B.92 i B.103. Założenie to prowadzi do pominięcia pacjentów leczonych innymi aktualnie refundowanymi oraz zalecanymi przez wytyczne technologiami lekowymi, którzy stanowią potencjalną populację, w której akalabrutynib mógłby być stosowany.</p>	NIE	<p>Wg wnioskodawcy terapia ibrutinibem stała się złotym standardem leczenia w populacji pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p>Ponadto wnioskodawca wskazał, że ze względu na dostępność refundowanych nowoczesnych terapii (brutinib, wenetoklaks + rytuksymab) należy przyjąć, że chorzy, którzy takiego leczenia nie otrzymają zgodnie z założeniami scenariusza istniejącego, w scenariuszu nowym nadal nie będą się do niego kwalifikować, gdyż kluczowe kryteria włączenia na terapię akalabrutynibem są takie same, jak innych obecnie refundowanych innowacyjnych terapii.</p>
<p>2. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie uwzględniono przejęcie rynku od schematu wenetoklaks + rytuksymab, który został uwzględniony w analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej oraz wskazany przez jednego z ankietowanych ekspertów klinicznych jako komparator w populacji z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową [redacted]</p>	TAK	[redacted]
<p>3. AWB nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie</p>	TAK	Wnioskodawca uzupełnił oszacowania o około 23 pacjentów z populacji docelowej w ramach wskazania [redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawione oszacowania wydatków NFZ w 2020 r. nie odzwierciedlają kosztów leczenia wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W oszacowaniach tych nie uwzględniono kosztów leczenia pacjentów [redacted], argumentując to brakiem refundacji ibrutynibu w 2020 r. Jednocześnie u pacjentów tych były prawdopodobnie stosowane inne niż ibrutynib terapie, których koszty stosowania należałoby oszacować.</p>		<p>[redacted]</p> <p>Przyjęto, że pacjenci Ci w przypadku braku refundacji brutynbu leczenia będą terapią skojarzoną bendamustyną oraz rytuksymabem. Oszacowano, że kwota wydatków płatnika publicznego, o którą niedoszacowane są przedstawione w analizie wpływu na budżet oszacowania, wynosi 688 669 zł.</p>
<p>4. W ramach minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań, o którym mowa w pkt 6, nie przetestowano istotnych, niepewnych parametrów analizy (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy wrażliwości testowano parametr [redacted]. Wartość testowana została przyjęta arbitralnie, co stanowi ograniczone źródło informacji. Zasadnym byłoby przyjęcie tego parametru na podstawie m.in. danych literaturowych lub biorąc pod uwagę wartości skrajne z odpowiedzi ankietowanych ekspertów klinicznych oraz z uwagi na niepewność przyjętego parametru przeprowadzić stosowane oszacowania w ramach analizy wrażliwości.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przeprowadził obliczenia w dwóch dodatkowych wariantach analizy wrażliwości [redacted] spośród odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę badania ankietowego.</p>
<p>IV Inne:</p> <p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Biorąc pod uwagę, iż w przedłożonych analizach wykorzystano opinie ekspertów, należy przedstawić ich imiona i nazwiska. Dodatkowo w ramach analizy ekonomicznej wykorzystano nieopublikowane dane kliniczne, które nie zostały udostępnione wraz ze złożonym wnioskiem.</p>	TAK	Uzupełniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Omówienie tego zagadnienia jest dostępne w rozdz.3.6. AWA.

Analiza kliniczna:

- Nie przeanalizowano zgodności wyników badań eksperymentalnych z efektywnością praktyczną. Wyjaśnienie: nie odnaleziono badań obserwacyjnych.

Analiza wpływu na budżet:

- nie uwzględniono przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematu HDMP + rytuksymab;
- w związku z objęciem refundacją od 11.2021 r. schematu WEN+OBI w I linii leczenia PBL, prognozowana przez wnioskodawcę w AWB struktura rynku oraz wydatki płatnika publicznego mogą różnić się od rzeczywistości. Schemat ten nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w oszacowaniach, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Byrd 2021** Byrd J. C., Hillmen P., Ghia P., et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. DOI: 10.1200/JCO.21.01210
- Sharman 2020** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2020; 395(10232):1278-1291
- Sharman 2021** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN four-year follow up. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 7509); DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7509
- Sharman 2021a** Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: ELEVATE-TN 4-year follow-up. *EHA Library. Sharman J.* 06/09/21; 324556; S148
- Walker 2021** Walker P, Sharman JP, Jurczak W, et al. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health, Volume 24, Supplement 1, June 2021, Pages S3-S4.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.019> Get rights and content

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2020** All Wales Medicines Strategy Group, acalabrutinib (Calquence), dostęp online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicinesappraisals/acalabrutinib-calquence/>
- BSH 2018** Schuh A. et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia A British Society for Haematology Guidelin, 2018, doi: 10.1111/bjh.15460
- CADTH 2020** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pcodr expert review committee final recommendation, acalabrutinib (Calquence), pERC conditionally recommends reimbursement of acalabrutinib as monotherapy in adult patients with relapsed or refractory CLL who have received at least one prior therapy, listopad 2020
- CADTH 2021** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pCODR expert review committee final recommendation, acalabrutinib (Calquence), pERC conditionally recommends reimbursement of acalabrutinib as monotherapy in adult patients with previously untreated CLL for whom a fludarabine-based regimen is inappropriate, styczeń 2021
- ESMO 2020** Eichhorst B. et al., ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup†, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
- HAS 2021** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne, mai 2021, dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265516/fr/calquence-acalabrutinib
- IQWiG 2021a** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-104] Pharmaceutical Directive/Annex XII: Acalabrutinib (chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in combination with obinutuzumab, first-line), 2021
- IQWiG 2021b** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-105] Pharmaceutical Directive/Annex XII: Acalabrutinib (Chronic lymphocytic leukaemia, after at least 1 previous treatment), 2021

NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2022 – Spetember 18, 2021.
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Acalabrutinib (Calquence), dostęp online: http://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutinib-calquence-hta-id-20063/
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Lymphoid leukemia. NICE Pathway last updated: 31 March 2021. Dostępne online pod adresem: http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance, 2021
PBAC 2020a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting
PBAC 2020b	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutinib, Capsule 100 mg, Calquence, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting
PTHiT_PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
PTOK 2020	Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020.
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, acalabrutinib (Calquence), indication: as monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy, as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL),
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, acalabrutinib (Calquence), dostęp online: https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicinesappraisals/acalabrutinib-calquence/
BSH 2018	Schuh A. et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia A British Society for Haematology Guidelin, 2018, doi: 10.1111/bjh.15460
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pcodr expert review committee final recommendation, acalabrutinib (Calquence), pERC conditionally recommends reimbursement of acalabrutinib as monotherapy in adult patients with relapsed or refractory CLL who have received at least one prior therapy, listopad 2020
CADTH 2021	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, pCODR expert review committee final recommendation, acalabrutinib (Calquence), pERC conditionally recommends reimbursement of acalabrutinib as monotherapy in adult patients with previously untreated CLL for whom a fludarabine-based regimen is inappropriate, styczeń 2021
ESMO 2020	Eichhorst B. et al., ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup†, Annals of Oncology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019
HAS 2021	Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne, mai 2021, dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265516/fr/calquence-acalabrutinib
IQWiG 2021a	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-104] Pharmaceutical Directive/Annex XII: Acalabrutinib (chronic lymphocytic leukaemia (CLL), in combination with obinutuzumab, first-line), 2021
IQWiG 2021b	Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-105] Pharmaceutical Directive/Annex XII: Acalabrutinib (Chronic lymphocytic leukaemia, after at least 1 previous treatment), 2021

NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2022 – Spetember 18, 2021.
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Acalabrutynib (Calquence), dostęp online: http://www.ncpe.ie/drugs/acalabrutynib-calquence-hta-id-20063/
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Lymphoid leukemia. NICE Pathway last updated: 31 March 2021. Dostępne online pod adresem: http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Acalabrutynib for treating chronic lymphocytic leukaemia Technology appraisal guidance, 2021
PBAC 2020a	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutynib, Capsule 100 mg, Calquence, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting
PBAC 2020b	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Acalabrutynib, Capsule 100 mg, Calquence, AstraZeneca Pty Ltd. Public Summary Document – March 2020 PBAC Meeting
PTHiT_PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
PTOK 2020	Hus I, Wołowicz D. Przewlekła białaczka limfocytowa. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020.
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, acalabrutynib (Calquence), indication: as monotherapy for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy, as monotherapy or in combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL),

Pozostałe publikacje

AE Zytiga 2019	XXXXXXXXXX i wsp. Zytiga® (octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza Ekonomiczna. Kraków 2019
AWA Venclyxto 2020	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT nr OT.4331.49.2020 dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”; 27.01.2021
ChPL Calquence	Charakterystyka Produktu Leczniczego Calquence https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence (data ostatniej aktualizacji: 2.08.2021 r.)
Chatterjee 2020	Chatterjee A, Van de Wetering G, Goeree R, et al. Cost-Effectiveness of a 12-Month Fixed Duration of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab Versus Chemoimmunotherapy and Other Novel Combinations in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. Blood. 2020;136(Supplement 1):31-32.
Ghia 2020	Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, Kaplan P, Kraychok I, Illes A, de la Serna J, Dolan S, Campbell P, Musuraca G, Jacob A, Avery E, Lee JH, Liang W, Patel P, Quah C, Jurczak W. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acabrutynib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.
Gentile 2016	Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, Mauro FR, Di Renzo N, Mastrullo L, Angrilli F, Molica S, Tripepi G, Giordano A, Di Raimondo F, Selleri C, Coscia M, Musso M, Orsucci L, Mannina D, Rago A, Giannotta A, Ferrara F, Herishanu Y, Shvidel L, Tadmor T, Scortechini I, Ilariucci F, Murru R, Guarini A, Musuraca G, Mineo G, Vincelli I, Arcari A, Tarantini G, Caparrotti G, Chiarenza A, Levato L, Villa MR, De Paolis MR, Zinzani PL, Polliack A, Morabito F. Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. Eur J Cancer. 2016 Jun;60:154-65

- Goede 2014** Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, Chagorova T, de la Serna J, Dillhuydy MS, Illmer T, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England journal of medicine* 2014; 370(12):1101-1110
- Vreman 2019** Vreman RA, Geenen JW, Hövels AM, Goetsch WG, Leufkens HGM, Al MJ. Phase I/II Clinical Trial-Based Early Economic Evaluation of Acalabrutinib for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(6):883-893. doi:10.1007/s40258-019-00496-1
- Rotbain 2020** Rotbain EC, Frederiksen H, Hjalgrim H, Rostgaard K, Egholm GJ, Zahedi B, Poulsen CB, Enggard L, da Cunha-Bang C, Niemann CU. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study. *Haematologica*. 2020 Jun;105(6):1621-1629.
- Sylvan 2019** Sylvan SE, Askliid A, Johansson H, Klintman J, Bjellvi J, Tolvgård S, Kimby E, Norin S, Andersson PO, Karlsson C, Karlsson K, Lauri B, Mattsson M, Sandstedt AB, Strandberg M, Österborg A, Hansson L. First-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: a Swedish nation-wide real-world study on 1053 consecutive patients treated between 2007 and 2013. *Haematologica*. 2019 Apr;104(4):797-804.
- Krzakowski 2015** Maciej Krzakowski, Piotr Potemski, Krzysztof Warzocha, Piotr Wysocki: *Onkologia kliniczna*. T. I. Via Medica, 2015, s. 450. ISBN 978-83-7599-796-5.
- NICE TA359** National Institute for Health and Care Excellence. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359> ,
- NICE TA429** National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429>.
- NICE TA561** National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561>.
- Wehler 2018** Wehler E, Storm M, Kowal S, Campbell C, Boscoe A. Health state utility model estimating the impact of ivosidenib on quality of life in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Poster presented at EHA 23 on 16.07.2018. Dostęp online: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimating.the.impact.of.ivosidenib.html>.
- Munir 2020** Munir T, Gaitonde P, Waweru C. Cost-Effectiveness of Acalabrutinib Monotherapy Compared with Chlorambucil Plus Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):13-14. doi:10.1182/blood-2020-137688
- Woyach 2018** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-2528.

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.35. AESTIMO, Kraków 2021
- Zał. 2. [REDACTED] Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza kliniczna. Wersja 1.35. AESTIMO. Kraków 2021
- Zał. 3. [REDACTED] Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.35. AESTIMO. Kraków 2021
- Zał. 4. [REDACTED] Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza wpływu na budżet płatnika. Wersja 1.35. AESTIMO. Kraków 2021
- Zał. 5. [REDACTED] Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.35. AESTIMO. Kraków 2021
- Zał. 6. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.45.2021.AS.3 z dnia 28.10.2021 r.