



**Calquence (akalabrutynib)
we wskazaniach:**

**leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej
przewlekłą białaczką limfocytową (CLL),
leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali
co najmniej jedną terapię**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**

005/2020

Data ukończenia: 19.02.2021

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

ABT-199	Wenetoklaks (ang. <i>Venetoclax</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKA	Akalabrutynib (ang. <i>acalabrutinib</i>)
AKA + OBI	Akalabrutynib + obinutuzumab
alloSCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCL-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BCR	receptor antygenu limfocyту B (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>)
BR, BEN-RTX	Bendamustyna + rytuksymab
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i>)
BTKi	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase inhibitor</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCR	Kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHOEP	Cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + etopozyd + prednizolon
CHOP	cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIRS	<i>Cumulative Index Rating Scale</i>
CIRS-G	<i>Cumulative Illness Rating Score Geriatric</i>
CIT	Chemioterapia (ang. <i>chemiotherapy</i>)
CLB	Chlorambucyl
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CrCI	Klirens kreatyniny
CRi	Odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi (ang. <i>complete response with incomplete hematologic recovery</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CYP3A	Human cytochrome P450 3A
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
del17p	Delecja 17p
DHAP	Deksametazon + cytarabina + cisplatyna

DMC	Komitet monitorujący dane (ang. <i>Data Monitoring Committee</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
DW	<i>Disability weight</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EPAR	Raport oceny EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FCR	Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FR	Fludarabina + rytuksymab
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
G-Clb	Obinutuzumab + chlorambucyl
GCLLSG	<i>German CLL Study Group</i>
GGN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDMP	Duże dawki metylprednizolonu (ang. <i>high-dose methylprednisolone</i>)
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i>
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
hyper-CVAD	Cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBR	Ibrutynib (ang. <i>ibrutinib</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IGVH	<i>Immunoglobulin variable heavy chain</i>
INV	Ocena badacza (ang. <i>investigator</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IR	idelalizyb + rytuksymab
IR, IDELA-RTX	idelalizyb + rytuksymab (ang. <i>idelalisib + rituximab</i>)
IRC	Niezależna komisja oceniająca (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ITT	Zgodnie z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
IXRS	interaktywny system odpowiedzi głosowych/internetowych (ang. <i>Interactive Voice/Web Response System</i>)
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>)
MP	Metyloprednizolon
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
mutTP53	Mutacja TP53

MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NE	Nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu (ang. <i>number needed to treat</i>)
nPR	Odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych (ang. <i>nodular partial remission</i>)
NR	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
NYHA	(ang. <i>New York Heart Association Functional Classification</i>)
OBI	Obinutuzumab
OBI+CLB	Obinutuzumab + chlorambucyl
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p.k.	Punkt końcowy
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	Pentostatyna + cyklofosfamid + rytuksymab
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
pERC	<i>The pCODR Expert Review Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PKB	Produkt krajowy brutto
PLL	Białaczka prolimfocytowa (ang. <i>prolymphocytic leukemia</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial remission</i>)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>Polish Society of Clinical Oncology</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
QALYG	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year gained</i>)
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trials</i>)
R-CVP	rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RP	Rada Przejrzystości
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab (ang. <i>rituximab</i>)
RWE	Wyniki z rzeczywistej praktyki (ang. <i>real-world evidence</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)

SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SLL	Chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
TLV	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
TNNT	Czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>)
T-PLL	Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa (ang. <i>T-cell prolymphocytic leukemia</i>)
TTD	Czas do zgonu (ang. <i>time to death</i>)
TTNT	Czas do kolejnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>)
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
UE	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. <i>unmet need</i>)
VEN-RTX	Wenetoklaks + rytuksymab
WEN	Wenetoklaks (ang. <i>venetoclax</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	Skłonność do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>)
YYL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)

1. SPIS TREŚCI

WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	2
1. SPIS TREŚCI.....	6
2. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	8
3. PRZEDMIOT ANALIZY.....	15
4. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	16
4.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	16
Informacje ogólne	16
Kryteria populacji docelowej	17
Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	19
4.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	20
4.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	28
4.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	47
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	47
Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	48
4.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	49
5. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	51
5.1. Szacowanie wielkości populacji	51
5.2. Podsumowanie szacowania populacji	52
6. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	53
6.1. Opis badań rejestracyjnych leku	53
Opis interwencji stanowiącej ramię kontrolne w badaniach rejestracyjnych	59
Punkty końcowe	60
Ocena innych elementów jakości badania	60
Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	61
Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	62
6.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	62
7. Ocena siły interwencji.....	64
7.1. Ocena skuteczności klinicznej	64
Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia) – badanie ELEVATE TN	64
Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥2 linia leczenia) – badanie ASCEND.....	68
7.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	76
7.1.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia) – badanie ELEVATE TN.....	76
7.1.2. Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥2 linia leczenia) – badanie ASCEND	77
7.1.3. Analiza zbiorcza (ang. pooled analysis).....	78
7.3. Podsumowanie siły interwencji	80

Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)	80
Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)	80
8. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA.....	81
8.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	81
8.1.1. Analiza kliniczna	81
8.1.2. Analiza ekonomiczna	83
8.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	83
8.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	84
8.3.1. Analiza kliniczna	84
8.3.2. Analiza ekonomiczna.....	86
8.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA	87
8.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	92
8.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	96
9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	96
9.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	96
9.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	96
9.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	96
Ocena niepewności statystycznej	96
9.4. Niepewności związane z modelowaniem	100
9.5. Niepewności dodatkowych danych	100
10. WNIOSKI.....	101
10.1. Jakość materiału dowodowego	101
Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)	101
Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)	101
10.2. Siła interwencji	102
Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)	102
Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)	102
10.3. Analiza farmakoekonomiczna	102
10.4. Niepewności wnioskowania	102
11. ANEKS	103
12. ZAŁĄCZNIKI	113
12.1. Dodatkowe informacje z EPAR	113
12.2. Cennik technologii lekowych	115
12.1. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych	116

2. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib, AKA) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), a także w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Zalecana dawka Calquence wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę. Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Produkt leczniczy Calquence nie posiada statusu leku sierociego, jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (grupa ATC: L01XE51).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Rozpoznanie CLL wymaga obecności $\geq 5\ 000$ monoclonalnych limfocytów B / μl we krwi obwodowej przez co najmniej 3 miesiące. Profil ekspresji genów immunoglobulin w kierunku mutacji oraz nieprawidłowości cytogenetyczne są istotnymi predyktorami sugerującymi progresję choroby u pacjentów z CLL.

Współczynnik chorobowości CLL na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi przez portal *Orphanet*, jest równy 1-5/10 000.

Zachorowalność na CLL wynosi 4,2 na 100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety. Zgodnie z danymi SEER roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5 / 100 tys., z kolei wśród mężczyzn – 6,8 / 100 tys..

Przebieg CLL charakteryzuje się dużą zmiennością, z przeżywalnością od kilku miesięcy do kilkadziesiąt lat. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 70 lat. Przeżycie u osób z CLL różni się w zależności od stadium choroby. Ogółem, wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 86,1%.

CLL znacząco wpływa na jakość życia chorych. Pacjenci często doświadczają zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, a także somatycznym – nudności, wymioty, utrata apetytu, dolegliwości bólowe.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niepełnosprawności dla CLL [waga (95% CI)] w zależności od fazy choroby wynoszą:

- diagnoza i pierwsza faza terapii przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,288 (0,193; 0,399),
- faza przerzutowa przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,451 (0,307; 0,6),
- terminalna faza przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,54 (0,377; 0,687),
- kontrolowana faza przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,049 (0,031; 0,072).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.):

- ogółem: 54,88 (42,63; 77,01),
- kobiety: 40,04 (30,31; 58,43),
- mężczyźni: 70,68 (38,15; 104,79).

W ostatnich latach wydano szereg rekomendacji we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa, obejmujących wiele substancji czynnych (tj. wenetoklaks, ibrutynib, obinutuzumab, ofatumumab, idelalizyby). Lekiem o podobnym mechanizmie działania do akalabrutynibu jest ibrutynib, który był przedmiotem analiz oraz wydano dla niego pozytywną rekomendację w opornej/nawrotowej CLL.

POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH (1 LINIA LECZENIA)

Wytyczne rekomendują stosowanie akalabrutynibu w 1 linii leczenia:

- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO): u pacjentów z grupy unfit z brakiem mutacji TP53 lub delecji 17p (bez względu na status IGHV) oraz u pacjentów z obecnością mutTP53 lub del17p,

- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): AKA±OBI bez względu na obecność mutacji TP53 lub delecji 17p.

Zgodnie z wytycznymi postępowania do opcji terapeutycznych dla akalabrutynibu należy zaliczyć: ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab, fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab / kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR/CCR), bendamustyna + rytuksymab (BR), duże dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab, obinutuzumab + chlorambucyl (I) (OBI+CLB),

Biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne w zakresie leczenia CLL oraz dostępność terapii w Polsce, jako komparatory dla akalabrutynibu należy rozważyć: obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB), FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja pacjentów wcześniej nieleczonych (1 linia leczenia): 1 200–2 000 pacjentów (oszacowania obarczone dużą niepewnością).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych przeprowadzono na podstawie wyników wieloośrodkowego badania z randomizacją 3 fazy, otwartego (*open-label*), o akronimie ELEVATE TN (NCT02475681). W badaniu stosowano akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI) oraz w monoterapii (AKA), natomiast ramię kontrolne stanowił obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB).

W badaniu rejestracyjnym oceniano punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu do następnej terapii (TTNT). Nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił 28,3 miesiąca.

Dokonano oceny wiarygodności badania ELEVATE TN według *The Cochrane Collaboration*. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W zakresie domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako wysokie, natomiast dla domen „Selektywne raportowanie wyników” oraz „Inne czynniki” jako nieznanne.

Terapia OBI+CLB, która stanowiła ramię kontrolne w badaniu rejestracyjnym, jest opcją terapeutyczną w 1. linii leczenia rekomendowaną zarówno przez wytyczne krajowe, jak i międzynarodowe, refundowaną w ramach programu lekowego B.79. – „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, możliwą do stosowania tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej terapią systemową w CLL.

W zaleceniach krajowych i międzynarodowych u pacjentów z CLL w 1. linii rekomenduje się również zastosowanie – ibrutynibu, idelalizybu, alemtuzumabu, wenetoklaksu (± obinutuzumab). W badaniu nie uwzględniono jako komparatora ibrutynibu, leku o podobnym do akalabrutynibu mechanizmie działania. Jednak ibrutynib, idelalizyb, alemtuzumab oraz wenetoklaks (± obinutuzumab) nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanej populacji chorych. Wybór OBI+CLB jako ramię kontrolne w badaniu stanowiącym podstawę wnioskowania wydaje się uzasadniony.

Źródła niepewności:

- brak zaślepienia badania (*open-label*),
- wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób w badaniu ELEVATE TN, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego,
- biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu ELEVATE TN jest krótki (28,3 mies.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA oraz AKA+OBI na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie osiągnięte). 25% pacjentów przeszło z ramienia kontrolnego do ramienia przyjmującego AKA, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

W przypadku leczenia AKA+OBI, zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę PFS (ocenionego przez niezależną komisję) względem OBI+CLB (HR=0,1; 95% CI: 0,06; 0,17; p<0,0001). Zbliżone korzyści wykazano w przypadku porównania AKA vs OBI+CLB (HR=0,2; 95% CI: 0,13; 0,3; p<0,0001).

Mając na uwadze wyniki badania rejestracyjnego (ELEVATE TN) wskazujące na wyższą skuteczność kliniczną zarówno monoterapii AKA, jak i terapii złożonej AKA+OBI względem OBI+CLB można wnioskować, że zastosowanie OBI+CLB nie zaspokaja w pełni potrzeby zdrowotnej u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Zastosowanie AKA+OBI lub AKA w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wiąże się ze zbliżonym profilem bezpieczeństwa do OBI+CLB, przy czym najwięcej zgonów wystąpiło w grupie kontrolnej (10 vs 4 [AKA+OBI] vs 6 [AKA] – brak istotności statystycznej). AKA w monoterapii może wykazywać mniejszą toksyczność niż AKA+OBI (znamienna statystycznie różnica w zakresie TEAE ≥ 3 stopnia).

Odsetek TEAE prowadzących do przerwania leczenia był porównywalny w obu grupach przyjmujących AKA (AKA+OBI: 10,7%, AKA: 9,5%). W przypadku OBI+CLB odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu TEAE wyniósł 5,9%. Spośród 33 zgonów, 4 zgony odnotowano w ramieniu AKA+OBI, 6 w ramieniu AKA i 10 w ramieniu OBI+CLB.

Biorąc pod uwagę metodykę badania rejestracyjnego ELEVATE TN (RCT, *open-label*), sposób analizy wyników (ITT), niewielką utratę z badania (po 1 pacjencie w każdym z ramion) oraz wielkość próby badanej (AKA: 179 pacjentów, AKA+OBI: 179 pacjentów) niepewność wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej akalabrutynibu w populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL jest niska.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Tabela 1. Koszty terapii rocznej dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła		
		x		
Mediana czasu obserwacji [lata]		2,33		
		AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)
Koszt terapii [roczny]	minimalny			98 427 zł
	średni			98 427 zł
	maksymalny			98 427 zł
próg		155 514 zł		

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 2. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego ELEVATE TN

Dane wejściowe do modelu		lek	komparator/przebieg naturalny
Mediana czasu obserwacji		28	
Mediana wieku dla zgonów [lata] lub			72,50
Mediana wieku (początek badania)		67	67
Mediana do progresji [lata]			4,88
Odsetek zgonów/rok			
Odsetek:	Kobiet	50%	50%
	Mężczyzn	50%	50%

Źródło: opracowanie własne.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły w badaniu ELEVATE TN dla leku AKA: 1,03 roku; dla kombinacji AKA+OBI: -0,77 roku, dla komparatora: 8,00 lat.

Zyskane lata życia (LYG) obliczono w horyzoncie dożywnym.

Na podstawie danych z badania ELEVATE TN w horyzoncie dożywnym średni LYG dla AKA wyniósł 6,97, natomiast dla AKA+OBI: 8,77.

Tabela 3. Koszt terapii w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Horyzont dożywny	AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)	Różnica kosztów (AKA)	Różnica kosztów (AKA+OBI)
minimalny			1 576 236		
oczekiwany			1 576 236		

Horyzont dożywni	AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)	Różnica kosztów (AKA)	Różnica kosztów (AKA+OBI)
maksymalny			1 576 236		

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie badania ELEVATE TN w horyzoncie dożywnim oszacowany ICER wyniósł odpowiednia dla leku AKA i leku AKA w skojarzeniu z OBI: zł i zł.

Tabela 4. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna w horyzoncie dożywnim na podstawie danych z badania ELEVATE TN

		Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni LYG)		Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont dożywni		ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
AKA	minimalny koszt			optymistyczny LYG				
	oczekiwany koszt			oczekiwany LYG				
	maksymalny koszt			pesymistyczny LYG				
AKA+OBI	minimalny koszt			optymistyczny LYG				
	oczekiwany koszt			oczekiwany LYG				
	maksymalny koszt			pesymistyczny LYG				

Źródło: opracowanie własne.

Zidentyfikowano 1 dokument agencji HTA (CADTH 2021) dla stosowania akalabrutynibu w grupie pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni. Wyniki analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) dla porównania AKA oraz AKA+OBI względem CLB+OBI:

- monoterapia AKA: wyższe koszty i wyższe QALY, ICER na poziomie 85 147 USD za QALY; w ponownej analizie CADTH (uwzględniającej poprawki do modelu) otrzymano odpowiednio: wyższe koszty i wyższe QALY, co skutkuje ICER=65 672 USD za QALY. Prawdopodobieństwo opłacalności (ang. *cost effective*) akalabrutynibu na 37% przy progu skłonności do płacenia (ang. *willingness to pay*, WTP) wynoszącym 50 000 USD za QALY,
- w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI): ICER na poziomie 58 563 USD za QALY w porównaniu z terapią CLB+OBI.

CADTH wydała rekomendację warunkowo pozytywną dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni oraz rekomendację negatywną dla leczenia AKA+OBI, jako że monoterapia AKA w porównaniu z terapią skojarzoną AKA+OBI, ma podobną korzyść w odniesieniu do PFS, ale mniejszą toksyczność i koszt oraz wygodniejszy sposób podania.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Badanie rejestracyjne stanowi próbę otwartą (brak zaślepienia).

Wysoki odsetek pacjentów przeszedł do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu ELEVATE TN jest krótki (28,3 mies.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest niepewnością.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.

POPULACJA PACJENTÓW STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ CO NAJMNIEJ 1 TERAPIĘ (≥2 LINIA LECZENIA)

Wytyczne rekomendują stosowanie akalabrutynibu w leczeniu choroby opornej/nawrotowej:

- ESMO: u pacjentów z mutTP53 lub del17p, przy wczesnym nawrocie oraz późnym nawrocie, przy jednoczesnym braku mutTP53 lub del17p,
- NCCN: AKA bez względu na obecność mutacji TP53 lub delecji 17p.

Zgodnie z wytycznymi postępowania do opcji terapeutycznych dla akalabrutynibu należy zaliczyć: ibrutynib (opcja preferowana, wskazywany wymiennie z akalabrutynibem), wenetoklaks ± rytuksymab, idelalizyb + rytuksymab, inne m.in. FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

Biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne w zakresie leczenia CLL oraz dostępność terapii w Polsce, jako komparatory dla akalabrutynibu należy rozważyć: ibrutynib, wenetoklaks ± rytuksymab, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

W związku z dostępnością w Polsce terapii ibrutynib i WEN±RTX, AKA nie spełnia kryterium niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 linię leczenia.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 terapię (≥2 linia leczenia): 1 300–2 000 pacjentów (oszacowania obarczone dużą niepewnością).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w populacji pacjentów stosujących wcześniej co najmniej jedną terapię przeprowadzono na podstawie wyników wielośrodkowego badania z randomizacją 3 fazy, otwartego (*open-label*), o akronimie ASCEND (NCT02970318). W badaniu stosowano akalabrutynib w monoterapii, natomiast ramię kontrolne stanowiła terapia wybrana przez lekarza – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (IR/BR).

W badaniu rejestracyjnym oceniano punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi (DOR), czasu do następnej terapii (TTNT). Nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia.

Dokonano oceny wiarygodności badania ASCEND według *The Cochrane Collaboration*. W przypadku 5 z 7 domen ryzyko błędu określono jako niskie. W domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko określono jako wysokie, natomiast w domenie „Inne czynniki” jako nieznane.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił około 16,1 mies. (ocena niezależnego komitetu), maksymalnie około 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r. (ocena badacza).

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, interwencja stosowana w ramach ramienia kontrolnego w badaniu, nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Terapia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem objęta jest refundacją.

Źródła niepewności:

- brak zaślepienia badania (*open-label*),
- wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 35 osób (23%) w badaniu ASCEND, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego,
- w badaniu ASCEND, w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji (z datą odcięcia 1.08.2019 r.), ocena skuteczności została dokonana jedynie przez badaczy, ocena przez niezależną komisję została przeprowadzona jedynie dla wyników z wcześniejszej daty odcięcia,
- biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu jest krótki (ASCEND – 16,1 mies., maksymalnie 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością,
- brak porównania skuteczności AKA względem ibrutynibu (technologią o podobnym mechanizmie działania [inhibitor BTK]) – w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL ibrutynib stanowi podstawową opcję leczenia.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie zostały osiągnięte). 23% pacjentów przeszło do ramienia przyjmującego AKA, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników zakresie przeżycia całkowitego.

Stosowanie AKA w monoterapii wiązało się ze znamiennej statystycznie poprawą w zakresie PFS w porównaniu ze stosowaniem IR lub BR (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,49; p <0,0001) dla mediany okresu obserwacji 16,1 mies.); AKA wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do BR oraz mniejszą toksyczność niż IR (na podstawie TEAE ≥ 3 i SAE) u pacjentów wcześniej leczonych co najmniej 1 linią. SAEs zaraportowano u 28,6%, 55,9% i 25,7% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio AKA, IR i BR.

Ogółem odnotowano 15 i 18 zgonów, odpowiednio w grupie AKA i IR/BR. W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwanie terapii z powodu AEs wystąpiło u 18,8%. Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu TEAE, wyniósł 10,4% u pacjentów przyjmujących AKA, w przypadku pacjentów przyjmujących IR odsetek ten wynosił 8,5% a w przypadku BR – 8,6%.

Biorąc pod uwagę metodykę badania rejestracyjnego ASCEND (RCT, open-label), sposób analizy wyników (ITT), niewielką utratę z badania (1 pacjent z ramienia kontrolnego) oraz wielkość próby badanej (n=155 pacjentów), niepewność wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej akalabrutynibu w populacji pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię jest umiarkowana. Za ograniczenie uznaje się brak bezpośredniego porównania efektywności klinicznej AKA względem ibrutynibu w rozpatrywanej populacji pacjentów.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Tabela 5. Koszty terapii rocznej dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ASCEND

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła	
		x	
Mediana czasu obserwacji [lata]		2,33	
		AKA	BR
Koszt terapii [roczny]	minimalny		55 452 zł
	średni		55 452 zł
	maksymalny		55 452 zł
próg		155 514 zł	

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 6. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego ASCEND

Dane wejściowe do modelu		lek	komparator/przebieg naturalny
Mediana czasu obserwacji		28	
Mediana wieku dla zgonów [lata] lub			73,50
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]		68	68
Mediana do progresji [lata]		5,64	
Odsetek zgonów/rok			
Odsetek:	Kobiet	50%	50%
	Mężczyzn	50%	50%

Źródło: opracowanie własne.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły w badaniu ASCEND: 2,99 lat dla leku i 6,76 dla komparatora.

Zyskane lata życia (LYG) obliczono w horyzoncie dożywnym.

Na podstawie danych z badania ASCEND w horyzoncie dożywnym średni LYG wyniósł 3,77.

Tabela 7. Koszt terapii w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ASCEND

Horyzont dożywni	AKA	komparator (IR/BR)	różnica
minimalny		55 452	
oczekiwany		55 452	
maksymalny		55 452	

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie badania ASCEND w horyzoncie dożywnym oszacowany ICER wyniósł [] zł.

Tabela 8. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ASCEND

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni LYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
minimalny koszt	[]	[]	optymistyczny LYG				
oczekiwany koszt	[]	[]	oczekiwany LYG	[]	[]	[]	ND
maksymalny koszt	[]	[]	pesymistyczny LYG				

Źródło: opracowanie własne.

Zgodnie z analizą CADTH, stosowanie akalabrutynibu w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum jedną terapię systemową wiązało się z uzyskaniem (CADTH 2020):

- w porównaniu z IBR (terapia dominująca) – niższych kosztów i wyższego QALY, a prawdopodobieństwo, że AKA będzie kosztowo efektywny (ang. cost effective) wyniosło 58% przy WTP równym 50 000 USD za QALY; natomiast w ponownej analizie CADTH (uwzględniającej poprawki do modelu) otrzymano odpowiednio: niższe koszty, wyższe QALY, prawdopodobieństwo 54%;
- w porównaniu z IDELA-RTX /BEN-RTX – wyższych kosztów i wyższego QALY, z ICER na poziomie 135 812 USD za QALY; natomiast w ponownej analizie CADTH uzyskano ICER wynoszący 142 169 USD za QALY,
- w porównaniu z VEN-RTX (terapia zdominowana) – wyższe koszty oraz niższe QALY; natomiast w ponownej analizie CADTH stwierdzono, że konieczna jest obniżka ceny AKA o co najmniej 82%, aby VEN-RTX uzyskał ICER w wysokości 50 000 USD za QALY w porównaniu z AKA, w grupie pacjentów z nawrotową postacią CLL (Vreman 2019).

W analizie Vreman 2019 dla stosowania AKA w populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 terapię wykazano: w porównaniu z IBR – wyższe koszty i wyższe QALY (IBR: koszt = 317 853 GBP i QALY=5,88; AKA: koszt = 531 192 GBP i QALY=9,33), z ICER wynoszącym 61 941 GBP za QALY.

Ponadto na podstawie analizy probabilistycznej w badaniu Vremana 2019 wskazano, że wykazanie wyższej skuteczności AKA wiązałoby się ze zmniejszenie prawdopodobieństwa opłacalności z 63% przy braku efektu (przy WTP na poziomie 50 000 GBP/QALY) do 2% przy maksymalnej skuteczności. Natomiast analizy scenariuszy wykazały, że redukcja PFS nie powodowała dużych różnic w zakresie QALY (inkrementalny QALY od -8 do -14%), ale znacznie wpłynęła na koszty (od -47 do -122% GBP), a w przypadku OS odwrotnie (od -89 do -93% QALY i od -7 do -39% GBP).

CADTH wydała rekomendację warunkowo pozytywną dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię, pod warunkiem poprawy opłacalności do akceptowalnego poziomu.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Badanie rejestracyjne stanowi próbę otwartą (brak zaślepienia).

Wysoki odsetek pacjentów przeszedł do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 35 (23%) osób, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu ASCEND jest krótki (16,1 mies., maksymalnie 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest niepewnością.

Nie dokonano porównania skuteczności AKA względem ibrutynibu (technologią o podobnym mechanizmie działania [inhibitor BTK]) – w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL ibrutynib stanowi podstawową opcję leczenia.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.

3. PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Calquence 100 mg kapsułki twarde
Substancja czynna	Akalabrutynib
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Calquence w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Produkt leczniczy Calquence w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. (ICD-10: C91.1)
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek Calquence podlega dodatkowemu monitorowaniu (oznaczenie czarnego trójkąta), w celu jak najwcześniejszego zebrania informacji w zakresie bezpiecznego i skutecznego stosowania oraz profilu korzyści i ryzyka w codziennej praktyce medycznej.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
Droga podania	Podanie doustne. Połykać w całości.
Mechanizm działania	Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). BTK jest częścią sygnałową receptora antygenu limfocyty B (ang. B-cell antigen receptor, BCR) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji. 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.
Grupa ATC	L01XE51, Środki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, Inhibitory kinazy białkowej
Status leku sierocego	NIE Status leku sierocego od 21.03.2016 r. do września 2020 r.
Data dopuszczenia do obrotu	5.11.2020 r., EMEA/H/C/005299
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp z dnia: 7.01.2021]

4. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

4.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

Informacje ogólne

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

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*), jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworowych limfocytów B. [1,2]

Patogeneza CLL jest bardzo złożona i nadal nie w pełni wyjaśniona. Komórki białaczkowe cechują się charakterystycznym wzorem ekspresji antygenów powierzchniowych ze współwystępowaniem markerów linii B (CD19, CD20 i CD23) i antygeny CD5. Jednym z kluczowych zjawisk w patogenezie CLL jest także przewlekła aktywacja receptora limfocyty B (BCR, ang. *B-cell receptor*). Nie wiadomo, czy ma ona charakter autonomiczny, wiążący się z wewnętrzną mutacją w obrębie receptora, czy jest wywołana przez antygeny endo- lub egzogenne. [2]

Początek choroby zazwyczaj przebiega bezobjawowo, stwierdza się jedynie nieprawidłowości w morfologii krwi, tj. leukocytozę z limfocytozą. W stadiach zaawansowanych obserwuje się limfadenopatię, hepatomegalię i splenomegalię, nawracające zakażenia związane z upośledzeniem odporności typu komórkowego i humoralnego, osłabienie, bladeść powłok, skazę krwotoczną. Mogą pojawić się objawy ogólne: utrata masy ciała, nocne poty, gorączka i osłabienie. [2]

Rozpoznanie CLL wymaga obecności $\geq 5\ 000$ monoklonalnych limfocytów B / μl we krwi obwodowej przez co najmniej 3 miesiące. Klonalność limfocytów białaczkowych powinna być potwierdzona za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich kappa i lambda metodą cytometrii przepływowej. Rozpoznanie CLL opiera się na analizie krwi obwodowej oraz immunofenotypowaniu i wymaga co najmniej 5×10^9 monoklonalnych komórek B z koekspresją antygenów powierzchniowych CD5, CD19, CD20 i CD23.

Profil ekspresji genów immunoglobulin w kierunku mutacji oraz nieprawidłowości cytogenetyczne są istotnymi predyktorami sugerującymi progresję choroby u pacjentów z CLL.

Ocenę stanu zaawansowania przewlekłej białaczki limfocytowej określa się na podstawie klasyfikacji Raia z 1975 r. oraz klasyfikacji Bineta z 1981 r. – obie utworzone na podstawie wyników morfologii krwi i badania fizykalnego. Natomiast coraz częściej stosuje się uproszczoną klasyfikację Raia. Stopnie zaawansowania klinicznego CLL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego CLL (Klasyfikacja Raia, Bineta oraz uproszczona klasyfikacja Raia).

Parametr	Stopień zaawansowania
Klasyfikacja Raia	
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l	0
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i spleno- i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i hemoglobina < 11 g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Bineta	
Zajęcie ≤ 2 obszarów narządów chłonnych**	A
Zajęcie > 2 obszarów narządów chłonnych**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*	C

Parametr	Stopień zaawansowania
Uproszczona klasyfikacja Raia	
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l	Niskie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i hemoglobina < 11 g/dl i/lub małopłytkowość (< 100 G/l)*	Wysokie ryzyko

* Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunizacyjnym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową;

** Jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę.

Źródło: PTOK. (2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom. 2. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. Pozyskano z: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp z 18.01.2021

Przebieg CLL charakteryzuje się dużą zmiennością, z przeżywalnością od kilku miesięcy do kilkudziesięciu lat. Przeżycie u osób z CLL różni się w zależności od stadium choroby. Ogółem, wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 86,1%. [3]

Po leczeniu chlorambucylem 10 lat przeżywa do 50% chorych. Pod względem przeżyć 2-letnich skuteczność analogów puryn w monoterapii i chlorambucylu jest podobna (ok. 80%). Skojarzenie analogów puryn z cyklofosfamidem i rytuksymabem daje więcej całkowitych remisji oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji i leczenia niż monoterapia chlorambucylem, analogami puryn lub skojarzeniem analogu puryn z cyklofosfamidem. [4]

Przewlekła białaczka limfocytowa znacząco wpływa na jakość życia chorych. Pacjenci z CLL często doświadczają zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, ataki somatycznym – nudności, wymiotów, utraty apetytu, dolegliwości bólowych. Chorzy skarżą się także na zmęczenie uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie. Do czynników pogarszających jakość życia w przebiegu CLL należą m.in. starszy wiek, choroby współistniejące czy prowadzone leczenie. [5]

W ramach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, możliwe jest zastosowanie: terapii celowanej immunoterapii, chemioterapii, chemioimmunoterapii lub przeszczepu komórek macierzystych.

Obecnie uznaje się CLL w zdecydowanej większości przypadków za chorobę nieuleczalną, dlatego też ogólnym celem leczenia jest kontrola progresji choroby, wydłużenie przeżycia (całkowitego lub bez progresji) oraz poprawa jego jakości.

Kryteria populacji docelowej

Wskazanie rejestracyjne akalabrutynibu obejmuje dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem) oraz pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. Natomiast populacje badane w ramach badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowały pacjentów ograniczonych pod względem: wieku i obciążenia chorobami współistniejącymi, sprawności ogólnej, czynności nerek, jak również chorób serca.

Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)

1. Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (ELEVATE TN):

- Wcześniej nieleczeni pacjenci z grupy *unfit* w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z wynikiem CIRS-G > 6 lub klirens kreatyniny 30–69 ml/min;
- Dorośli mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008);
- Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia;
- ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego;
- Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji);
- Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$;
- AST i ALT/SGPT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$;

- Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min;
 - Wyjściowa skala sprawności wg ECOG ≤ 2 .
2. Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego:
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie systemowe CLL;
 - Rozpoznanie chłoniaka lub białaczki OUN;
 - Rozpoznana białaczka prolimfocytarna lub przebyty lub podejrzewany zespół Richtera;
 - Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa;
 - Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku;
 - Wcześniejszy nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu złośliwego leczonego bez oznak aktywnej choroby >3 lata przed badaniem przesiewowym i o niskim ryzyku nawrotu;
 - Poważna choroba sercowo–naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z *New York Heart Association Functional Classification* lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania;
 - Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
 - Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku;
 - Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej;
 - Konieczne leczenie silnym inhibitorem / induktorem CYP3A;
 - Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
 - Znana historia zakażenia wirusem HIV;
 - Znana historia skaz krwotocznych.

Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)

1. Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego ASCEND:
- Pacjenci z nawracającą lub oporną CLL, którzy przyjęli min. 1 terapię systemową dla CLL;
 - Dorośli (≥ 18 . r.ż.) mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali opublikowane kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008);
 - Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia;
 - Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego;
 - Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); Jeśli badacz wybrał BR jako leczenie w ramieniu B, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 75\ 000$ komórek / μl ($75 \times 10^9/l$);
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times GGN$;
 - AST i ALT w surowicy $\leq 2,0 \times GGN$;
 - Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml / min (za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta);
 - Wyjściowa skala sprawności według ECOG ≤ 2 .
 - W przypadku kobiet w wieku rozrodczym – deklaracja stosowania skutecznej antykoncepcji.
2. Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego:

- Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów BCL-2, np. wenetoklaksu, ABT-199, lub inhibitorów BCR, np. inhibitorów BTK lub inhibitorów PI3K. Wcześniejsze przyjmowanie bendamustyny jest dozwolone, jeśli badacz zdecydował się na leczenie w Ramieniu B idelalizybem z rytuksymabem. Ponowne leczenie bendamustyną jest dozwolone, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała > 24 miesiące.
- Chłoniak lub białaczka OUN;
- Rozpoznana lub przebyta białaczka prolimfocytarna; podejrzenie lub przebycie zespołu Richtera;
- Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość samoistna;
- Otrzymywanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku w ciągu 30 dni od podania 1 dawki leku badanego;
- Wcześniejsza terapia przeciwciałami skoniugowanymi z toksynami lub radioizotopami;
- Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania 1. dawki leku;
- Przebyta choroba nowotworowa, z wyłączeniem wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowego raka skóry, raka in situ lub innych nowotworów leczonych bez oznak aktywnej choroby >2 lat przed badaniem przesiewowym i przy niskim ryzyku nawrotu;
- Znana historia zakażenia HIV lub jakiegokolwiek niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe;
- Aktywna infekcja cytomegalowirusem;
- Czynne zakażenie wirusem WZW B lub C;
- Rozpoznane lub przebyte zapalenie płuc wywołane lekami;
- Zespół złego wchłaniania lub inny stan, który mógłby zaburzać wchłanianie doustnego leku;
- Otrzymanie szczepionki z żywym wirusem w ciągu 28 dni od 1. dawki badanego leku;
- Poważna choroba sercowo-naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z *New York Heart Association Functional Classification* lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania;
- Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- Znana historia skaz krwotocznych (np. hemofilia, choroba von Willebranda)
- Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku;
- Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej;
- Konieczne leczenie silnym inhibitorem / induktorem CYP3A;
- Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.

WNIOSKI

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym a populacją badania rejestracyjnego, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji zgodnymi z populacją rzeczywistą badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

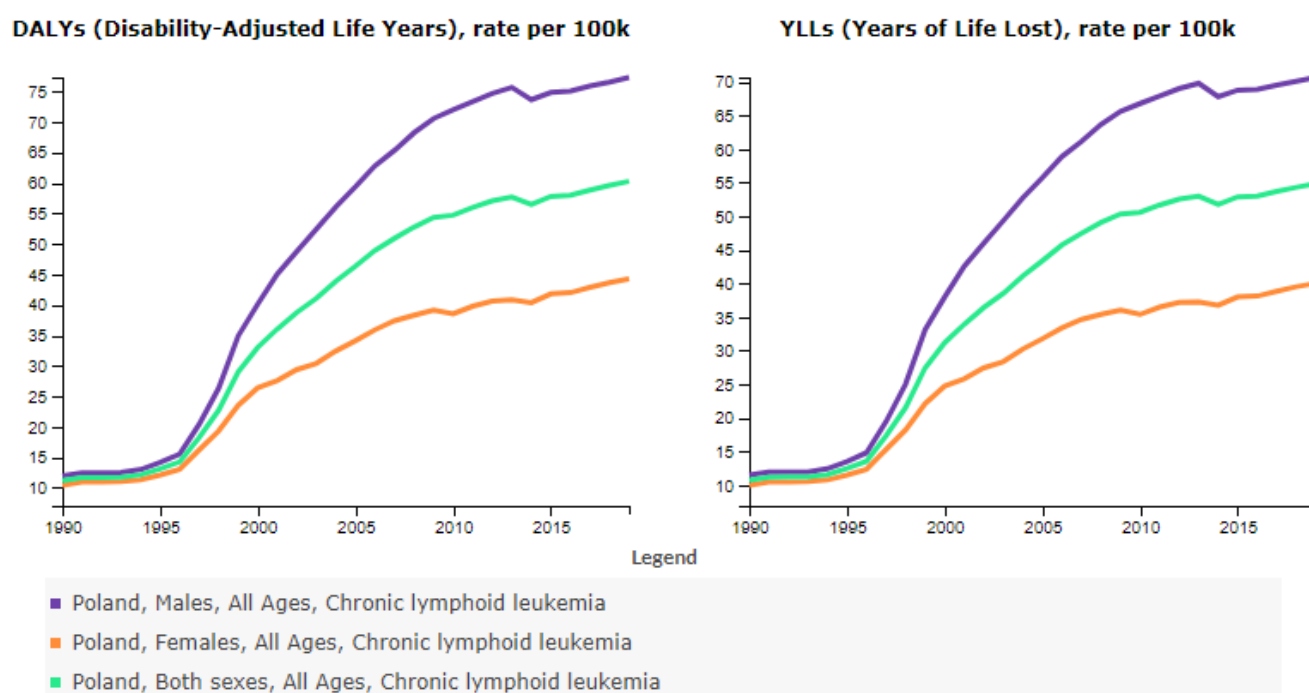
Zgodnie z raportem przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji [6] dotyczącym globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 roku oszacowano średnią wagę niepełnosprawności dla CLL [waga (95% CI)]:

- Diagnoza i pierwsza faza terapii przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,288 (0,193; 0,399),
- Faza przerzutowa przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,451 (0,307; 0,6),

- Terminalna faza przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,54 (0,377; 0,687),
- Kontrolowana faza przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,049 (0,031; 0,072).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla Polski wynosiły:

- Utracone lata życia (YLLs, ang. *Years of Life Lost*), współczynnik (ang. *rate*) na 100 tys. (95% CI):
 - Ogółem: 54,88 (42,63; 77,01) [procent: 0,27 (0,22; 0,38)],
 - Kobiety: 40,04 (30,31; 58,43) [procent: 0,26 (0,23; 0,37)],
 - Mężczyźni: 70,68 (38,15; 104,79) [procent: 0,28 (0,15; 0,39)].
- DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys. (95% CI):
 - Ogółem: 60,25 (47,19; 84,79) [procent: 0,18 (0,15; 0,25)],
 - Kobiety: 44,26 (34,18; 65,57) [procent: 0,15 (0,12; 0,22)],
 - Mężczyźni: 77,28 (40,73; 113,53) [procent: 0,21 (0,11; 0,30)].



Rysunek 1. DALY oraz YLLs z powodu CLL w Polsce w latach 1990–2019 (źródło: <http://ghdx.healthdata.org/>)

4.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano 3 główne dokumenty (najbardziej aktualne) dotyczące przewlekłej białaczki limfocytowej:

- Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [7],
- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) [8],
- Wytyczne NCCN [9].

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w przewlekłej białaczce limfocytowej przedstawiono w Tabeli 11.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	2020.05.20	Polska	http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf	Brak odniesienia do Calquence (akalabrutynib). Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia wait & watch) [I, A]. Leczenie pierwszej linii Wybór schematu leczenia zależy od: • 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). Podział pacjentów ze względu na stan zdrowia: • 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 chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek; • frail – pacjenci, których stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii. Zaliczenie chorego do grupy <i>fit</i> opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, ang. <i>German CLL Study Group</i>) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak znamienych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (ang. <i>Cumulative Index Rating Scale</i>) powyżej 6. <u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u> • inhibitory BCR (Ibrutinib, idelalizyb + rytuksymab (chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia)) • alemtuzumab + MP (metylprednizolon) • HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab • FCR/CCR (fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab / kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) • chlorambucyl + przeciwciało anty-CD20 <u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u> - gdy spełnione są warunki CrCl ≥ 70 ml/min i CIRS ≤ 6: • FCR/CCR • BR (wiek > 65 lat i/lub ciężkie lub nawracające zakażenia w wywiadzie) - gdy nie są spełnione warunki CrCl ≥ 70 ml/min i CIRS ≤ 6: • chlorambucyl + przeciwciało anty-CD20 (obinutuzumab, ofatumumab, rytuksymab) • chlorambucyl

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				• brutynib Leczenie choroby nawrotowej/opornej <u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u> • inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab) • HDMP + rytuksymab • alemtuzumab • wenetoklaks (chorzy na CLL z del17p/mutTP53, u których leczenie inhibitorami receptora limfocytu B (BCR, B-cell receptor) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło) • badania kliniczne • allo-HSCT <u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u> a. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie wynosi > 24–36 miesięcy: • inhibitory BCR • schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR) • HDMP + rytuksymab • wenetoklaks (chorzy bez del17p/mutTP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR) • badania kliniczne • allo-HSCT b. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie nie wynosi > 24–36 miesięcy: • powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR/CCR (ew. w zmniejszonych dawkach) • BR • inhibitory BCR • HDMP + rytuksymab • badania kliniczne
ESMO (European Society for Medical Oncology)	2020.10.19	Europa	https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/fulltext	Standardowe leczenie pacjentów z wczesną bezobjawową chorobą to strategia „obserwuj i czekaj” (ang. <i>watch & wait</i>) [I, A]. 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 alloSCT, pomiar MRD nie jest jeszcze zalecany jako rutynowy test kliniczny [IV, C]. Leczenie pierwszej linii <u>Niezmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p</u> (jeśli występowała podobna skuteczność, panel ekspertów zaleca terapie ograniczone w czasie): a. pacjenci w grupie <i>fit</i>:

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				• brutynib [I, A] (dane dotyczące innych BTKis dla zdrowych pacjentów są nadal w toku) • CIT (jako leczenie alternatywne, ty ko 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 BTKis, ale dane dotyczące pacjentów fit nadal nie są dostępne [III, A] b. pacjenci w grupie <i>unfit</i>: • wenetoklaks z obinutuzumabem (jeśli jest dostępne) [I, A] • brutynib lub akalabrutynib [I, A] • CIT (jako leczenie alternatywne, ty ko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): (OBI+CLB (obinutuzumab + chlorambucyl) [I, A] <u>Zmutowany statusIGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p</u> (jeśli była podobna skuteczność, panel zaleca terapie ograniczone w czasie): a. fit: • CIT w zależności od wieku (FCR lub BR, gdy pacjent > 65 r.ż.) [I, A] • brutin b [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla BTKis, ale dane dotyczące pacjentów grupy fit nadal nie są dostępne [III, A] b. unfit: • wenetoklaks + obinutuzumab [I, A] • CIT: OBI+CLB [I, A] • brutynib lub akalabrutynib [I, A] <u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u> • brutynib lub akalabrutynib [III, A] • wenetoklaks + obinutuzumab [III, A] • wenetoklaks [III, A] • idelalizyb z rytuksymabem [III, A] Leczenie choroby nawrotowej <u>W przypadku mutacji TP53 lub delecji 17p:</u> • brutynib lub akalabrutynib [I, A] • wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutin bie, preferowana terapia) [I, A] • wenetoklaks (po zastosowanym wcześniej CIT i BCRi) [III, B] • Idelalizyb + rytuksymab [II, B] • Rozważenie zastosowania alloSCT u pacjentów w grupie <i>fit</i> <u>Wczesny nawrót (<36 miesięcy):</u>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				• brutynib lub akalabrutynib [I, A] • wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutin bie, preferowana terapia) [I, A] • wenetoklaks (po zastosowanym wcześniej CIT i BCRi) [III, B] • Idelalizyb + rytuksymab [II, B] <u>Późny nawrót (>36 miesięcy):</u> • powtórzenie terapii pierwszej linii [II, B] lub zmiana na brutyn b lub akalabrutynib • wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutynibie, preferowana terapia) • idelalizyb + rytuksymab • CIT (nie zaleca się powtarzania FCR)
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	2020.12.03	Stany Zjednoczone	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf	Leczenie pierwszej linii <u>Brak mutacji TP53/delecji 17p – preferowane schematy:</u> - Pacjenci w wieku <65 lat bez znaczących chorób współistniejących: • akalabrutynib ± obinutuzumab [I] • Ibrutynib [I] • wenetoklaks + obinutuzumab [I] - Pacjenci w grupie frail z istotnymi chorobami współistniejącymi (brak tolerancji na analogi puryn) LUB pacjenci w wieku ≥65 lat i młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny [CrCl] <70 ml/min): • akalabrutynib ± obinutuzumab [I] • Ibrutynib [I] • wenetoklaks + obinutuzumab [I] <u>Brak mutacji TP53/delecji 17p – pozostałe zalecane schematy:</u> - Pacjenci w wieku <65 lat bez znaczących chorób współistniejących: • bendamustyna + przeciwciała monoklonalne anty-CD20 • FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) (preferowany u pacjentów z mutacjąIGHV) • FR (fludarabina + rytuksymab) • HDMP + rytuksymab [II, B] • ibrutynib + rytuksymab [II, B] • PCR (pentostatyna, cyklofosfamid i rytuksymab) [III] - Pacjenci w grupie frail z istotnymi chorobami współistniejącymi (brak tolerancji na analogi puryn) LUB pacjenci w wieku ≥65 lat i młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny [CrCl] <70 ml/min): • bendamustyna (70 mg/m² w 1. cyklu ze zwiększeniem do 90 mg/m², jeśli jest tolerowane) + przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (niezalecane dla pacjentów grupy frail) • chlorambucyl + obinutuzumab [II, B] • HDMP + rytuksymab [II, B]

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				• ibrutynib + obinutuzumab [II, B] • Obinutuzumab [II, B] • Chlorambucil [III] • Rytuksymab [III] <u>Terapia podtrzymująca po pierwszej linii - pozostałe preferowane schematy</u> • Leczenie podtrzymujące lenalidomidem po chemioterapii pierwszego rzutu jest włączane jako opcja w ramach innych zalecanych schematów leczenia CLL bez mutacji TP53/delecji 17p u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (MRD $\geq 10^{-2}$ lub $\geq 10^{-4}$ i $< 10^{-2}$ z niezmutowaną IGHV). <u>W przypadku mutacji TP53 lub delecji 17p – preferowane schematy:</u> • Ibrutynib • Akalabrutynib ± obinutuzumab • Wenetoklaks + obinutuzumab <u>W przypadku mutacji TP53 lub delecji 17p – pozostałe zalecane schematy:</u> • Alemtuzumab ± rytuksymab • HDMP + rytuksymab • Obinutuzumab • Zanubrutynib (dla pacjentów z przeciwwskazaniami do innych BTKi) Leczenie choroby nawrotowej lub opornej na leczenie <u>Brak mutacji TP53/delecji 17p – preferowane schematy:</u> - Pacjenci w wieku <65 lat bez znaczących chorób współistniejących: • akalabrutynib [I] • ibrutynib [I] • wenetoklaks + rytuksymab [I] • duvelisib • idelalizyb + rytuksymab - Pacjenci w grupie frail z istotnymi chorobami współistniejącymi (brak tolerancji na analogi puryn) LUB pacjenci w wieku ≥ 65 lat i młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny [CrCl] <70 ml/min): • akalabrutynib [I] • ibrutynib [I] • wenetoklaks + rytuksymab [I] • duvelisib • idelalizyb + rytuksymab <u>Brak mutacji TP53/delecji 17p – pozostałe zalecane schematy:</u> - Pacjenci w wieku <65 lat bez znaczących chorób współistniejących: • Alemtuzumab ± rytuksymab

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				• Bendamustyna+ rituximab • FC + ofatumumab • FCR • HDMP + rytuksymab • Idelalisib • Lenalidomid ± rytuksymab • Obinutuzumab • Ofatumumab • PCR • Wenetoklaks • Zanubrutynib (u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do innych BTKi) • Bendamustyna, rytuksymab + ibrutyn b [II, B] • Bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb [III] b. Pacjenci w grupie frail z istotnymi chorobami współistniejącymi (brak tolerancji na analogi puryn) LUB pacjenci w wieku ≥ 65 lat i młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny [CrCl] < 70 ml/min): • Alemtuzumab ± rytuksymab • Chlorambucil + rituximab • FCR o zmniejszonej dawce • HDMP + rytuksymab • Idelalisib • Lenalidomid ± rytuksymab • Obinutuzumab • Ofatumumab • PCR w obniżonej dawce • Wenetoklaks • Zanubrutynib (u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do innych BTKi) • Rytuksymab o dużej gęstości (dose-dense) [II, B] • Bendamustyna + rytuksymab [II, B] • Bendamustyna, rytuksymab + ibrutyn b [II, B] • bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb [III] <u>Brak mutacji TP53/delecji 17p – Leczenie podtrzymujące po drugiej linii chemioterapii (w przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi choroby nawrotowej/opornej na leczenie) – pozostałe zalecane schematy:</u> • Lenalidomid

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				• ofatumumab [II, B] <u>W przypadku mutacji TP53 lub delecji 17p – preferowane schematy:</u> • Akalabrutynib [I] • Ibrutynib [I] • wenetoklaks ± rytuksymab [I] • duwelizib • idelalizyb + rytuksymab • wenetoklaks <u>W przypadku mutacji TP53 lub delecji 17p – pozostałe zalecane schematy:</u> • alemtuzumab ± rytuksymab • HDMP + rytuksymab • idelalizyb • lenalidomid ± rytuksymab • Ofatumumab • zanubrutynib (u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do innych BTKi) <i>Poziom dowodów:</i> <i>I – 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> <i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazały niejednorodność</i> <i>III – Prospektywne badania kohortowe</i> <i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i> <i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, ekspertyzy</i> <i>Siła zaleceń:</i> <i>A – Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i> <i>B – Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane</i> <i>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalnie</i> <i>D – Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie nie są zalecane</i> <i>E – Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym skutkom, nigdy nie zalecane</i>

PODSUMOWANIE

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) nie odnoszą się do zastosowania akalabrutynibu, należy jednak zaznaczyć, że zostały wydane przed zatwierdzeniem leku przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*). Natomiast zarówno wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology*) jak i NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) rekomendują stosowanie akalabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

ESMO rekomenduje stosowanie akalabrutynibu:

- w pierwszej linii leczenia CLL u pacjentów z grupy *unfit* z brakiem mutacji TP53 lub delecji 17p (bez względu na status IGHV) oraz u pacjentów z obecnością mutTP53 lub del17p,
- w odniesieniu do leczenia choroby nawrotowej zaleca stosowanie akalabrutynibu z mutTP53 lub del17p, przy wczesnym nawrocie oraz późnym nawrocie, przy jednoczesnym braku mutTP53 lub del17p.

NCCN rekomenduje stosowanie akalabrutynibu:

- (± obinutuzumab) w pierwszej linii leczenia CLL bez względu na obecność mutacji TP53 lub delecji 17p,
- w odniesieniu do leczenia choroby nawrotowej lub opornej na leczenie zaleca się stosowanie akalabrutynibu zarówno w przypadku istnienia jak i braku mutacji TP53 lub delecji 17p.

Ponadto podkreślić należy, że akalabrutynib jest zalecany w pierwszej linii leczenia oraz w leczeniu nawrotów/oporności na leczenie, **niezależnie od wieku pacjenta i chorób współistniejących**.

Najczęściej zalecanymi schematami leczenia pacjentów, o najwyższej sile zaleceń, które należałoby rozpatrywać jako opcje terapeutyczne dla akalabrutynibu są:

- I linia leczenia: ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab, chlorambucyl + obinutuzumab (I) (OBI+CLB)
- kolejne linie leczenia: preferowane: ibrutynib (wskazywany głównie wymiennie z akalabrutynibem), wenetoklaks ± rytuksymab, idelalizyb + rytuksymab, inne m.in. FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

4.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 12. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
wenetoklaks				
160/2020	Stanowisko RP nr 72/2020 z dnia 09.10.2020 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/SRP/U_41_335_091020_20_s_72_Venclyxto_venetoclaxum.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN: 8054083013916, - Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN: 8054083013701, - Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN: 8054083013695, - Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 8054083013688, - Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN: 8054083013718, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)” Uzasadnienie: Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu PBL są metyloprednizolon, chlorambucil, ibrutynib (pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), rytuksymab, wenetoklaks (pacjenci po niepowodzeniu immunochemioterapii oraz po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem, z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), bendamustyna, cyklofosfamid i fludarabina. Zastosowanie w pierwszej linii leczenia wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem stwarza szanse na całkowite wyleczenie PBL bez leków cytostatycznych i ich działań niepożądanych. Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2, skutecznym w PBL. We wnioskowanym programie terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem ma być zastosowana u dorosłych wcześniej nieleczonych pacjentów z PBL oraz obecnością chorób współtowarzyszących (klirens kreatyniny pomiędzy 30 ml/min i <70 ml/min lub liczba punktów w skali CIRS >6) w stanie sprawności WHO = 1. Uwaga Rady: Należy rozważyć finansowanie terapii w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53.
	Rekomendacja Prezesa nr 72/2020 z dnia 09.10.2020 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/REK/rekomendacja%20nr%2072_2020%20Venclyxo.pdf	Rekomendacja Prezesa: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN:8054083013916, - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013701, - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013695, - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013688, - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013718,

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				w skojarzeniu z obinutuzumabem w programie lekowym: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do wnioskowanej technologii. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, obinutuzumab (dodany do wenetoklaksu) miałby być finansowany w ramach odrębnego programu lekowego B.79 („Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1)”). Nie jest pewne czy takie rozwiązanie jest możliwe do zrealizowania.
298/2019	Opinia RP nr 4/2020 z dnia 7.01.2020 r	Przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1), u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2	https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2019/298/ORP/u_1_4_200107_o_4_venclyxto_wenetoklaks_rd_tl.pdf	Opinia RP: RP uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane à 100 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2. Uzasadnienie: Dostępne dane naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w przypadku pacjentów z PBL. Wytyczne praktyki klinicznej również wymieniają możliwość stosowania wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w przypadku odpornej/nawrotowej postaci PBL. Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) we wnioskowanym wskazaniu był już oceniany przez Agencję, uzyskując w roku 2019 pozytywną opinię, także upacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia oraz leczenie ibrutynibem. Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclyxto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Znaczna część pacjentów reagowała na lek Venclyxto po tym jak inne sposoby leczenia nie sprawdziły się lub okazały się nieskuteczne. Działania niepożądane leku uznaje się za dopuszczalne.
	Opinia Prezesa nr 3/2020 z dnia 7.01.2020 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2019/298/REK/Rd1l_3_2019_Venclyxto_MKP_zaczerniona.pdf	Opinia Prezesa: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Wytyczne <i>National Comprehensive Cancer Network 2019</i>, <i>National Institute for Health and Care Excellence 2019</i> oraz <i>British Society for Haematology 2018</i> rekomendują stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53. Natomiast wenetoklaks w monoterapii jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych przez wytyczne <i>European Society for Medical Oncology 2015-2017</i> oraz <i>National Institute for Health and Care Excellence 2019</i> u pacjentów z oporną/nawrotową postacią białaczki limfocytowej. Wytyczne NCCN z 2019 r., NICE 2019 r., AHS 2018 oraz BSH 2018 r. rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem. Wenetoklaks w monoterapii w przypadku odpornej/nawrotowej postaci CLL jako opcje terapeutyczną wymieniają wytyczne ESMO 2015-2017, AHS 2018 oraz NICE 2019. Wytyczne NCCN 2019, NICE 2019 oraz ESMO 2015-2017 wśród alternatywnych dla wenetoklaksu terapii w ocenianym wskazaniu wymieniają ibrutynib oraz

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				idealizyb w skojarzeniu z rytuksymabem. Dodatkowo wytyczne NNCN 2019 zalecają stosowanie duvelisibu, jednak lek zawierający tę substancję czynną nie jest zarejestrowany w Polsce.
120/2019	Opinia RP nr 158/2019 z dnia 17.06.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/120/ORP/U_23_208_19061_7_o_158_Venclyxto_weneto_klaks_10mg_14tab_RDTL.pd	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Uzasadnienie: Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnioskujący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej: R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukan, RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, brutyn b. Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.
	Opinia Prezesa nr 47/2019 z dnia 19.06.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/120/REK/rdtl_47_2019_venclyxto_bez_delecji_mkp.pdf	Opinia Prezesa: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53. Wytyczne NCCN 2019, NICE 2019 oraz BSH 2018 rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem. Wenetoklaks w monoterapii w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL jako opcję terapeutyczną wymieniają wytyczne ESMO 2015-2017 oraz NICE 2019.
119/2019	Opinia RP nr 161/2019 z dnia 17.06.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/119/ORP/U_23_211_19061_7_o_161_Venclyxto_weneto_klaks_100mg_7tab_RDTL.pd	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Uzasadnienie: Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnioskujący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej: R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukan, RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, brutyn b. Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Opinia Prezesa nr 46/2019 z dnia 19.06.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/119/REK/rdtl_46_2019_venclyxto bez delekcji mkp.pdf	Opinia Prezesa: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p/mutacji w genie TP53. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019 oraz British Society for Haematology 2018 rekomendują stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delekcji 17 p lub mutacji TP 53. Natomiast wenetoklaks w monoterapii jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych przez wytyczne European Society for Medical Oncology 2015-2017 oraz National Institute for Health and Care Excellence 2019 u pacjentów z oporną/nawrotową postacią białaczki limfocytowej.
118/2019	Opinia RP nr 160/2019 z dnia 17.06.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p / mutacji w genie TP53	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/118/ORP/U_23_210_190617_o_160_Venclyxto_weneto klaks_50mg_7tab_RDTL.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p / mutacji w genie TP53. Uzasadnienie: Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnioskujący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej: R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukan, RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, brutyn b. Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.
	Opinia Prezesa nr 45/2019 z dnia 19.06.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/118/REK/rdtl_45_2019_venclyxto bez delekcji mkp.pdf	Opinia Prezesa: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delekcji 17p/mutacji w genie TP53. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019 oraz British Society for Haematology 2018 rekomendują stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delekcji 17 p lub mutacji TP 53. Natomiast wenetoklaks w monoterapii jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych przez wytyczne European Society for Medical Oncology 2015-2017 oraz National Institute for Health and Care Excellence 2019 u pacjentów z oporną/nawrotową postacią białaczki limfocytowej.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
112/2019	Opinia RP nr 162/2019 z dnia 17.06.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/112/ORP/U_23_212_190617_o_162_Venclyxto_weneto_klaks_100mg_14tab_RDTL.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013701, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Uzasadnienie: Wniosek dotyczy finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD 10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnioskujący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej: R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukan, RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, brutyn b. Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.
	Opinia RP nr 163/2019 z dnia 17.06.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/112/ORP/U_23_213_190617_o_163_Venclyxto_weneto_klaks_100mg_112tab_RDTL.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013916, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Wskazane to zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych dla wenetoklaksu. Pacjenci wnioskujący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej: R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukan, RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, brutyn b. Nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa, przy progresji na wcześniej stosowanym leczeniu, prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu klinicznego chorego, a w konsekwencji do śmierci.
	Opinia Prezesa nr 44/2019 z dnia 19.06.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/120/REK/rdtl_47_2019_venclyxto_bez_delecji_mkp.pdf	Opinia Prezesa: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019 oraz British Society for Haematology 2018 rekomendują stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53. Natomiast wenetoklaks w monoterapii jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych przez wytyczne European Society for Medical Oncology 2015-2017 oraz National Institute for Health and Care Excellence 2019 u pacjentów z oporną/nawrotową postacią białaczki limfocytowej.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
108/2019	Stanowisko RP nr 57/2019 z dnia 15.07.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53	https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2019/108/SRP/U_27_269_190715_s_57_Venclyxto_wenetoklaks bez delecji w ref.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, • Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Uzasadnienie: Badanie MURANO - niezakończona, wieloosłowa, częściowo zaślepiona randomizowana próba kliniczna, w której wykazano jedynie lepsze przeżycie wolne od progresji, przy braku istotności w tak ważnych wskaźnikach, jak przeżycie całkowite, czy jakość życia. W badaniu tym, inaczej niż w aktualnej polskiej praktyce klinicznej, wcześniejsze linie leczenia to głównie brutynib i idealisib. Problem ekonomiczny: oszacowanie to jest bardzo niepewne. Główne argumenty decyzji: słabe dowody naukowe na skuteczność.
	Rekomendacja Prezesa nr 55/2019 z dnia 16.07.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2019/108/REK/RP_55_2019_Venclyxto bez delecji MKP.pdf	Rekomendacja Prezesa: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o zużycie zasobów oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.
107/2019	Stanowisko RP nr 58/2019 z dnia 15.07.2019	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2019/107/SRP/U_27_270_190715_s_58_Venclyxto_wenetoklaks z delecja w ref.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, • Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695, • Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701, • Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718, • Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				w terapii skojarzonej z rytuksymabem w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” - program B.103, wyłącznie u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka. Terapia mogłaby być dostępna w ramach zmodyfikowanego, już finansowanego programu lekowego B.103. poprzez włączenie do jego zapisów możliwości terapii skojarzonej rytuksymabem. Zmodyfikowany program powinien zawierać kryteria włączenia pacjentów, monitorowania terapii oraz zakończenia terapii odpowiednie do zaproponowanych w programie: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”. Jednocześnie Rada zauważa, że w terapii mogą być również wykorzystane preparaty biopodobne rytuksymabu. Uzasadnienie: Brak bezpośrednich porównań terapii wnioskowanej z komparatorem ogranicza jakość dostarczonych dowodów do porównań pośrednich, jednocześnie terapia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem została włączona do finansowania od stycznia 2019 r., podobnie finansowany jest rytuksymab (i leki będące jego odpowiednikami). Wobec powyższego terapia skojarzona Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem może być kolejną opcją terapeutyczną dla ściśle określonej populacji pacjentów.
	Opinia Prezesa nr 56/2019		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/REK/RP_56_2019_Venclyxto_z_delecja_MKP.pdf	Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii. Uzasadnienie: Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRi). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej- wenetoklaks + rytuksymab. Polskie wytyczne w przypadku braku dostępności do nowych leków u pacjentów z del17p i/lub mTP53 zalecają rozpoczęcie terapii poprzez podanie alemtuzumabu lub dużych dawek glikokortykosteroidów z rytuksymabem. Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku.
131/2017	Stanowisko RP nr 156/2017 z dnia 18.12.2017 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_156_Venclyxto_10mg_14_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013688 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN: 8054083013688, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowolająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Stanowisko RP nr 157/2017 z dnia 18.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as/sets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_157_Venclyxto_100mg_7_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013695 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013695, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.
	Stanowisko RP nr 158/2017 z dnia 18.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as/sets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_158_Venclyxto_100mg_14_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013701 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013701, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.
	Stanowisko RP nr 159/2017 z dnia 18.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as/sets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_159_Venclyxto_50mg_7_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013718 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, kod EAN: 8054083013718, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.
	Stanowisko RP nr 160/2017 z dnia 18.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as/sets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_160_Venclyxto_50mg_7_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013725 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			isko_160_Venclyxto_50mg_5_tabl_art_35.pdf	Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.
	Stanowisko RP nr 161/2017 z dnia 18.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_161_Venclyxto_10mg_10_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013732 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN: 8054083013732, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.
	Stanowisko RP nr 162/2017 z dnia 18.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2017/131/SRP/U_50_559_stanowisko_162_Venclyxto_100mg_112_tabl_art_35.pdf	Stanowisko RP: w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) kod EAN: 8054083013916 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)” Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN: 8054083013916, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.
	Opinia Prezesa nr 89/2017 z dnia 21.12.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2017/131/REK/RP_89_2017_Venclyxto.pdf	Opinia Prezesa AOTMiT: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: - Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg,

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne. Przedstawione analizy wskazują na brak opłacalności kosztowej, znaczne obciążanie budżetu, a wyniki analizy kliniczne charakteryzują znaczne ograniczenia. Jednakże mając na uwadze fakt, że we wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanego, aktywnego leczenia oraz dostępna pełnotekstowa publikacja wskazuje na skuteczność wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka w obszarach w których zidentyfikowano ograniczenia, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.
ibrutynib				
7/2020	Opinia RP nr 19/2020 z dnia 20.01.2020 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10 C91.1) z transformacją typu Richtera	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/007/ORP/U_3_24_200120_o_19_Imbruvica_ibrutynib_RDTL.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde a 140 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10 C91.1) z transformacją typu Richtera. Uzasadnienie: Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica. Niskiej jakości dowody naukowe w postaci pojedynczych analiz retrospektywnych i opisów przypadków wskazują na możliwość uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie u części chorych z transformacją Richtera. Rada nie posiada wyczerpujących informacji na temat zarówno stanu klinicznego chorego jak i jego leczenia, jednak zakłada, że wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych zostały wyczerpane.
	Opinia Prezesa nr 9/2020 z dnia 21.01.2020 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/007/REK/Rdtl_9_2019_Imbruvica_MKP_zaczerniona.pdf	Opinia Prezesa AOTMiT: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera za zasadne. U pacjentów z transformacją Richtera dwie rekomendacje, polska PTHiT PALG 2016 i europejska ESMO 2015, wskazują na stosowanie immunochemioterapii R-CHOP, natomiast wytyczne brytyjskie BSH 2018 i europejskie ESMO 2015 zalecają stosowanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wymieniają ibrutynibu jako opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
85/2019	Opinia RP nr 133/2019 z dnia 20.05.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p	https://bipold.aotm.gov.pl/asets/files/zlecenia_mz/2019/085/ORP/U_19_176_190520_o_133_IMBRUVICA_ibrutynib_RDTL_zacz.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, pod warunkiem zastosowania terapii wyłącznie u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Uzasadnienie: Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii ibrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA). Za udzieleniem rekomendacji pozytywnej w trybie ratunkowego dostępu do leków przemawia skuteczność interwencji. Aktualna decyzja Rady jest zgodna z jej wcześniejszym pozytywnym stanowiskiem z dnia 1 kwietnia 2019. Jednocześnie Rada odnotowuje, iż wnioski w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowych, wpływające w trakcie rozpatrywania decyzji refundacyjnej stwarzają istotne problemy decyzyjne, ze względu na odmienne tryby postępowania.
	Opinia Prezesa nr 39/2019 z dnia 24.05.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/asets/files/zlecenia_mz/2019/085/REK/Rdtl_39_2019_Imbruvica_MKP.pdf	Opinia Prezesa AOTMiT: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Zgodnie z wynikami badania RESONATE ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem istotnie statystycznie wydłużał zarówno przeżycie całkowite jak i przeżycie wolne od progresji. Dodatkowo (w ocenie niezależnej komisji) zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie. W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem zwiększał ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ryzyko wystąpienia zakażeń ogółem. Zmniejszał natomiast ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją. Dla pozostałych punktów nie wykazano różnic istotnych statystycznie.
17/2019	Stanowisko RP nr 25/2019 z dnia 01.04.2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/asets/files/zlecenia_mz/2019/017/SRP/u_13_109_190401_s_25_imbruvica_ibrutynib_w_ref.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”; w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie: Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia populacji obecnie leczonej w programie lekowym B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” o pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53: - z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia), po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną lub - z opornością na chemioimmunoterapię, niezależnie od linii leczenia. Wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania zarejestrowanego, które, zgodnie z ChPL Imbruvica, obejmuje wszystkich chorych z CLL po co najmniej jednej linii leczenia. Terapia jest efektywna kosztowo. Ibrutynib jest terapią przełomową i powszechnie akceptowaną w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rekomendacja Prezesa nr 23/2019 z dnia 08.04.2019 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2019/017/REK/RP_23_2019_Imbruvica.pdf	Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (brutyn b) w ramach programu lekowego: „Ibrutyn b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”. Uzasadnienie: Według wytycznych NCCN z 2015 r. lekiem rekomendowanym w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL jest ibrutynib. Również najnowsze wytyczne ESMO z 2015 r. rekomendują ibrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii, natomiast wytyczne BSH z 2015 r. zalecają terapię brutyn bem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imbruvica jest finansowany w 29 rajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym we wszystkich z PKB per capita zbliżonym do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 15 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.
56/2016	Stanowisko RP nr 36/2016 z dnia 11.04.2016 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1	https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2016/056/SRP/U_12_133_20160411_stanowisko_36_Imbruvica_w_ref.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. Uzasadnienie: Dowody na skuteczność leku w tym wskazaniu są bardzo niepewne, na co zwracają uwagę m.in. zagraniczne agencje HTA. Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, brak bezpośrednich porównań z terapiami stosowanymi w Polsce w leczeniu PBL oraz znacznie wyższe koszty w porównaniu z terapiami obecnie stosowanymi (przekraczające znacznie próg ustawowy dla ICUR) lek Imbruvica (brutyn b) nie powinien na obecnym etapie jego rozwoju być finansowany ze środków publicznych.
	Rekomendacja Prezesa nr 23/2016 z dnia 11.04.2016 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2016/056/REK/RP_23_2016_Imbruvica.pdf	Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137 z kategorią dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Ibrutyn b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznaje za niezasadne finansowanie ibrutynibu ze środków publicznych. Zaprezentowane dowody kliniczne są niskiej jakości i na obecnym etapie rozwoju leku nie ma wystarczających przesłanek, na podstawie których można by mówić o udowodnionej skuteczności ibrutynibu. Brak jest badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Brak jest również kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających wiarygodne porównanie brutyn bu ze schematami leczenia rytuksymab + wysokie dawki metyloprednizolonu (R+HDMP) oraz bendamustyna + rytuksymab (BR), a wyniki porównania metodą MAIC są obciążone znaczną niepewnością. Ponadto nie przedstawiono żadnych wyników dotyczące jakości życia pacjentów.
Obinutuzumab				
60/2015	Stanowisko RP nr 101/2015 z dnia 06.07.2015 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1	https://bipold.aotm.gov.pl/as-sets/files/zlecenia_mz/2015/060/SRP/U_21_225_150706	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			stanowisko_101_Gazyvaro_w_ref.pdf	Uzasadnienie: Zidentyfikowano tylko jedno średniej jakości randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia - porównujące obinutuzumab skojarzony z chlorambucylem z rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem oraz chlorambucylem w monoterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby. Wykazano w tym zakresie istotną statystycznie przewagę G-C1b. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem mediana PFS jest blisko 2 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z chlorambucylem oraz 3 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą chlorambucyl w monoterapii. Rada zwraca także uwagę na konieczność uzupełnień w zaproponowanym programie lekowym, dotyczy to schematu dawkowania leków w programie, z całkowitym pominięciem w rozpatrywanym wniosku podawania i dawkowania chlorambucylu. Zdaniem Rady celowe byłoby też wykonywanie badań w kierunku HIV przy kwalifikacji chorych. Dyskusji należy także poddać konieczność przeprowadzenia u chorych włączanych do programu podstawowych badań molekularnych mających znaczenie prognostyczne. Kryteria monitorowania programu wymagają uszczegółowienia, gdyż nie wykraczają przy obecnych zapisach poza ogólności, na podstawie których trudno będzie ocenić efektywność kliniczną wnioskowanej technologii.
	Rekomendacja nr 60/2015 z dnia 06.07.2015 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/060/REK/RP_60_2015_Gazyvaro.pdf	Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro, obinutuzumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”. Uzasadnienie: Analizy wnioskodawcy ze względu na dobór technologii alternatywnych przedstawionych do porównania nie przedstawiają całego spektrum terapii dostępnych we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że technologie wybrane przez wnioskodawcę nie stanowią jedynej praktyki klinicznej w Polsce, na co wskazują stanowiska ekspertów otrzymane przez Agencję, a także opinia Narodowego Funduszu Zdrowia. Inne technologie refundowane w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę we wszystkich przedstawionych analizach. Wobec powyższego oszacowania dokonane w ramach analizy klinicznej i ekonomicznej nie prezentują całości potencjalnych konsekwencji zdrowotnych, ekonomicznych i finansowych dla systemu ochrony zdrowia. Analiza wpływu na budżet ze względu na prognozę populacji docelowej może prezentować niedoszacowane konsekwencje finansowe.
Idelalizyb				
89/2020	Opinia RP nr 104/2020 z dnia 11.05.2020 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/089/ORP/U_19_136_20051_1_o_104_Zydelig_idelalizyb_RDTL.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zydelig (idelalizyb), tabl. powlekane á 150 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1), pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją TP53, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni ibrutynibem i wenetoklaksem. Uzasadnienie: Wniosek dotyczy osoby z PBL z obecnością mutacji TP53, leczonej dotychczas następującymi schematami chemioterapii: rytuksymabem (wstrząs), schematem CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizolon); ibrutynibem (badanie kliniczne), schematem DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), schematem hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) oraz lekiem Venclyxto. Europejska Agencja ds. Leków w swoim raporcie oceniającym wskazała, że stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje dodatni, pod warunkiem, że idelalizyb jako

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Opinia Prezesa nr 51/2020 z dnia 14.05.2020 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/089/REK/Rdtl_51_2020_Zydelig.pdf	leczenie pierwszego rzutu jest stosowany tylko u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do żadnej innej terapii, oraz że w charakterystyce produktu zostaną wprowadzone zmiany minimalizujące ryzyko poważnych infekcji. Opinia Prezesa AOTMiT: opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zydelig (idelalizyb) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie: Według polskich wytycznych PTHiT i PALG-CLL 2016 idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem jest zalecany u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP 53 – zarówno u pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy, jak i po 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii I linii, a także w przypadku oporności. Ponadto, na tym etapie ścieżki terapeutycznej wytyczne zalecają ibrutinib, HDMP/-R oraz udział w badaniach klinicznych. Według wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) pacjenci po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem inhibitorów BCR, powinni przejść na leczenie antagonistami BCL2, jeśli są dostępne. Terapią drugiego wyboru jest zmiana leczenia na inny inhibitor BCR, np. z inhibitora BTK na inhibitor PI3K lub na odwrót (idelalizyb jest inhibitorem BTK). Należy zwrócić uwagę, że o ile w polskich wytycznych idelalizyb pojawia się tylko w ścieżce terapeutycznej dla pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, to w wytycznych ogólnoeuropejskich nie ma takiego ograniczenia. Zarówno polskie wytyczne jak i ogólnoeuropejskie w przypadku opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej oprócz idelalizybu zalecają stosowanie ibrutinibu. W wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) dodatkowo zalecany jest także wenetoklaks. W wytycznych PTHiT/PALG-CLL 2016 wśród terapii alternatywnych dla idelalizybu wymienione są także wysokie dawki metyloprednizolonu z rytuksymabem (HDMP-R). W obu wytycznych u pacjentów młodszych bez chorób współistniejących zaleca się allo-HSCT.
71/2017	Stanowisko RP nr 85/2017 z dnia 16.08.2017 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/SRP/U_32_328_stanowisko_85_Zydelig_100mg_art_35.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zydelig (idelalizyb), tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., EAN 5391507141194, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Uzasadnienie: Białaczka limfocytowa u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wiąże się z wybitnie niekorzystnym rokowaniem. W tej grupie chorych Zydelig, w skojarzeniu z rytuksymabem, wydłużył PFS i OS oraz poprawił QALY, ale jedynie w porównaniu z monoterapią rytuksymabem. Zgodnie z komunikatem FDA, Zydelig, w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53, charakteryzuje się częstymi działaniami niepożądanymi. Koszt terapii wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej, czego nie koryguje zaproponowany instrument podziału ryzyka.
	Stanowisko RP nr 86/2017 z dnia 16.08.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/SRP/U_32_329_stanowisko_86_Zydelig_150mg_art_35.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zydelig (idelalizyb), tabl. powł., 150 mg, 60 tabl., EAN 5391507141200, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Uzasadnienie: Białaczka limfocytowa u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wiąże się z wybitnie niekorzystnym rokowaniem. W tej grupie chorych Zydelig, w skojarzeniu z rytuksymabem, wydłużył PFS i OS oraz poprawił QALY, ale jedynie w porównaniu z monoterapią rytuksymabem. Zgodnie z komunikatem FDA, Zydelig, w populacji chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53,

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				charakteryzuje się częstymi działaniami niepożądanymi. Koszt terapii wielokrotnie przekracza próg efektywności kosztowej, czego nie koryguje zaproponowany instrument podziału ryzyka.
	Rekomendacja Prezesa nr 51/2017 z dnia 18.08.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/REK/RP_51_2017_Zydelig.pdf	Rekomendacja RP: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: • Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,100 mg; 60 tabl.; • Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,150 mg; 60 tabl.; w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Uzasadnienie: Żadne z badań, które zostało włączone do analizy klinicznej, nie odnosi się wprost do skuteczności wnioskowanej technologii względem refundowanego i zalecanego przez wytyczne komparatora. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, European Medicines Agency oraz Food and Drug Administration zwracają uwagę na zwiększoną częstotliwość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonów, wśród pacjentów przyjmujących wnioskowaną terapię IDL w kombinacji z innymi lekami. Dodatkowo kładą nacisk na konieczność profilaktyki oraz monitorowanie zakażeń Pneumocystis jiroveci (PJP) i wirusem cytomegalii (CMV).
Ofatumumab				
61/2017	Stanowisko RP nr 71/2017 z dnia 10.07.2017 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/061/SRP/U_27_239_170710_stanowisko_71_ARZERRA_3_fio_ki_art_35.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem włączenia go jako opcji terapeutycznej w obecnie finansowanym programie. Rada uznaje, że leczenie przewlekłej białaczki szpikowej powinno odbywać się w ramach jednego programu lekowego z dostępnymi wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi, co oznacza konieczność połączenia wnioskowanego programu z istniejącym i finansowanym ze środków publicznych programem „B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”. Rada ocenia zaproponowany instrument podziału ryzyka jako niewystarczający. Uzasadnienie: W odniesieniu do osób wcześniej nieleczonych, nie kwalifikujących się do terapii opartymi na dawkach fludarabiny odnaleziono wytyczne wskazujące: a. dla osób bez delecji 17/mutacji TP53: • NCCN: osoby grupy frail, osoby w wieku 65 lat i więcej oraz osoby młodsze z obecnością istotnych chorób współistniejących: skojarzenie ofatumumab+chlorambucyl znajduje się na 3. miejscu wśród zalecanych terapii, za obinutuzumab+ chlorambucyl oraz ibrytunibem (od najbardziej do najmniej preferowanych); • ESMO: różne schematy możliwe do zastosowania wśród osób z istotnymi chorobami współistniejącymi, m.in. możliwość zastosowania schematu chlorambucyl+przeciwciało monoklonalne antyCD20 (rytuksymab, ofatumumab lub obinutuzumab, bez wskazania preferencji); • PTHiT: różne schematy możliwe do zastosowania wśród osób z istotnymi chorobami współistniejącymi (CIRS>6/klirens kreatyniny<70 ml/min.), m.in. możliwość zastosowania

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				schematu chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab lub ofatumumab, bez preferencji); b. dla osób z delecją 17/mutacją TP53: - NCCN: brak połączenia ofatumumab+chlorambucyl w terapiach preferowanych, natomiast połączenie obinutuzumab+chlorambucyl jest w tej grupie 3. preferowaną terapią, za brutyn b oraz metylnprednizolonem w wysokiej dawce+rytuksymab (terapię od najbardziej do najmniej preferowanych); - ESMO: u osób z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się brutyn b, a w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania połączenie idelalazybu z rytuksymabem; - PTHiT: u osób z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się brutyn b, idelalazyb z rytuksymabem, chlorambucyl z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 lub chlorambucyl.
	Stanowisko RP nr 72/2017 z dnia 10.07.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/061/SRP/U_27_240_170710_stanowisko_72_ARZERRA_1_fio_ka_art_35.pdf	Stanowisko RP: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiołka 50 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990842124, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem włączenia go jako opcji terapeutycznej w obecnie finansowanym programie. Rada uznaje, że leczenie przewlekłej białaczki szpikowej powinno odbywać się w ramach jednego programu lekowego z dostępnymi wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi, co oznacza konieczność połączenia wnioskowanego programu z istniejącym i finansowanym ze środków publicznych programem „B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”. Rada ocenia zaproponowany instrument podziału ryzyka jako niewystarczający. Uzasadnienie: j.w.
	Rekomendacja Prezesa nr 44/2017 z dnia 13.07.2017 r.		https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/061/REK/RP_44_2017_Arzerarra.pdf	Rekomendacja Prezesa AOTMiT: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: □ Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 3 fio ki 5 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990764402; □ Arzerra, ofatumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 20 mg/ ml; 1 fioł. 50 ml+2 zestawy drenów przedłużających, EAN 5909990842124, w ramach programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)". Uzasadnienie: Brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych jednoznacznie wskazujących na przewagę któregośkolwiek z dostępnych produktów leczniczych stosowanych w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej. Dostępne wyniki w zakresie analizy klinicznej opierają się na porównaniu pośrednim wnioskowanej technologii (ofatumumab) i komparatora (obinutuzumab). Należy podkreślić, iż w rezultacie oceny skuteczności stosowania ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) w porównaniu do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL) nie wykazano przewagi ocenianej technologii nad komparatorem, wykazano natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie kilku znaczących punktów końcowych, tj. czasu przeżycia wolnego od progresji, całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie, odsetka odpowiedzi częściowej na leczenie, ryzyka zgonu, przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń. Ponadto, nie stwierdzono istnienia istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
				W analizie bezpieczeństwa nie stwierdzono wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem. Analiza wskazuje na lepsze lub takie same wyniki uzyskane w grupie OFA+CHL w porównaniu z OBI+CHL w punktach końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa, jednakże przewaga OFA nad komparatorem dotyczy w głównej mierze nieciężkich zdarzeń niepożądanych. Na niekorzyść ocenianej technologii przemawia natomiast większe ryzyko wystąpienia sepsy jako ciężkiego zdarzenia niepożądanego. Tym samym trudno wskazać, że korzyści ze stosowania OFA+CHL przewyższają ewentualne ryzyko z tym związane.
Pozostałe				
114/2019	Opinia RP nr 155/2019 z dnia 03.06. 2019 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2a we wskazaniach pozarejestacyjnych: • C64 nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, • C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, • C84.0 ziarniniak grzybiasty, • C84.1 choroba Sezary'ego, • C84.2 chłoniak strefy T, • C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny, • C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T, • C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T, • C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, • C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony, • C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego, • C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony, • C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), • C96.2 guzy złośliwe z komórek tłuszczowych, D45 czerwienica prawdziwa, • D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, • D75.2 nadpłytkowość samoistna oraz substancję czynną peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych: • C43 czerniak złośliwy skóry, • C43.0 czerniak złośliwy wargi, • C43.1 czerniak złośliwy powieki, łącznie z kątem oka, • C43.2 czerniak złośliwy ucha i przewodu słuchowego zewnętrznego, • C43.3 czerniak złośliwy innych i nieokreślonych części twarzy, • C43.4 czerniak złośliwy skóry owłosionej głowy i skóry szyi, • C43.5 czerniak złośliwy tułowia, • C43.6 czerniak złośliwy kończyny górnej łącznie z barkiem, C43.7 czerniak złośliwy kończyny dolnej łącznie z biodrem, • C43.8 czerniak złośliwy skóry przekraczający wyżej określone granice, • C43.9 czerniak złośliwy skóry, nieokreślony, • C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), • C82.0 z małych wpuklonych (szczelinowatych=cleaved) komórek, guzkowy, • C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego, • C90.0 szpiczak mnogi, • C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna, • C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa , • C91.3 białaczka prolimfocytarna, • C91.5 białaczka dorosłych z komórek T, • C92.1 przewlekła białaczka szpikowa, • E85 amyloidoza /skrobiawica/, • E85.3 wtórne amyloidozy narządowe, • E85.4 zlokalizowane (narządowe) odkładanie się mas skrobiowatych, • E85.8 inne amyloidozy, • E85.9 amyloidoza, nieokreślona, • C64 nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej, • C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, • C84.0 ziarniniak grzybiasty, • C84.1 choroba Sezary'ego, • C84.2 chłoniak strefy T, • C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny, • C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T, • C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T, • C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), • D45 czerwienica prawdziwa, • D47.1 przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku, • D75.2 nadpłytkowość samoistna. Uzasadnienie: Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyn ku pozytywnej decyzji. W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Link	Stanowiska RK/RP / Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
198/2017	Opinia RP nr 2/2018 z dnia 08.01.2018 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatyna_off-label.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7). Uzasadnienie: Przedstawiono rekomendacje kliniczne 3 organizacji – polskiej (PTOK), europejskiej (ESMO) i brytyjskiej (NICE). Jedynie wytyczne europejskie ESMO 2015 w trzech na sześć analizowanych wskazań – w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL)/chłoniaku z małych limfocytów B – Zespole Richtera (RS) oraz pozawęzłowym chłoniaku z komórek T wskazywały na możliwość stosowania schematu leczenia zawierającego oksaliplatynę. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.
197/2017	Opinia RP nr 2/2018 z dnia 08.01.2018 r.	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/197/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatyna_off-label.pdf	Opinia RP: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7). Uzasadnienie: Przedstawiono rekomendacje kliniczne 3 organizacji – polskiej (PTOK), europejskiej (ESMO) i brytyjskiej (NICE). Jedynie wytyczne europejskie ESMO 2015 w trzech na sześć analizowanych wskazań – w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL)/chłoniaku z małych limfocytów B – Zespole Richtera (RS) oraz pozawęzłowym chłoniaku z komórek T wskazywały na możliwość stosowania schematu leczenia zawierającego oksaliplatynę. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla substancji czynnej oksaliplatyna w analizowanych wskazaniach.

PODSUMOWANIE:

W ostatnich latach wydano szereg rekomendacji we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa, obejmujących wiele substancji czynnych (tj. wenetoklaks, ibrutynib, obinutuzumab, ofatumumab, idelalizyb). Lekiem o podobnym mechanizmie działania do akalabrutynibu jest ibrutynib, który był przedmiotem analiz oraz wydano dla niego pozytywną rekomendację w opornej/nawrotowej CLL.

4.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Przeanalizowano status refundacyjny leków stanowiących opcje terapeutyczne dla akalabrutynibu (na podstawie wytycznych – Rozdział 4.2) stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową LUB
- przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1), refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej:

- Chlorambucyl (Grupa limitowa 233.0 - "Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - chlorambucyl") – w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,
- Cyklofosfamid (Grupa limitowa 117.1 - "Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid") – w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,
- Metyloprednizolon (Grupa limitowa 82.2 – „Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metyloprednizolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu” oraz 82.3 – „Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednizolon”) – w ramach listy otwartej w nowotworach złośliwych (WLR A) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,

- w ramach programu lekowego:

1. Obinutuzumab (B.79. - "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)")

Do programu lekowego włączani są pacjenci z CLL CD20+, w wieku 18 lat i powyżej, niepoddani wcześniej terapii we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa. Obinutuzumab jest stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem. Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.

2. Ibrutynib (B.92. - "Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD10: C91.1)")

- Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53);
- Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (chorzy bez delecji 17p lub mutacji TP53).

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

3. Wenetoklaks (B.103. - "Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)")

- Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy bez delecji 17p lub/i mutacji TP53);

- Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53);
- Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem);

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

- w ramach chemioterapii:

- Chlorambucyl (C.8),
- Kladrybina (C.12),
- Cyklofosfamid (C.13),
- Fludarabina (C.25),
- Rytuksymab (C.51),
- Bendamustyna (C.67).

Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu

-

PODSUMOWANIE

Do technologii refundowanych w Polsce w leczeniu CLL u pacjentów niepoddawanych wcześniej terapii należy:

- obinutuzumab stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem (w ramach programu lekowego),
- chlorambucyl, kladrybina, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab, bendamustyna (w ramach katalogu chemioterapii), a zatem dostępne są rekomendowane w wytycznych klinicznych schematy leczenia 1 linii CLL tj. FCR/CCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab / kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab), HDMP + rytuksymab oraz BR (bendamustyna, rytuksymab),
- chlorambucyl, cyklofosfamid oraz metyloprednizolon (w ramach refundacji aptecznej).

Należy zaznaczyć, że terapie - ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

W przypadku pacjentów z oporną/nawrotową CLL, refundowanymi technologiami są:

- ibrutynib (w ramach programu lekowego B.92.),
- wenetoklaks, stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii - u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem (w ramach programu lekowego B.103.),
- chlorambucyl, kladrybina, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab, bendamustyna (w ramach katalogu chemioterapii), a zatem dostępne są rekomendowane w wytycznych klinicznych schematy leczenia opornej/nawrotowej CLL tj. FCR/CCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab / kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab), HDMP + rytuksymab, czy BR (bendamustyna, rytuksymab),
- chlorambucyl, cyklofosfamid oraz metyloprednizolon (w ramach refundacji aptecznej).

Biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne w zakresie leczenia CLL oraz dostępność terapii w Polsce, jako komparatory dla akalabrutynibu należy rozważyć:

- u pacjentów wcześniej nieleczonych (1 linia leczenia): obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB), FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab,
- u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia): ibrutynib, wenetoklaks ± rytuksymab, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

4.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Wpływ choroby na przeżycie pacjenta:
 - Przebieg CLL charakteryzuje się dużą zmiennością, z przeżywalnością od kilku miesięcy do kilkudziesięciu lat. Przeżycie u osób z CLL różni się w zależności od stadium choroby. Ogółem, wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 86,1%.
- Wpływ choroby na jakość życia pacjenta:
 - Pacjenci z CLL często doświadczają zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, a także somatycznym – nudności, wymiotów, utraty apetytu, dolegliwości bólowych. Chorzy skarżą się także na zmęczenie uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie. [5]
 - Do czynników pogarszających jakość życia w przebiegu CLL należą m.in. starszy wiek, choroby współistniejące czy prowadzone leczenie. [5]
- Populacja docelowa określona ściśle zdefiniowanymi kryteriami kwalifikacji (zgodnymi z kryteriami badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu – pacjenci wcześniej nieleczeni badanie ELEVATE TN, pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię – badanie ASCEND).
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (współczynnik (ang. *rate*) na 100 tys.): 54,88 (95% CI: 42,63; 77,01) [procent: 0,27 (95% CI: 0,22; 0,38)],
- DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (współczynnik n 100 tys.): 60,25 (95% CI: 47,19; 84,79) [procent: 0,18 (95% CI: 0,15; 0,25)],
- Wytyczne praktyki klinicznej – rekomendacje w rozpatrywanym wskazaniu:
 - Dla akalabrutynibu:
 - ESMO rekomenduje stosowanie akalabrutynibu:
 - w pierwszej linii leczenia CLL u pacjentów z grupy *unfit* z brakiem mutacji TP53 lub delecji 17p (bez względu na status IGHV) oraz u pacjentów z obecnością mutTP53 lub del17p,
 - w odniesieniu do leczenia choroby nawrotowej zaleca stosowanie akalabrutynibu z mutTP53 lub del17p, przy wczesnym nawrocie oraz późnym nawrocie, przy jednoczesnym braku mutTP53 lub del17p.
 - NCCN rekomenduje stosowanie akalabrutynibu:
 - (± obinutuzumab) w pierwszej linii leczenia CLL bez względu na obecność mutacji TP53 lub delecji 17p,
 - w odniesieniu do leczenia choroby nawrotowej lub opornej na leczenie zaleca się stosowanie akalabrutynibu zarówno w przypadku istnienia jak i braku mutacji TP53 lub delecji 17p.
 - Ponadto podkreślić należy, że akalabrutynib jest zalecany w pierwszej linii leczenia oraz w leczeniu nawrotów/oporności na leczenie, niezależnie od wieku pacjenta i chorób współistniejących,
 - Pozostałe opcje - najczęściej zalecanymi schematami leczenia pacjentów, o najwyższej sile zaleceń, które należałoby rozpatrywać jako opcje terapeutyczne dla akalabrutynibu są:
 - I linia leczenia: ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab, chlorambucyl + obinutuzumab (OBI+CLB),
 - kolejne linie leczenia: preferowane: ibrutynib (wskazywany głównie wymiennie z akalabrutynibem), wenetoklaks ± rytuksymab, idelalizyb + rytuksymab, inne m.in. FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.
- Dostępne opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce:
 - u pacjentów niepoddawanych wcześniej terapii: obinutuzumab, stosowany w skojarzeniu z chlorambucylem (program lekowy),

-
- u pacjentów z oporną lub nawrotową CLL: ibrutynib oraz wenetoklaks (stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii w przypadku braku skuteczności terapii ibrutynibem).
 - W ramach katalogu chemioterapii refundowanymi technologiami we wskazaniu CLL są: chlorambucyl, kładrybina, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab oraz bendamustyna. Do leków refundowanych w CLL w ramach refundacji aptecznej należą chlorambucyl, cyklofosfamid oraz metyloprednizolon.
 - **Komparatory dla akalabrutynibu w warunkach polskich:**
 - u pacjentów wcześniej nieleczonych (1 linia leczenia): **obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB)**, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab,
 - u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia): **ibrutynib, wenetoklaks $\pm$ rytuksymab**, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.
 - W populacji pacjentów z CLL wcześniej nieleczonych jedną z terapii rekomendowanych jest OBI+CLB. Mając na uwadze wyniki badania rejestracyjnego (ELEVATE TN), wskazujące na wyższą skuteczność kliniczną AKA+OBI oraz AKA względem OBI+CLB (Rozdział 7.1), można wnioskować iż leczenie OBI+CLB nie zaspokaja w pełni potrzeb zdrowotnych pacjentów wcześniej nieleczonych. Ponadto istnieją terapie (niefinansowane w Polsce) wykazujące przewagę terapeutyczną nad OBI+CLB, tj. wenetoklaks z obinutuzumabem (WEN+OBI - badanie Fisher 2020) oraz ibrutynib z obinutuzumabem (IBR+OBI - iLLUMINATE) (Rozdział 6.1).
 - W związku z dostępnością w Polsce terapii rekomendowanych z wysoką siłą zaleceń - ibrutynib i wenetoklaks + rytuksymab (IBR – u pacjentów opornych lub nawrotowych [IA], WEN+RTX - u pacjentów opornych lub nawrotowych [IA]), wydaje się że **akalabrutynib nie spełnia kryterium niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 linię leczenia.**

5. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

5.1. Szacowanie wielkości populacji

Współczynnik chorobowości CLL na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi przez portal Orphanet, jest równy 1-5/10 000. [10]

CLL stanowi najpowszechniejszą postać białaczki u dorosłych w krajach półkuli zachodniej - dotyczy 30–40% wszystkich białaczek w tej populacji oraz około 25% białaczek limfoidalnych. Zachorowalność na CLL wynosi **4,2 na 100 000** osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. [2, 11]

Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety. Zgodnie z danymi SEER roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi **3,5 / 100 tys.**, z kolei wśród mężczyzn – **6,8 / 100 tys.** [12]

Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 70 lat. Zapadalność wzrasta do ponad 30/100 000 / rok w wieku >80 lat. Osoby w wieku powyżej 65. roku życia stanowią ponad 70% chorych na CLL, a 10–15% pacjentów ma mniej niż 50 lat. Ryzyko zachorowania wśród krewnych pierwszej linii jest 2,5–8,5-krotnie wyższe w porównaniu z osobami bez wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby. [1,2,13]

Według danych epidemiologicznych zebranych z ponad 180 państw przez *International Agency for Research on Cancer* (IARC), z powodu białaczek w 2018 roku zmarło ponad 309 tys. osób, natomiast współczynnik śmiertelności z powodu białaczek wynosił **3,5 / 100 tys.** Ryzyko zgonu jest najwyższe w grupie wiekowej 85 lat i więcej, z medianą wieku w momencie zgonu wynoszącą 81 lat [14].

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z dnia 30 czerwca 2020 roku, ludność Polski liczy 38 354 000 osób [15]. Biorąc pod uwagę wskaźniki chorobowości dla CLL, można oszacować, że w Polsce na przewlekłą białaczkę limfocytową choruje od ok. 3 800 do 19 200 pacjentów.

Uwzględniając współczynniki zapadalności, liczba nowych przypadków CLL w Polsce wynosi ok. 1600 rocznie.

Odnaleziono ponadto dane dotyczące chorobowości udostępnione w dwóch analizach weryfikacyjnych Agencji (analizie weryfikacyjnej dla ibrutynibu opublikowanej 04.2016 roku oraz w analizie weryfikacyjnej dla idelalizybu opublikowanej 07.2017 roku), dostarczone przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w 2015 roku w Polsce wynosiła 16 704 (Tabela 13). [16,17]

Tabela 13. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące

Populacja	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące	12 656	13 581	15 742	16 704
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)	3 251	3 258	3 382	3342

Liczba osób chorych na podstawie danych GBD wyniosła w Polsce 16 541, natomiast liczba osób, u których zdiagnozowano w 2019 roku CLL – 2 751. [6]

Biorąc pod uwagę dane NFZ, rocznie w Polsce leczonych aktywnie jest około **3400 pacjentów** z CLL (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia). Brak jest szczegółowych danych polskich nt. rozkładu pacjentów z CLL ze względu na stosowaną linię terapii.

Do oszacowań liczby pacjentów leczonych w ramach 1 oraz ≥ 2 linii leczenia wykorzystano dane z badania Rossi 2009 (2 ośrodki hematologiczne we Włoszech, 1996–2006). Z 308 wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL, 141 otrzymało leczenie, 37% pacjentów w ramach 1 linii, 63% w ramach kolejnych linii (26% - 2 linia leczenia, 16% - 3 linia leczenia, 21% - kolejne linie). [18]

Zgodnie z wynikami badania Rossi 2009, w Polsce w ramach 1 linii leczonych jest ok. 1 200 pacjentów, natomiast 2 200 pacjentów otrzymało wcześniej co najmniej 1 linię leczenia (≥ 2 linia leczenia).

Do oszacowań mogą również posłużyć dane z rejestru *The Connect CLL Registry*, który obejmował 1 494 pacjentów z CLL w 199 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych w latach 2010-2014. Na etapie rekrutacji pacjentów pogrupowano według linii leczenia [19]:

-
- 889 pacjentów (59,5%) było leczonych w ramach 1 linii,
 - 605 pacjentów (40,5%) było leczonych w 2 oraz 3 i kolejnych liniach.

Zastosowane powyższych odsetków dla populacji polskiej wskazuje, że ok. 2 000 pacjentów jest leczonych w ramach 1 linii oraz ok. 1 300 pacjentów w ramach ≥ 2 linii leczenia.

Mając na uwadze dane z badania Rossi 2009 oraz rejestru *The Connect CLL Registry* szacowana populacja pacjentów w Polsce wynosi:

- pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia): **1 200 – 2 000 pacjentów**,
- pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia): **1 300 – 2 000 pacjentów**.

Należy zaznaczyć, iż ze względu na brak danych polskich oszacowania obarczone są dużą niepewnością.

Nie przeprowadzono estymacji udziału w rynku (penetracji rynkowej), oszacowano liczebność dla całej populacji spełniającej kryteria kwalifikacji (wartość maksymalna).

5.2. Podsumowanie szacowania populacji

Szacowana populacja pacjentów (obarczone dużą niepewnością):

- pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia): **1 200 – 2 000 pacjentów**,
- pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia): **1 300 – 2 000 pacjentów**.

6. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

6.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla akalabrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej:

- pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia): badanie ELEVATE TN,
- pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia): badanie ASCEND.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu dla akalabrutynibu (Tabela 14).

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu akalabrutynibu

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
ACE-CL-007 (ELEVATE TN, NCT02475681); Sharman 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681	Acerta Pharma BV (członek grupy Astra Zeneca)	RCT	Wieloośrodkowe, (1:1:1), stratyfikowane¹, otwarte badanie z randomizacją fazy 3 Typ hipotezy: <i>superiority</i> Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca Ramiona badania: A. OBI + CLB (max 6 cykli leczenia): OBI: 1 000 mg podawano w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. cyklu 1, a następnie w dawce 1 000 mg w dniu 1. cykli od 2. do 6. CLB: 0,5 mg/kg mc. podawano w dniach 1. i 15. cykli od 1. do 6. Każdy cykl trwał 28 dni. B. AKA + OBI: AKA: 100 mg 2x1, rozpoczynając w 1. dniu 1. cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. OBI: 1000 mg w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. w cyklu 2., a następnie podawano dawkę 1 000 mg w dniu 1. cykli od 3. do 7. Podawanie OBI	I-rz: - PFS oceniony przez IRC dla OBI+AKA vs OBI+CLB; II-rz: - PFS (ocena IRC) dla AKA vs OBI+CLB; - ORR wg kryteriów IWCLL 2008 (ocena IRC); - OS (ocena IRC); - TTNT (ocena IRC); Pozostałe (eksploracyjne): - PFS (ocena badacza); - ORR (ocena badacza); - ORR + PRL (ocena badacza i IRC); - poprawa objawów związanych z chorobą; - trwała poprawa hematologiczna.	Nieleczeni wcześniej pacjenci z CLL	Kryteria włączenia: • Wcześniej nieleczeni pacjenci z grupy <i>unfit</i> w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z wynikiem CIRS-G > 6 lub klirens kreatyniny 30-69 ml / min ; • Dorośli mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008); • Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia; • ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szp ku kostnego; • Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$; • AST i ALT/SGPT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$; • Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min • Wyjściowa skala sprawności wg ECOG ≤ 2. Kryteria wykluczenia: • Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie systemowe CLL. • Rozpoznanie chłoniaka lub białaczki OUN. • Rozpoznana białaczka prolimfocytarna lub przebyty lub podejrzewany zespół Richtera. • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa.	AKA + OBI lub AKA w monoterapii	Grupa A: N=177 Grupa B: N=179 Grupa C: N=179	Mediana okresu obserwacji dla daty odcięcia wstępnej analizy wyników 8.02.2019 r.: 28,3 miesiąca

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
				rozpocynało się w 1. dniu 2. cyklu i trwało przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Każdy cykl trwał 28 dni. C. AKA: 100 mg 2x1 do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.			• Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku. • Wcześniejszy nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu złośliwego leczonego bez oznak aktywnej choroby >3 lata przed badaniem przesiewowym i o niskim ryzyku nawrotu. • Poważna choroba sercowo-naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z New York Heart Association Functional Classification lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania; • Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; • Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej; • Konieczne leczenie silnym inhibitorem / induktorem CYP3A; • Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. • Znana historia zakażenia wirusem HIV. • Znana historia skaz krwotocznych.			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
ASCEND (ACE-CL-309, EUDRACT 2015-004454-17, NCT02970318); Ghia 2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970318	Acerta Pharma BV (członek grupy Astra Zeneca)	RCT	Wieloośrodkowe (102 ośrodki w 25 krajach), stratyfikowane, otwarte badanie z randomizacją (1:1) 3 fazy Stratyfikacji dokonano ze względu na: obecność delecji 17p lub jej brak, stan sprawności ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) oraz liczbę wcześniejszych terapii (1, 2 lub 3 vs ≥4). Typ hipotezy: superiority Ramiona badania: A. AKA: 100 mg 2x1 do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych B. IR/BR: W zależności od wyboru badacza: <u>a) Idelalizyb:</u> 150 mg 2x1 w skojarzeniu z RTX 375 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg/m² pc. co 2 tygodnie przez 4 dawki, po czym co 4 tygodnie przez 3 dawki, łącznie 8 infuzji <u>b) Bendamustyna:</u> 70 mg/m² pc. (dzień 1. i 2. każdego cyklu trwającego 28 dni) w skojarzeniu z RTX	I-rz: - PFS oceniony przez IRC; II-rz: - PFS (ocena badacza); - ORR (ocena IRC, ocena badacza); - TTNT; - OS; - DoR; - PROs; Pozostałe (eksploracyjne): QoL zgodnie z EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, wykorzystanie zasobów medycznych, poprawa objawów związanych z chorobą, poprawa hematologiczna i eksploracyjna ocena predykcyjnych biomarkerów i/lub mechanizmów oporności.	Pacjenci z nawracającą lub oporną CLL, po odbyciu co najmniej 1 terapii systemowej	• Pacjenci z nawracającą lub oporną CLL, którzy przyjęli min. 1 terapię systemową dla CLL; • Dorośli (≥18 r.ż.) mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali opublikowane kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008); • Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia; • Bezwzględna liczba neutrofilów ≥0,75x10⁹/l lub ≥0,50x10⁹/l u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego; • Liczba płytek krwi ≥ 50x10⁹/l lub ≥ 30x10⁹/l u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); Jeśli badacz wybrał BR jako leczenie w ramieniu B, liczba płytek krwi musi wynosić ≥ 75 000 komórek / µl (75 x 10⁹/l) • Bilirubina całkowita ≤1,5xGGN; • AST i ALT w surowicy ≤2,0xGGN; • Szacunkowy klirens kreatyniny ≥30 ml / min (za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta); • Wyjściowa skala sprawności według ECOG ≤2. • W przypadku kobiet w wieku rozrodczym – deklaracja stosowania skutecznej antykoncepcji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów BCL-2, np. wenetoklaksu, ABT-199, lub inhibitorów BCR, np. inhibitorów BTK lub inhibitorów PI3K. Wcześniejsze przyjmowanie bendamustyny jest dozwolone, jeśli badacz zdecydował się na leczenie w Ramieniu B idelalizybem z rytuksymabem. Ponowne leczenie bendamustyną jest dozwolone, jeśli	AKA w monoterapii lub IR/BR	Grupa A: N=155 Grupa B: N=155 (w tym pacjenci przyjmujący idelalizyb+ RTX: 119; pacjenci przyjmujący bendamustynę+RTX: 36)	Mediana okresu obserwacji: dla daty odcięcia 15.01.2019 - 16,1 miesiąca; dla daty odcięcia 1.08.2019 – 22,1 miesiąca

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
				(375 mg/m ² pc./500 mg/m ² pc.) w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni przez max. 6 cykli			wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała > 24 miesiące. • Chłoniak lub białaczka OUN; • Rozpoznana lub przebyta białaczka prolimfocytowa; podejrzenie lub przebiecie zespołu Richtera; • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość samoistna; • Otrzymywanie jakiejkolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku w ciągu 30 dni od podania 1 dawki leku badanego; • Wcześniejsza terapia przeciwciałami skoniugowanymi z toksynami lub radioizotopami; • Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania 1. dawki leku; • Przebyta choroba nowotworowa, z wyłączeniem wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka in situ lub innych nowotworów leczonych bez oznak aktywnej choroby >2 lat przed badaniem przesiewowym i przy niskim ryzyku nawrotu; • Znana historia zakażenia HIV lub jakiejkolwiek niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe; • Aktywna infekcja cytomegalowirusem; • Czynne zakażenie wirusem WZW B lub C; • Rozpoznane lub przebyte zapalenie płuc wywołane lekami; • Zespół złego wchłaniania lub inny stan, który mógłby zaburzać wchłanianie doustnego leku;			

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/ wyłączenia	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
							- Otrzymanie szczepionki z żywym wirusem w ciągu 28 dni od 1. dawki badanego leku; - Poważna choroba sercowo – naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z New York Heart Association Functional Classification lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania; - Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; - Znana historia skaz krwotocznych (np. hemofilia, choroba von Willebranda) - Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; - Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej; - Konieczne leczenie silnym inh bitorem / induktorem CYP3A; - Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.			

AKA – akalabrutynib; ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); CIRS-G - Cumulative Illness Rating Score Geriatric; CLB – chlorambucyl; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; GGN – górna granica normy, OBI – obinutumumab; ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PRL - częściowa odpowiedź z wyjątkiem limfocytozy (ang. *partial response except for lymphocytosis*); RTX – rytuksymab; TTNT – czas do następnego leczenia

* TTNT zdefiniowano jako czas od randomizacji do rozpoczęcia nieokreślonej w protokole terapii przeciwnowotworowej z powodu CLL lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej; ¹ stratyfikacja według obecnością delekcji 17p vs jej brakiem według laboratorium centralnego, stanu sprawności ECOG (0, 1 w porównaniu z 2) i regionu geograficznego (Ameryka Północna i Europa Zachodnia w porównaniu z innym regionem).

Źródło: Assessment report Calquence, EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf?page=70&zoom=100.80.94 [dostęp z dnia 8.01.2021]; ClinicalTrials.gov: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681> [dostęp z dnia 8.01.2021]; ASCEND trial protocol - https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.19.03355/suppl_file/protocol_jco.19.03355.pdf [dostęp 8.01.2021]

Opis interwencji stanowiącej ramię kontrolne w badaniach rejestracyjnych

Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)

W badaniu ELEVATE TN, prowadzonym w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych w CLL, porównano efektywność kliniczną monoterapii AKA oraz terapii złożonej AKA+OBI względem OBI+CLB. Terapia skojarzona OBI+CLB w 1. linii leczenia, stanowi opcję terapeutyczną rekomendowaną zarówno przez wytyczne krajowe (PTOK 2020), jak i międzynarodowe (ESMO 2020, NCCN 2020).

Obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem stanowi opcję terapeutyczną refundowaną w ramach programu lekowego B.79. - "Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)", możliwą do stosowania tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej terapii systemowej w CLL. Podobnie jak w badaniu rejestracyjnym, maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.

W zaleceniach krajowych i międzynarodowych u pacjentów z CLL w 1. linii rekomenduje się również zastosowanie - ibrutynibu, idelalizybu, alemtuzumabu, wenetoklaksu ($\pm$ obinutuzumab).

Badanie Fisher 2020 wykazało istotną przewagę wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (WEN+OBI) w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. progresji lub zgonu, w porównaniu do leczenia OBI+CLB u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL – HR=0,35 (95% CI: 0,23; 0,53, $p<0,001$), natomiast estymacja Kaplana-Meiera wskazała na istotnie dłuższy 24-miesięczny PFS w ramieniu badanym – 88,2% vs 64,1%. [20]

Ponadto, w badaniu nie uwzględniono jako komparatora ibrutynibu, leku o podobnym do akalbrutynibu mechanizmie działania, tj. kinazy tyrozynowej Burtona. Wyniki badania klinicznego iLLUMINATE (NCT02264574) dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (lek o podobnym do AKA mechanizmie działania, tj. kinazy tyrozynowej Burtona) w skojarzeniu z OBI vs OBI+CLB (u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL) wskazują na istotną poprawę w zakresie PFS w porównaniu do ramienia kontrolnego – mediana PFS dla leczenia IBR+OBI nie została osiągnięta, z kolei dla OBI+CLB wyniosła 19,0 miesięcy. [21] W badaniu iLLUMINATE, 30-miesięczny PFS wyniósł 79% dla ramienia IBR+OBI, podczas gdy 24-miesięczny PFS w badaniu ELEVATE TN wyniósł 93% w grupie AKA+OBI i 87% w przypadku monoterapii AKA w podobnej populacji pacjentów. W przypadku ramienia OBI+CLB, wyniki badania iLLUMINATE wykazały, że 30-miesięczny PFS był równy 31%, w przypadku badania ELEVATE TN 24-miesięczny PFS wyniósł 47%.

Należy zaznaczyć, że ibrutynib, idelalizyb, alemtuzumab oraz wenetoklaks ($\pm$ obinutuzumab) nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanej populacji chorych.

Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)

W przypadku badania ASCEND, prowadzonym wśród pacjentów z oporną lub nawrotową CLL, ramieniem kontrolnym dla w AKA monoterapii była terapia wybrana przez lekarza – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem. W Polsce opcjami refundowanymi w leczeniu pacjentów z oporną lub nawrotową CLL są:

- ibrutynib (program lekowy B.92.),
- wenetoklaks (program lekowy B.103. w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii w przypadku, gdy nie powiodła się terapia ibrutynibem),
- chlorambucyl, kladrybina, cyklofosfamid, fludarabina, rytuksymab, bendamustyna (katalog chemioterapii).

Interwencja stanowiąca ramię kontrolne w badaniu – IR (idelalizyb + rytuksymab) nie stanowi opcji finansowanej ze środków publicznych w Polsce.

Ograniczeniem metodycznym badania ASCEND jest brak porównania skuteczności AKA względem ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL. Ibrutynib stanowi podstawową opcję leczenia w ww. populacji pacjentów. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne porównujące bezpośrednio skuteczność i profil

bezpieczeństwa ww. technologii medycznych (NCT02477696) - wyniki nie są dostępne (na dzień 15.01.2021) [22]

Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Przeżycia:
 - przeżycie całkowite (w obu badaniach jako drugorzędowy punkt końcowy);
- Jakości życia – brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia pacjentów;
- Przeżycia wolnego od progresji (PFS) (w obu badaniach jako pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Wyleczenia – brak punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do wyleczenia;
- Pozostałe:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (w obu badaniach jako drugorzędowy punkt końcowy);
 - czas trwania odpowiedzi (DOR) (w badaniu ASCEND jako II-rzędowy punkt końcowy);
 - czas do następnej terapii (TTNT) (w obu badaniach jako drugorzędowy punkt końcowy).

Ocena innych elementów jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badań ELEVATE TN oraz ASCEND według *The Cochrane Collaboration*. [23] W przypadku badania ELEVATE TN, zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W przypadku domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako wysokie, natomiast dla domen „Selektywne raportowanie wyników” oraz „Inne czynniki” jako nieznane. (Tabela 15) W badaniu ASCEND, w 5 z 7 domen ryzyko błędu określono jako niskie. W domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko określono jako wysokie, natomiast w domenie „Inne czynniki” jako nieznane. (Tabela 16)

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego według *The Cochrane Collaboration* (ELEVATE TN)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 1:1:1. Dokonano stratyfikacji ze względu na: obecność delekcji 17p lub jej brak, stan sprawności ECOG (0, 1 w porównaniu z 2) oraz region geograficzny (Ameryka Północna i Europa Zachodnia w porównaniu z innym regionem).
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Pacjenci zostali przydzieleni losowo (1:1:1) centralnie za pomocą interaktywnego głosowego lub sieciowego systemu do otrzymywania akalabrutynibu i obinutuzumabu, monoterapii akalabrutynibu lub obinutuzumabu i doustnego chlorambucylu.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy przed leczeniem (<i>open label trial</i>).
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Pojedyncze zaślepienie (osoba oceniająca wyniki). Niezależny komitet monitorujący dane okresowo przeglądał dane dotyczące bezpieczeństwa i wyniki skuteczności w planowanej analizie okresowej. Niezależny komitet weryfikacyjny (IRC, ang. <i>independent review committee</i>) ocenił postępy i dane dotyczące odpowiedzi (w zaślepieniu). Sponsor badania nie przeprowadził żadnych zbiorczych analiz w podziale na grupy leczone do czasu zdjęcia zaślepienia IRC.
Kompletność danych	Niskie ryzyko*	Ostateczne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane na ClinicalTrials.gov. Dane z EPAR: • Spośród 535 zrandomizowanych pacjentów: 179 otrzymało akalabrutynib i obinutuzumab, 179 otrzymało monoterapię akalabrutynibu, 177 otrzymało obinutuzumab i chlorambucyl. • Zgony wystąpiły u 9 (5%) pacjentów otrzymujących akalabrutyn b-obinutuzumab, 11 (6%) pacjentów otrzymujących akalabrutyn b i 17 (10%) pacjentów otrzymujących obinutuzumab-chlorambucyl.
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Protokół badania zatwierdziły niezależne komisje ds. oceny i etyki wszystkich uczestniczących instytucji. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę.

		Sponsor badania, Acerta Pharma dostarczy protokół badania, plan analizy statystycznej i formularz świadomej zgody pacjenta oraz zamieści wyniki na ClinicalTrials.gov zgodnie z wymaganiami.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca, sponsorowała badanie i była zaangażowana w projekt badania i analizę danych z głównymi badaczami. Zespoły badaczy procesowych zebrały dane.

* Aktualnie brak finalnych wyników na ClinicalTrials.gov

Źródło: EMA. (2020). Assessment report Calquence International non-proprietary name: acalabrutinib Procedure No. EMEA/H/C/005299/0000. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 15.01.2020 oraz Sharman, J., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Pagel, J., & Flinn, I. et al. (2020). Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet, 395(10232), 1278-1291. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30262-2

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (ASCEND, NCT02970318)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 1:1. Dokonano stratyfikacji ze względu na: obecność delekcji 17p lub jej brak, stan sprawności ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) oraz liczbę wcześniejszych terapii (1, 2 lub 3 vs ≥4).
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1: 1 do 2 ramion terapeutycznych przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/internetowych (IXRS).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy przed leczeniem (<i>open label trial</i>).
Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko	Pojedyncze zaślepienie (osoba oceniająca wyniki).
Kompletność danych	Niskie ryzyko*	Ostateczne wyniki nie zostały jeszcze opublikowane na ClinicalTrials.gov. Dane z EPAR: - Spośród 310 zrandomizowanych pacjentów: 155 otrzymało akalabrutynib, 155 otrzymało <u>IR/BR</u> zależności od wyboru badacza (idelalizyb+rytuksymab: 119; bendamustyna+ rytuksymab: 36). - Zgony wystąpiły u 13 (8,4%) pacjentów otrzymujących monoterapię akalabrutynibu oraz u 12 (7,7%) pacjentów otrzymujących pozostałe terapie.
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko**	Dostępny protokół badania. Wyniki w zakresie kluczowych punktów końcowych zdefiniowanych w protokole badania (PFS oceniony przez IRC, PFS oceniony przez badacza, OS, ORR oceniony przez IRC i badacza, DOR oceniony przez IRC i badacza, TTNT) zostały opisane.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca, odpowiedzialna za przedstawienie wyników badania jest sponsorem badania.

* Brak publikacji pełnotekstowej, dostępny jedynie abstrakt (https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8015), oczekiwane na potwierdzenie danych na ClinicalTrials.gov

** W badaniu nie przedstawiono PRO (Patient Reported Outcomes) z wykorzystaniem/na podstawie kwestionariusza FACIT Fatigue
Źródło: EMA. (2020). Assessment report Calquence International non-proprietary name: acalabrutinib Procedure No. EMEA/H/C/005299/0000. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 15.01.2020 r. oraz Ghia, P., Pluta, A., Wach, M., Lysak, D., Kozak, T., & Simkovic, M. et al. (2020). Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. Journal Of Clinical Oncology, 38(15, suppl 8015), dostęp z 15.01.2020 r. oraz protokół badania: Acerta Pharma. (2017). Protocol. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Pozyskano z: https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.19.03355/suppl_file/protocol_jco.19.03355.pdf, dostęp z 15.01.2020

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję:

- Brak zaślepienia (badania typu *open-label*) w obu badaniach rejestracyjnych;
- Odnotowano wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób w badaniu ELEVATE TN oraz 35 osób (23% w badaniu ASCEND).
- W badaniu ASCEND, w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r., ocena skuteczności została dokonana jedynie przez badaczy, ocena przez niezależną komisję została przeprowadzona jedynie dla wyników z wcześniejszej daty odcięcia;

- brak bezpośredniego porównania efektywności klinicznej AKA względem IBR – technologią o podobnym mechanizmie działania (inhibitor kinazy tyrozynowej Burtona (BTK));
- Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniach jest krótki (ELEVATE TN – 28,3 mies., ASCEND – 16,1 mies., maksymalnie 22,1 mies. – w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.).

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez inne agencje:

- CADTH:
 - Rekomendacja pozytywna dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni, ograniczając również kwalifikowaną populację do pacjentów: w wieku ≥ 65 lub pomiędzy 18-65 r.ż. ze współistniejącymi chorobami (definiowanymi jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min lub CIRS >6), z aktywną chorobą zgodnie z co najmniej jednym z kryteriów iwCLL 2008 i dobrym stanem sprawności,
 - brak bezpośredniego lub zdecydowanego pośredniego porównania z ibrutinibem, najbardziej odpowiednim komparatorem w populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL;
- NICE:
 - rekomendacja pozytywna dla AKA w monoterapii w nieleczzonej CLL, z ograniczeniem do pacjentów z delecją 17p/mutacją TP53,
 - rekomendacja pozytywna u pacjentów z CLL, którzy przeszli wcześniej co najmniej 1 leczenie z ograniczeniem, że IBR jest jedyną odpowiednią opcją leczenia,
 - brak bezpośredniego porównania z IBR (wyniki porównania pośredniego niepewne) z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem, w populacji pacjentów wcześniej leczonych co najmniej 1 linią leczenia.

Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Kryteria włączenia/wykluczenia oraz rzeczywista populacja badania rejestracyjnego nie są w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym:
 - Do badania ELEVATE TN zostali włączeni wcześniej nieleczeni pacjenci z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali opublikowane kryteria diagnostyczne IWCLL 2008, w wieku ≥ 65 lat lub <65 lat z wynikiem CIRS-G >6 lub klirens kreatyniny 30–69 ml/min. Ponadto do badania kwalifikowano pacjentów w dobrej sprawności ogólnej (ECOG ≤ 2). Nie podlegali kwalifikacji z kolei pacjenci obciążeni niewydolnością serca 3-4 w skali NYHA, poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi.
 - Natomiast wskazanie rejestracyjne obejmuje dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, bez ograniczeń dotyczących wieku, sprawności czy czynności nerek, czy chorób serca.
 - Do badania ASCEND zostali włączeni pacjenci z nawracającą lub oporną CLL CD20-dodatnią, którzy przyjęli min. 1 terapię systemową dla CLL, którzy spełniali opublikowane kryteria diagnostyczne IWCLL 2008. Do badania włączano pacjentów w dobrej sprawności ogólnej (ECOG ≤ 2). Nie podlegali kwalifikacji natomiast pacjenci obciążeni poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością serca 3-4 w skali NYHA.
 - Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym obejmuje dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię, bez ograniczenia populacji w zakresie wieku, sprawności ogólnej, czynności nerek czy chorób serca.
- Okres obserwacji w badaniach rejestracyjnych wahał się od 22,1 miesięcy w badaniu ASCEND (w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.) do 28,3 miesięcy w badaniu ELEVATE TN.

6.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla AKA w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej: ELEVATE TN - przeprowadzone wśród pacjentów wcześniej nieleczonych oraz ASCEND - przeprowadzone z udziałem pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 terapię. Badania stanowią wieloośrodkowe próby kliniczne z

randomizacją, 3 fazy i charakteryzują się wysoką (badanie ASCEND – ocena 5/7 w skali *Cochrane*) oraz umiarkowaną (badanie ELEVATE TN – ocena 4/7 w skali *Cochrane*) jakością. Do ograniczeń prób należy przede wszystkim brak zaślepienia.

W badaniu ELEVATE TN, OBI+CLB stanowi ramię kontrolne, natomiast w badaniu ASCEND schemat leczenia wybrany przez lekarza, tj. idelalizib w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem. W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, oceniane przez niezależną komisję. Przeżycie całkowite w każdym z badań stanowiło drugorzędowy punkt końcowy. W ramach badań nie raportowano wyników w zakresie jakości życia.

W obydwu badaniach odnotowano wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób w badaniu ELEVATE TN oraz 35 osób (23% w badaniu ASCEND).

Biorąc pod uwagę przebieg choroby oraz wysoki odsetek przeżycia 5-letniego (86,1%), okres obserwacji, wynoszący 22–26 miesięcy, może być niewystarczający do pozyskania wiarygodnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Analizę skuteczności w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat analysis*). W trakcie trwania badania doszło do utraty (ang. *lost to follow-up*) po 1 z pacjentów z każdego z ramion badania ELEVATE TN oraz 1 pacjenta z ramienia kontrolnego badania ASCEND.

7. Ocena siły interwencji

7.1. Ocena skuteczności klinicznej

Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia) – badanie ELEVATE TN

Badanie ELEVATE TN stanowi wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją 3 fazy. Do badania włączono pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL. Chorzy zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do grupy przyjmującej AKA+OBI (N=179), AKA w monoterapii (N=179) lub OBI+CLB (N=177).

Podsumowanie charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu ELEVATE TN:

- Mediana wieku: AKA+OBI: 70 lat (IQR: 65-75); AKA: 70 lat (IQR: 66-75); OBI+CLB: 71 lat (IQR: 67-76)
- Płeć męska: AKA+OBI: 62%; AKA: 62%; OBI+CLB: 59,9%
- Wynik w skali ECOG:
 - 0 – 1: AKA+OBI: 94,4%; AKA: 92,2%; OBI+CLB 94,4%
 - 2: AKA+OBI: 5,6%; AKA: 7,8%; OBI+CLB: 5,6%

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat analysis*). W trakcie trwania badania doszło do utraty (ang. *lost to follow-up*) po 1 z pacjentów z każdego z ramion badania.

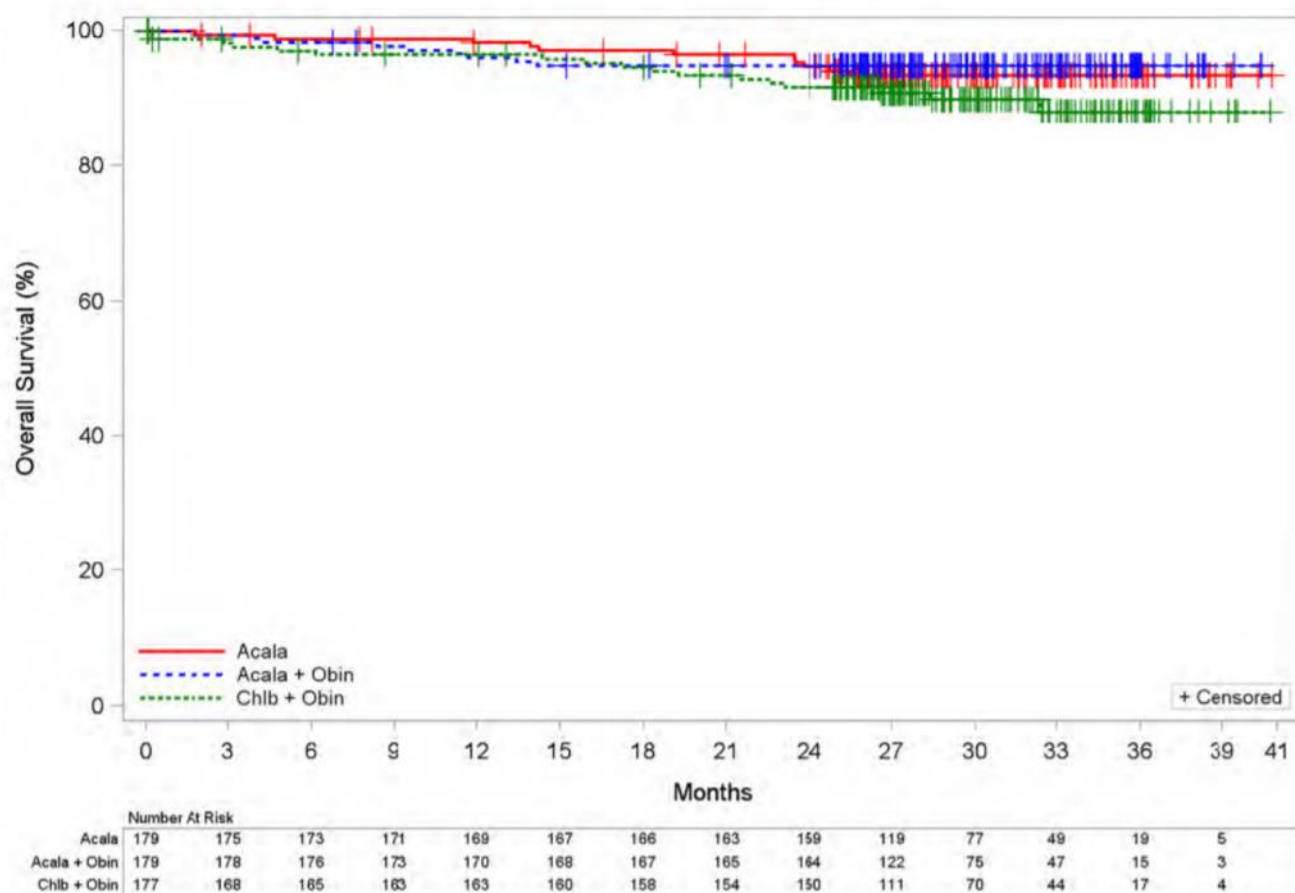
Analiza przeżycia

Przy odsetku zgonów wynoszącym 9,6% w ramieniu kontrolnym, 5% w ramieniu AKA+OBI i 6,1% w ramieniu AKA (dane są niedojrzałe) - mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion. HR był równy 0,47 (95% CI: 0,21; 1,06; p=0,0577) dla porównania AKA+OBI vs OBI+CLB oraz HR=0,60 (95% CI: 0,28; 1,27; p=0,1556) dla porównania AKA vs OBI+CLB. (**Tabela 17**). Ponadto liczne przejścia z grupy kontrolnej do grupy monoterapii AKA sprawia, że względne dane OS są niemożliwe do jednoznacznej interpretacji. Po potwierdzonej przez niezależną komisję progresji choroby, 45 (25%) pacjentów przydzielonych losowo do ramienia przyjmującego OBI+CLB przeszło do grupy otrzymującej monoterapię AKA.

Tabela 17. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie OS (ELEVATE-TN)

Punkt końcowy	AKA+OBI (N=179)	AKA (N=179)	OBI+CLB (N=177)
Przeżycie całkowite ^a			
Zgony (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) †	0,47 (0,21; 1,06)	0,60 (0,28; 1,27)	-
Parametr względny RR (95% CI) [^]	0,52 (0,24; 1,14)	0,64 (0,31; 1,33)	-

^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach; †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; [^] obliczenia własne Agencji



Rysunek 2. Krzywe Kaplana - Meiera dla OS - badanie ELEVATE TN

Analiza PFS

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28,5 miesiąca w ramieniu AKA+OBI i 28 miesięcy w ramieniu OBI+CLB, nie osiągnięto mediany PFS dla AKA+OBI. Dla terapii OBI+CLB mediana PFS wyniosła 22,6 miesiąca (95% CI: 20,2; 27,6) (Tabela 20).

Na podstawie analizy w podgrupach, u pacjentów przyjmujących AKA+OBI zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS (ocenionego przez niezależną komisję) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi OBI+CLB, z 90-procentowym zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,1; 95% CI: 0,06; 0,17, $p<0,0001$; NNT=3¹). Zgodnie z wykresem funkcji przeżycia Kaplana-Meiera, odsetek pacjentów bez zdarzenia PFS po 12 miesiącach wynosił 95,9% (95% CI: 91,7; 98) dla AKA+OBI i 84,6% (95% CI: 78–89,3) dla OBI+CLB. Po 36 miesiącach odsetki te wynosiły odpowiednio 89,6% (95% CI: 82; 94,1) dla AKA+OBI i 31,3% (95% CI: 21,8; 41,3) dla OBI+CLB.

Dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego – PFS w ocenie niezależnej komisji dla OBI+CLB vs AKA, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 28,4 miesiąca w ramieniu AKA i 28 miesięcy w ramieniu OBI+CLB, mediana PFS dla monoterapii AKA nie została osiągnięta, natomiast dla OBI+CLB wyniosła 22,6 miesiąca (95% CI: 20,2; 27,6).

Na podstawie analizy stratyfikowanej, leczenie AKA w monoterapii wiązało się ze statystycznie istotną poprawą PFS ocenianego przez IRC w porównaniu z OBI+CLB, z 80-procentową redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu (HR=0,2; 95% CI: 0,13; 0,3, $p<0,0001$; NNT=3¹). Zgodnie z wykresem funkcji Kaplana-Meiera, odsetek pacjentów bez zdarzenia PFS po 12 miesiącach wyniósł 92,9% (95% CI: 87,8; 95,9) dla monoterapii AKA i 84,6% (95% CI: 78; 89,3) dla leczenia OBI+CLB. Po 36 miesiącach odsetki te wynosiły odpowiednio 63,9% (95% CI: 29,4; 84,9) dla AKA i 31,3% (95% CI: 21,8; 41,3) dla OBI+CLB.

Tabela 18. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie PFS według oceny IRC (ELEVATE-TN)

¹ obliczenia własne Agencji

Punkt końcowy	AKA+OBI (N=179)	AKA (N=179)	OBI+CLB (N=177)
Czas przeżycia bez progresji choroby*			
Liczba zdarzeń (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PD, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
Zgony (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)
HR† (95% CI)	0,10 (0,06; 0,17)	0,20 (0,13; 0,30)	-
Wartość p	< 0,0001	< 0,0001	-
Szacunkowy po 24 miesiącach, % (95% CI)	92,7 (87,4; 95,8)	87,3 (80,9; 91,7)	46,7 (38,5; 54,6)
Parametr względny RR (95% CI)^	0,15 (0,08; 0,25)	0,27 (0,19; 0,41)	-
NNT (95% CI)^	3 (1,89; 2,74)	3 (2,13; 3,44)	-

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

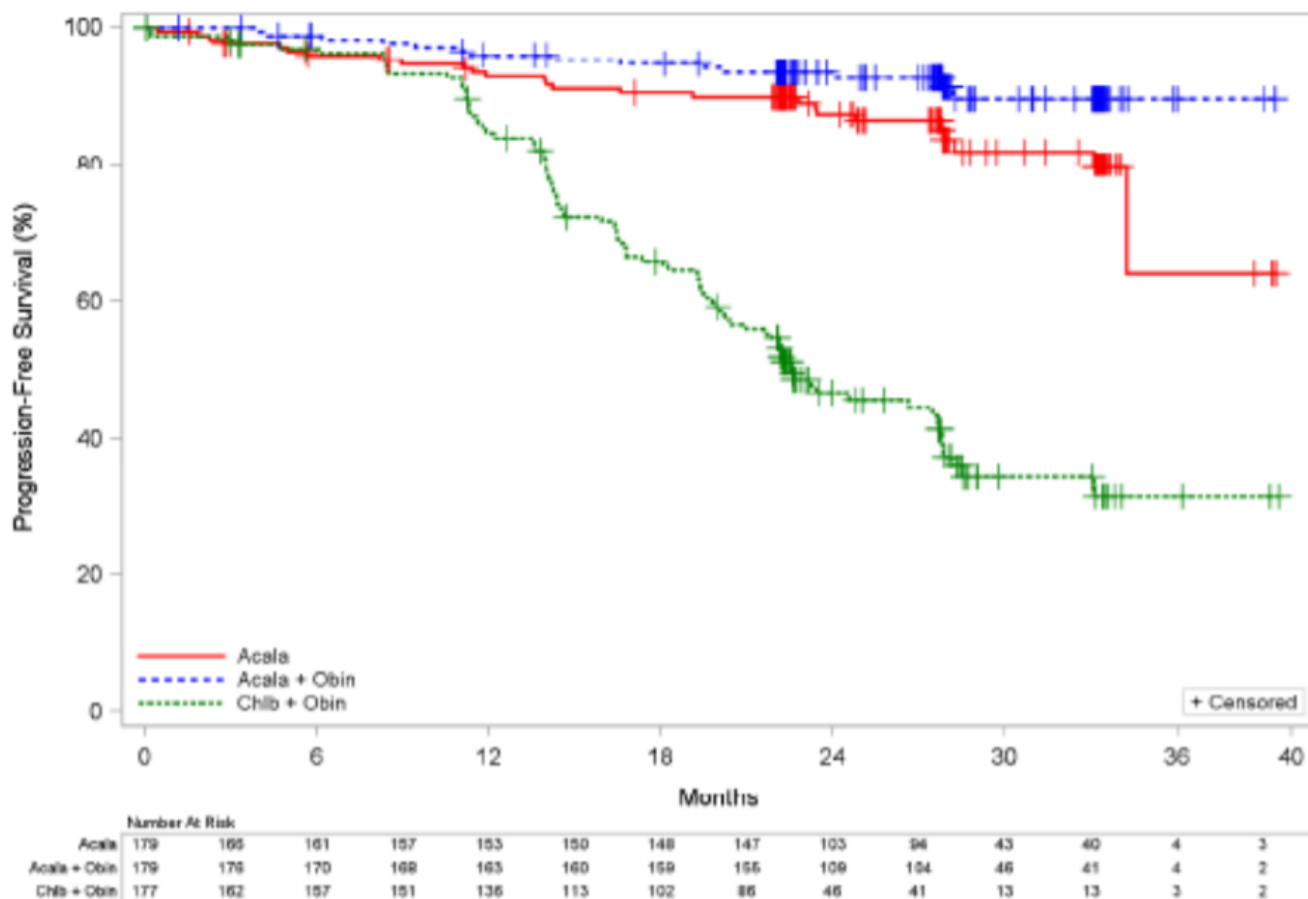
CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRI=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR= odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa;

*Według oceny IRC; †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach; ^ obliczenia własne Agencji

Tabela 19. Analiza PFS według podgrup (badanie ELEVATE-TN)

		AKA			AKA+OBI		
		N	Współczynnik ryzyka RR	95% CI	N	Współczynnik ryzyka RR	95% CI
Wszyscy uczestnicy badania		179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P	Tak	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
	Nie	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutacja TP53	Tak	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
	Nie	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P i (lub) mutacja TP53	Tak	23	0,10	(0,03; 0,34)	25	(0,03; 0,34)	(0,09; 0,48)
	Nie	156	0,10	(0,05; 0,18)	154	(0,05; 0,18)	(0,21; 0,61)
Mutacja w IGHV	Zmutowany	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
	Niezmutowany	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q	Tak	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
	Nie	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Złożony kariotyp	Tak	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
	Nie	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]



IRC=Independent Review Committee; ITT=intent-to-treat.

Rysunek 3. Krzywe Kaplana - Meiera dla PFS (populacja ITT) – badanie ELEVATE TN

Analiza zastępczych punktów końcowych

ORR (w ocenie IRC) dla AKA+OBI, AKA w monoterapii i ramienia kontrolnego wyniósł odpowiednio 93,9% (95% CI: 89,3; 96,5), 85,5% (95% CI: 79,6; 89,9) i 78,5% (95% CI: 71,9; 83,9). (RR dla AKA+OBI vs OBI+CLB: 1,20 (95%CI: 1,10; 1,30), NNT=7; RR dla AKA vs OBI+CLB: 1,09 (95%CI: 0,98; 1,20). Odsetek pacjentów, u których osiągnięto CR, był mniejszy niż 1% w ramieniu z monoterapią AKA i nie wyższy niż 13% w ramieniu leczenia skojarzonego AKA+OBI.

Czas do następnego leczenia (TTNT) był wydłużony w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno dla ramienia AKA+OBI (HR=0,14; 95% CI: 0,08; 0,26), jak i AKA (HR=0,24; 95% CI: 0,15; 0,40). W żadnej grupie leczenia nie osiągnięto mediany TTNT. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali następnej terapii w punkcie czasowym 24 mies. wynosił: AKA+OBI: 93,2% (95% CI: 88,4; 96,1), AKA: 90,2% (95% CI: 84,7; 93,8), OBI+CLB: 67,0 (95% CI: 59,2; 73,6)).

Tabela 20. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie zastępczych punktów końcowych według oceny IRC (ELEVATE-TN)

Punkt końcowy	AKA+OBI (N=179)	AKA (N=179)	OBI+CLB (N=177)
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (CR + CRi + nPR + PR)			
ORR, n (%) (95% CI)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Wartość p	< 0,0001	0,0763	-
CR, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
CRi, n (%)	1 (0,6)	0	0
nPR, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
PR, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)
Parametr względny RR (95% CI)^	1,20 (1,10; 1,30)	1,09 (0,98; 1,20)	-
NNT(95% CI) ^	7 (4,48; 11,98)	-	-
Czas do następnego leczenia (TTNT)			

Punkt końcowy	AKA+OBI (N=179)	AKA (N=179)	OBI+CLB (N=177)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	NR	-
HR† (95% CI)	0,14 (0,08; 0,26)	0,24 (0,15; 0,40)	-

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR= odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa;

*Według oceny IRC; †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach; [^] obliczenia własne Agencji

PODSUMOWANIE:

- Skuteczność w zakresie:
 - Wpływu na przeżycie (na podstawie oceny IRC):
 - nie osiągnięto mediany OS w żadnym z ramion; 45 (25%) pacjentów przydzielonych losowo do ramienia przyjmującego OBI+CLB przeszło do grupy otrzymującej monoterapię AKA - oszacowanie OS obarczone wysokim ryzykiem błędu,
 - Jakości życia – brak oceny;
 - Wyleczenia – brak oceny;
 - PFS (na podstawie oceny IRC):
 - AKA+OBI vs OBI+CLB:
 - u pacjentów przyjmujących AKA+OBI nie osiągnięto mediany PFS, dla terapii OBI+CLB mediana PFS wyniosła 22,6 miesiąca (95% CI: 20,2; 27,6),
 - istotne statystycznie różnice dla porównania AKA+OBI względem OBI+CLB (**HR=0,1; 95% CI: 0,06; 0,17; p<0,0001**),
 - AKA vs OBI+CLB:
 - mediana PFS dla monoterapii AKA nie została osiągnięta, natomiast dla OBI+CLB wyniosła 22,6 miesiąca (95% CI: 20,2; 27,6),
 - istotne statystycznie różnice dla porównania AKA w monoterapii względem OBI+CLB (**HR=0,2; 95% CI: 0,13; 0,3; p<0,0001**);
 - Pozostałe (na podstawie oceny IRC):
 - ORR (w ocenie IRC) dla AKA+OBI, AKA w monoterapii i ramienia kontrolnego wyniósł odpowiednio 93,9% (95% CI: 89,3; 96,5), 85,5% (95% CI: 79,6; 89,9) i 78,5% (95% CI: 71,9; 83,9),
 - TTNT był wydłużony w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno dla ramienia AKA+OBI (HR=0,14; 95% CI: 0,08; 0,26), jak i monoterapii AKA (HR=0,24; 95% CI: 0,15; 0,40). W żadnej grupie leczenia nie osiągnięto mediany czasu do następnego leczenia.

Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥2 linia leczenia) – badanie ASCEND

Badanie ASCEND stanowi wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją 3 fazy. Do badania włączono pacjentów z oporną lub nawrotową CLL. Chorzy zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy przyjmującej AKA w monoterapii (N=155) lub terapię wybraną przez lekarza – bendamustynę + rytuksymab lub idelalizib + rytuksymab (N=155).

Podsumowanie charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu ASCEND:

- Mediana wieku: AKA: 68 lat (IQR: 32-89); IR/BR: 67 lat (IQR: 34-90)
- Płeć męska: AKA: 70%; IR/BR: 65%
- Wynik w skali ECOG:
 - 0 – AKA: 37%; IR/BR: 35%

- 1 - AKA: 50%; IR/BR: 51%
- 2 - AKA: 12%; IR/BR: 14%

Analizę skuteczności dla wszystkich punktów końcowych z wyjątkiem OS przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT).

W trakcie trwania badania (*lost to follow-up*) doszło do utraty z badania 1 pacjenta w ramieniu kontrolnym.

Analiza przeżycia

Przy medianie obserwacji wynoszącej około 16 miesięcy, odsetki zdarzeń dla OS wynosiły 11,6% w grupie kontrolnej i 9,7% w grupie eksperymentalnej. HR wyniósł 0,84 (95%CI: 0,42, 1,66).

W przypadku OS, przy medianie obserwacji wynoszącej około 22,1 mies, odnotowano niskie odsetki zgonów - 12% w grupie kontrolnej i 10% w grupie eksperymentalnej (HR=0,78 (95%CI: 0,44; 1,40). Należy zauważyć, że po potwierdzonej progresji choroby 35 (23%) spośród 155 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej wybrany przez badacza IR lub BR przeszło do grupy leczonej AKA. Biorąc pod uwagę liczne przejście pacjentów z ramienia kontrolnego do ramienia przyjmującego AKA, dane w zakresie OS mogą być niejednoznaczne.

Tabela 21. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie OS według oceny IRC (ASCEND)

	AKA (N=155)	Wybór badacza: IR lub BR (N=155)
Całkowite przeżycie^a		
Zgony (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI) †	0,84 (0,42; 1,66)	
Parametr względny RR (95% CI)[^]	0,83 (0,44; 1,59)	

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

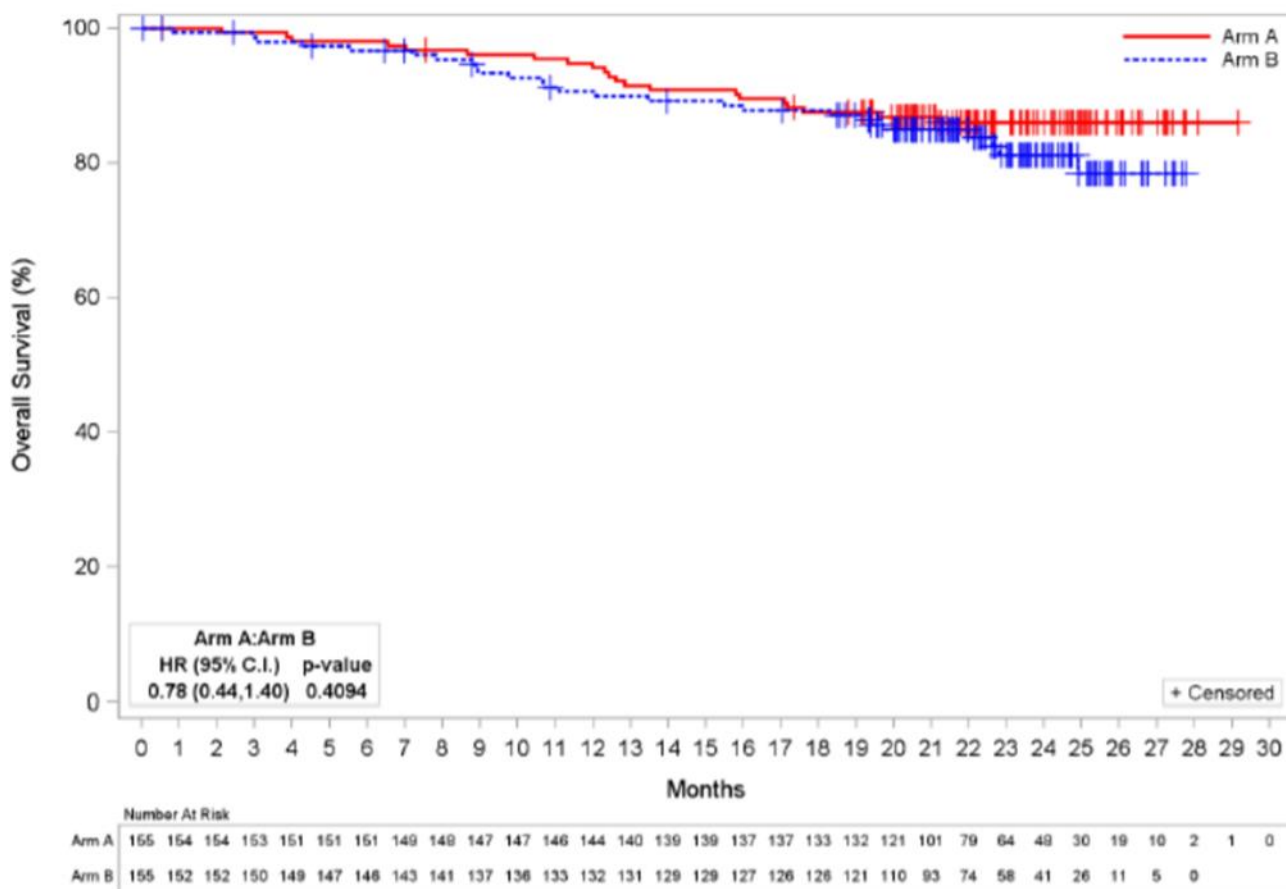
CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby
*Według oceny IRC a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P<0,6089 dla OS; **Wartości CRi i nPR wyniosły 0. †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^ obliczenia własne Agencji

Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie OS według oceny INV z dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 1.08.2019)

	AKA (N=155)	Wybór badacza: IR lub BR (N=155)
Całkowite przeżycie^a		
Zgony (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI) †	0,78 (0,44; 1,40)	
Parametr względny RR (95% CI)[^]	0,81 (0,48; 1,37)	

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby
*Według oceny INV a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P<0,4094 dla OS; **Wartości CRi i nPR wyniosły 2 i 5. †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^ obliczenia własne Agencji



Rysunek 4. Krzywe Kaplana - Meiera dla OS (wg oceny badacza), analiza ITT - badanie ASCEND

Analiza PFS

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 16,1 miesiąca i odsetku zdarzeń wynoszącym 44% w grupie kontrolnej, HR dla PFS ocenianego przez niezależną komisję (IRC) wyniósł **0,31 (95% CI: 0,20; 0,49; p <0,0001) (NNT=4²)**, wskazując na **69%, statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie przyjmującej AKA**. (Tabela 23) Mediana PFS w ramieniu pacjentów przyjmujących AKA nie została osiągnięta, dla ramienia kontrolnego wyniosła 16,5 miesiąca.

Tabela 23. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie PFS według oceny IRC (ASCEND)

	AKA (N=155)	Wybór badacza: IR lub BR (N=155)
Czas przeżycia wolny od progresji*		
Liczba zdarzeń (%)	27 (17,4)	68 (43,9)
PD, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Zgony (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	16,5 (14,0; 17,1)
HR† (95% CI), p	0,31 (0,20; 0,49), < 0,0001	
Estymacja po 15 miesiącach, % (95% CI)	82,6 (75,0; 88,1)	54,9 (45,4; 63,5)
Parametr względny RR (95% CI)^	0,39 (0,27; 0,58)	
NNT (95% CI)^	4 (2,76; 6,01)	

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRI=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby

² obliczenia własne Agencji

*Według oceny IRC a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. $P < 0,6089$ dla OS; **Wartości CRI i nPR wyniosły 0. †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^ obliczenia własne Agencji

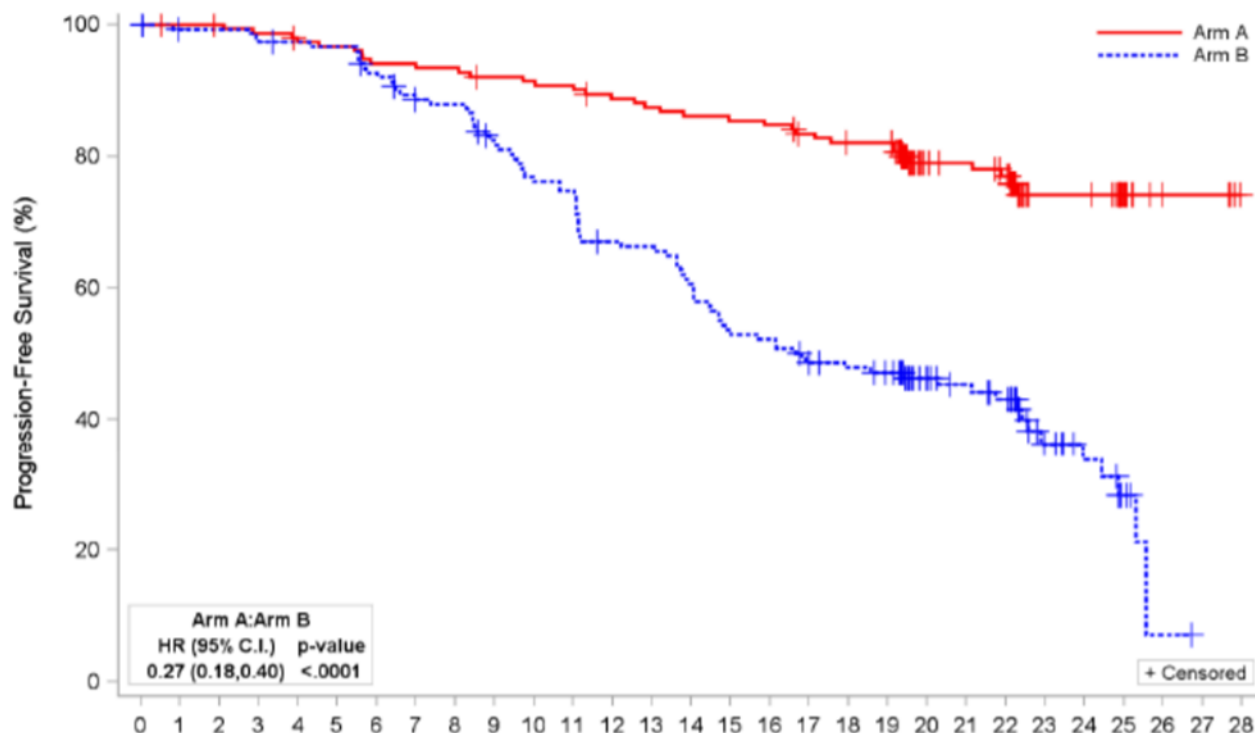
W przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 1.08.2019), mediana czasu obserwacji dla AKA wynosiła 22,1 miesiąca i 21,9 miesiąca dla IR/BR. Odsetek zdarzeń w postaci progresji lub zgonu wyniósł odpowiednio 22,6% w ramieniu eksperymentalnym i 58,1% w ramieniu kontrolnym. Mediana PFS nie została osiągnięta dla AKA i wyniosła 16,8 miesiąca w ramieniu IR/BR. HR dla PFS ocenianego przez badacza w porównaniu z grupą IR/BR wyniósł 0,27 (95% CI: 0,18; 0,40) (NNT=3³), co oznacza 73% zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie AKA.

Tabela 24. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie PFS według oceny INV z dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 1.08.2019)

	AKA (N=155)	Wybór badacza: IR lub BR (N=155)
Czas przeżycia wolny od progresji*		
Liczba zdarzeń (%)	35 (22,6)	90 (58,1)
PD, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Zgony (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Mediana (95% CI), miesiące	NR	16,8 (14,1; 22,4)
HR† (95% CI)	0,27 (0,18; 0,40)	
Estymacja dla 21 miesięcy, % (95% CI)	79,1 (71,5; 84,8)	45,3 (36,9; 53,4)
Parametr względny RR (95% CI) ^	0,39 (0,28; 0,54)	
NNT (95% CI) ^	3 (2,19; 3,95)	

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRI=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby
*Według oceny INV a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. $P < 0,4094$ dla OS; **Wartości CRI i nPR wyniosły 2 i 5. †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^ obliczenia własne Agencji



Rysunek 5. Krzywe Kaplana - Meiera dla PFS (wg oceny badacza), analiza ITT - badanie ASCEND

Analiza w podgrupach wskazuje na korzyść płynącą ze stosowania AKA w porównaniu z IR/BR również w podgrupach pacjentów ze względu na status mutacji lub delekcji. (Tabela 25)

³ obliczenia własne Agencji

Tabela 25. Analiza PFS według podgrup

		AKA w monoterapii		
		N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy uczestnicy badania		155	0,27	(0,18; 0,40)
Del 17P	Tak	28	0,18	(0,07; 0,43)
	Nie	127	0,30	(0,19; 0,47)
Mutacja TP53	Tak	39	0,17	(0,08; 0,37)
	Nie	113	0,33	(0,21; 0,52)
Del 17P lub mutacja TP53	Tak	45	0,16	(0,08; 0,34)
	Nie	108	0,34	(0,22; 0,55)
Mutacja w IGHV	Zmutowany	33	0,30	(0,12; 0,76)
	Niezmutowany	118	0,28	(0,18; 0,43)
Del 11q	Tak	39	0,35	(0,16; 0,75)
	Nie	116	0,26	(0,16; 0,41)
Złożony kariotyp	Tak	50	0,28	(0,15; 0,53)
	Nie	97	0,25	(0,15; 0,44)

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

Analiza zastępczych punktów końcowych

W przypadku ORR (w tym ORR z częściową odpowiedzią z limfocytozą), nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między ramionami badania w ocenie IRC (RR=1,08 (95%CI: 0,95; 1,21).

Dla TTNT, odsetek zdarzeń wynosił odpowiednio 34% w ramieniu kontrolnym (z uwzględnieniem pacjentów, którzy przeszli z ramienia kontrolnego do badanego (23%)) oraz 14% w ramieniu eksperymentalnym. Mediana TTNT nie została osiągnięta dla żadnego z ramion badania. HR wyniósł 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58). Mediana czasu od pierwszej dawki do kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiła 10 miesięcy w grupie eksperymentalnej.

W analizie z dłuższego okresu obserwacji, w przypadku ORR, w tym ORR z częściową odpowiedzią z limfocytozą, nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między ramionami badania w ocenie badacza. (RR=0,95 (95%CI: 0,85; 1,06).

Nie osiągnięto mediany TTNT dla ramienia AKA, dla grupy IR/BR mediana wyniosła 22,6 miesiąca (HR=0,30; 95%CI: 0,20; 0,46; p<0,0001).

W zakresie czasu trwania odpowiedzi, w ramieniu pacjentów przyjmujących AKA, mediana DoR nie została osiągnięta, z kolei dla ramienia kontrolnego wynosi 18 miesięcy (95% CI: 11,9; 19,8).

Tabela 26. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie zastępczych punktów końcowych według oceny IRC (ASCEND)

	AKA (N=155)	Wybór badacza: IR lub BR (N=155)
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (CR + CRi + nPR +PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)
Wartość p	0,2248	-
CR, n (%)	0	2 (1,3)
PR, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Parametr względny RR (95% CI)^	1,08 (0,95; 1,21)	
Czas trwania odpowiedzi (DoR)		
Mediana (95% CI), miesiące	NR	13,6 (11,9; NR)
Czas do następnego leczenia (TTNT)		
Mediana (95% CI), miesiące	NR	NR
HR† (95% CI)	0,35 (0,21; 0,58)	

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby
*Według oceny IRC a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P<0,6089 dla OS; **Wartości CRi i nPR wyniosły 0. †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^ obliczenia własne Agencji

Tabela 27. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie zastępczych punktów końcowych według oceny INV z dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 1.08.2019)

	AKA (N=155)	Wybór badacza: IR lub BR (N=155)
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych* (CR + CRi + nPR + PR)**		
ORR, n (%) (95% CI)	124 (80) (73; 85,5)	130 (83,9) (77,3; 88,8)
Wartość p	0,3516	-
CR, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
PR, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Parametr względny RR (95% CI)^	0,95 (0,85; 1,06)	
Czas trwania odpowiedzi (DoR)		
Mediana (95% CI), miesiące	NR	18 (11,9; 19,8)
Czas do następnego leczenia (TTNT)		
Mediana (95% CI), miesiące	NR	22,6 (17,5; 25,3)
HR† (95% CI), wartość p	0.30 (0.20; 0.46). p<0.0001	

Źródło: ChPL Calquence (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 8.01.2021]

CI=przedział ufności; HR=współczynnik ryzyka; NR=nie osiągnięto; CR=odpowiedź całkowita; CRi=odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; nPR=odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR=odpowiedź częściowa; PD=progresja choroby
*Według oceny INV a Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. P<0,4094 dla OS; **Wartości CRi i nPR wyniosły 2 i 5. †Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stratyfikacją; ^ obliczenia własne Agencji

PODSUMOWANIE:

- Skuteczność (AKA vs IR/BR) w zakresie:
 - Wpływu na przeżycie:
 - ☐ nie osiągnięto mediany OS w żadnym z ramion,
 - ☐ 35 (23%) pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej wybrany przez badacza IR lub BR przeszło do grupy leczonej AKA - oszacowanie OS obarczone wysokim ryzykiem błędu,
 - Jakości życia – brak oceny;
 - Wyleczenia – brak oceny;
 - PFS:
 - ☐ Okres obserwacji – mediana 16,1 mies. (ocena przez niezależną komisję – IRC):
 - mediana PFS w ramieniu pacjentów przyjmujących AKA nie została osiągnięta, dla ramienia kontrolnego wyniosła 16,5 miesiąca,
 - **HR = 0,31 (95% CI: 0,20; 0,49; p <0,0001);**
 - ☐ Okres obserwacji – mediana 22,1 mies. (ocena badacza):
 - mediana PFS nie została osiągnięta dla AKA i wyniosła 16,8 miesiąca w ramieniu IR/BR,
 - **HR = 0,27 (95% CI: 0,18; 0,40; p<0,0001).**
 - Pozostałe:
 - ☐ nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w zakresie ORR między ramionami badania w ocenie badacza (81,3% vs 75,5%, p=0,22), wyniki były nieistotne także w przypadku dłuższego okresu obserwacji (80% vs 83,9%, p=0,35),
 - ☐ w przypadku ramienia przyjmującego AKA, mediana DoR nie została osiągnięta, z kolei dla ramienia kontrolnego wynosi 18 miesięcy (95% CI: 11,9; 19,8),
 - ☐ mediana TTNT nie została osiągnięta dla żadnego z ramion badania; HR wyniósł 0,35 (95% CI: 0,21; 0,58); w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji, nie osiągnięto mediany TTNT dla ramienia AKA, dla grupy IR/BR wyniosła 22,6 miesiąca (HR=0,30, 95% CI: 0,20; 0,46; p<0,0001).

Tabela 28. Wyniki badania rejestracyjnego stanowiącego podstawę dopuszczenia do obrotu dla akalabrytunibu

Badanie	Populacja	Wielkość populacji w ramieniu interwencji	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	p
Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)									
ELEVATE TN (NCT02475681)	Populacja ogólna	179	OS (AKA+OBI vs OBI+CLB)	-	HR	0,47	0,21	1,06	0,0577
					RR^	0,52	0,24	0,27	-
		179	OS (AKA vs OBI+CLB)	-	HR	0,60	0,28	1,27	0,1556
					RR^	0,64	0,31	1,33	-
		179	PFS (AKA+OBI vs OBI+CLB)	-	HR	0,10	0,06	0,17	< 0,0001
					RR^	0,15	0,08	0,25	-
					NNT^	3	1,89	2,74	-
		179	PFS (AKA vs OBI+CLB)	-	HR	0,20	0,13	0,30	< 0,0001
					RR^	0,27	0,19	0,41	-
					NNT^	3	2,13	3,44	-
		179	ORR (AKA+OBI vs OBI+CLB)	-	RR^	1,20	1,10	1,30	< 0,0001
					NNT^	7	4,48	11,98	-
179	ORR (AKA vs OBI+CLB)	-	RR^	1,09	0,98	1,20	0,0898		
179	TTNT (AKA+OBI vs OBI+CLB)	-	HR	0,14	0,08	0,26	-		
179	TTNT (AKA vs OBI+CLB)	-	HR	0,24	0,15	0,40	-		
Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥2 linia leczenia)									
ASCEND (NCT02970318)	Populacja ogólna	155	OS	-	HR*	0,84	0,42	1,66	0,61
				-	RR*^	0,83	0,44	1,59	-
				-	HR**	0,78	0,44	1,40	0,41
				-	RR**^	0,81	0,48	1,37	-
		155	PFS	-	HR*	0,31	0,20	0,49	<0,0001
				-	RR*^	0,39	0,27	0,58	-
				-	NNT*^	4	2,76	6,01	-
				-	HR**	0,27	0,18	0,40	-
				-	RR**^	0,39	0,28	0,54	<0,0001
				-	NNT**^	3	2,19	3,95	-
		155	ORR	-	RR*^	1,08	0,95	1,21	0,2155

				-	RR**^	0,95	0,85	1,06	0,3764
		155	TTNT	-	HR*	0,35	0,21	0,58	-
				-	HR**	0,30	0,20	0,46	-

^ obliczenia własne Agencji; * ocena według IRC (data odcięcia 15.01.2019); ** ocena wg badacza (data odcięcia 1.08.2019)

Szczegółowa ekstrakcja badań w Aneksie. (Tabela 46, Tabela 47)

7.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Ocena bezpieczeństwa AKA jest oparta na dwóch głównych badaniach – ELEVATE TN przeprowadzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL (w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi) oraz ASCEND u pacjentów z opornym lub nawrotowym CLL (pacjenci musieli otrzymać wcześniej co najmniej 1 systemową terapię CLL).

Przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa w postaci analizy zbiorczej danych dotyczących bezpieczeństwa z 10 otwartych badań fazy 1 do 3, u pacjentów z nowotworami hematologicznymi leczonymi AKA, w tym z 2 kluczowych badań. [1]

7.1.1. Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia) – badanie ELEVATE TN

W badaniu co najmniej 1 TEAE ≥ 3 stopnia wystąpiło: u 70,2% pacjentów w grupie AKA+OBI, 49,7% pacjentów w grupie AKA oraz 69,8% pacjentów stosujących OBI+CLB (AKA vs OBI+CLB oraz AKA vs AKA+OBI – znamienne statystycznie różnica na korzyść AKA).

W ramieniu AKA+OBI najczęstszymi ($>20\%$) zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*) były bóle głowy (39,9%), biegunka (38,8%), neutropenia (31,5%), zmęczenie (28,1%), zasinienia (23,6%), bóle stawów (21,9%), kaszel (21,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (21,3%) i nudności (20,2%). Wszystkie z tych częstych zdarzeń niepożądanych występowały w stopniu 1 lub 2, z wyjątkiem neutropenii. [1]

W ramieniu pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, najczęściej występującymi TEAE były bóle głowy (36,9%), biegunka (34,6%) i nudności (22,3%). Prawie wszystkie z częstych TEAE miały stopień 1 lub 2, z wyjątkiem 2 pacjentów (1,1%) z bólem głowy w stopniu 3 i 1 pacjentem (0,6%) z biegunką w stopniu 3 ciężkości. Żaden z częstych TEAE nie był stopnia 4.

W grupie OBI+CLB najczęstszymi TEAE były neutropenia (45,0%), reakcja związana z infuzją (39,6%), nudności (31,4%), biegunka (21,3%) i gorączka (20,7%). Większość z częstych TEAE występowało w stopniu 1 lub 2, z wyjątkiem neutropenii (stopień ≥ 3 , 41%).

Pośród 33 (6,3%) zgonów w badaniu ELEVATE TN zareportowanych do daty odcięcia, 4 zgony odnotowano w ramieniu AKA+OBI, 6 w ramieniu AKA i 10 w ramieniu OBI+CLB (brak znamienych statystycznie różnic). Żadne TEAE 5. stopnia / zgon wg PT nie wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta, z wyjątkiem przypadków sepsy stopnia 5 (2, 1,1%) w ramieniu AKA+OBI, jednakże nie zakwalifikowano tego jako zdarzenie związane z leczeniem.

Zdarzenia niepożądane stopnia 5 lub zgon, które wystąpiły po okresie wynikającym z leczenia (>30 dni po ostatniej dawce wybranego leczenia) pojawiły się z najwyższą częstotliwością w ramieniu OBI+CLB i wyższą w ramieniu AKA niż w AKA+OBI. Wśród pacjentów, którzy przeszli z ramienia kontrolnego do ramienia AKA, odnotowano 2 zgony, jeden z powodu zespołu Richtera (>30 dni od ostatniej dawki AKA), natomiast drugi był spowodowany TEAE w postaci ostrego zawału mięśnia sercowego (w ciągu 30 dni od ostatniej dawki AKA).

Odsetek pacjentów z ≥ 1 SAE dowolnego stopnia był najwyższy w grupie leczenia skojarzonego AKA+OBI, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń SOC i zakażeń pasożytniczych. SAE ≥ 3 stopnia występowały w podobnym odsetku w obydwu ramionach przyjmujących AKA (32% i 29%), w porównaniu z 19% w grupie OBI+CLB (znamienne statystycznie różnica na korzyść OBI+CLB nad AKA+OBI oraz AKA). Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia była najczęściej raportowana w ramieniu OBI+CLB (4,1%), podobnie jak zespół rozpadu guza (4,7%). W przypadku obydwu ramion zawierających AKA zespół rozpad guza pojawił się u $\leq 1\%$ pacjentów.

Przerwanie leczenia

W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwy w dawkowaniu z powodu AE wystąpiły u 15,6% pacjentów. Zdarzenia powiązane z przerwami związanymi z infuzjami wystąpiły w znacznie mniejszym stopniu w przypadku połączenia AKA+OBI w porównaniu z OBI+CLB (21,3% vs 49,1%).

TEAE prowadzące do przerwania leczenia AKA były porównywalne w obu grupach zawierających AKA (AKA+OBI: 10,7%, AKA: 9,5%). W przypadku chlorambucylu, zaprzestano leczenia u 14,2% pacjentów z powodu

TEAE. Przerwanie leczenia OBI z powodu TEAE w przypadku obydwu ramion zawierających OBI odnotowano u 6% pacjentów, a najczęstszymi przyczynami były reakcje związane z wlewem i neutropenia. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów, którzy przeszli do ramienia AKA wyniósł 6,7%. Tabela 29. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszane u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczonej

	AKA+OBI, n (%) (N=178)	AKA, n (%) (N=179)	OBI+CLB, n (%) (N=169)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia ≥ 3	125 (70,2)	89 (49,7)	118 (69,8)
Neutropenia	53 (29,8)	17 (9,5)	70 (41,4)
Trombocytopenia	15 (8,4)	5 (2,8)	20 (11,8)
Anemia	10 (5,6)	12 (6,7)	12 (7,1)
Gorączka neutropeniczna	3 (1,7)	2 (1,1)	9 (5,3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (2,2)	0	1 (0,6)
Zapalenie płuc	10 (5,6)	4 (2,2)	3 (1,8)
Reakcja związana z infuzją	4 (2,2)	0	9 (5,3)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	5 (2,8)	1 (0,6)	3 (1,8)
Spadek liczby neutrofili	2 (1,1)	0	5 (3,0)
Zespół rozpadu guza	2 (1,1)	0	
Omdlenie	4 (2,2)	2 (1,1)	13 (7,7)
Nadciśnienie	5 (2,8)	4 (2,2)	5 (3,0)

Źródło: Assessment report Calquence, EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf#page=70&zoom=100,80,94 [dostęp z dnia 11.01.2021]

7.1.2. Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia) – badanie ASCEND

W badaniu co najmniej 1 TEAE ≥ 3 stopnia wystąpiło: u 49,5% pacjentów w grupie AKA, 89,8% pacjentów w grupie IR oraz 48,6% pacjentów stosujących BR (znamienna statystycznie korzyść AKA nad IR).

Najczęstszymi TEAE wśród osób leczonych AKA ($\geq 10\%$ osób) były: bóle głowy (22,1%), neutropenia (19,5%), biegunka (18,2%), niedokrwistość i kaszel (po 14,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,3%), gorączka (12,3%), trombocytopenia (11,0%) oraz zapalenie płuc i zakażenie dróg oddechowych (po 10,4%). Większość z tych TEAE wystąpiła w stopniu 1 lub 2. U jednego pacjenta z grupy AKA wystąpiła gorączka neutropeniczna stopnia ≥ 3 . (Tabela 30)

W grupie IR najczęściej występującymi TEAE ($\geq 10\%$ badanych) były: biegunka (46,6%), neutropenia (44,9%), gorączka (17,8%), kaszel (15,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (14,4%), trombocytopenia i wysypka (po 13,6%), nudności (12,7%) i zapalenie płuc oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (po 11,9%). Większość z tych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w stopniu 1 lub 2. W grupie BR najczęściej występującymi TEAE ($\geq 10\%$ badanych) były: neutropenia (34,3%), zmęczenie i reakcja związana z infuzją (po 22,9%), nudności (20,0%), gorączka (17,1%), zaparcia, biegunka i trombocytopenia (po 14,3%) oraz niedokrwistość i zakażenie górnych dróg oddechowych (po 11,4%). Większość z tych zdarzeń niepożądanych miała stopień 1 lub 2.

Do daty odcięcia, w badaniu ASCEND zmarło ogółem 15 (9,7%) pacjentów, którzy otrzymywali AKA w monoterapii i 18 (11,8%) pacjentów, którzy otrzymali IR lub BR, w tym 3 pacjentów z grupy IR, którzy zmarli po przejściu do ramienia AKA. Najczęstszą pierwotną przyczyną zgonów we wszystkich leczonych grupach były zdarzenia niepożądane, jednak jako główna przyczyna zgonów występowały rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących AKA.

Progresja choroby jako główna przyczyna zgonu była częstsza w grupie AKA (5, 3,2%), z czego 4 zgony (2,6%) wystąpiły w okresie powyżej 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku, w przeciwieństwie do grupy IR /

BR, w której w badanym okresie nie wystąpiły zgony z powodu PD. Zgony spowodowane zespołem Richtera wystąpiły w czasie >30 dni po podaniu ostatniej dawki leku u w ramieniu IR / BR u odpowiednio 3 i 1 pacjenta.

SAE wystąpiły u 28,6%, 55,9% i 25,7% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio AKA, IR i BR (znamienna statystycznie korzyść AKA nad IR). Większość SAE wystąpiła w stopniu ≥ 3 . Wśród osób leczonych AKA, najczęstszym SAE było zapalenie płuc (8 pacjentów, 5,2%) z kolei wśród osób leczonych IR biegunka (16 pacjentów, 13,6%), zapalenie płuc (10, 8,5%), gorączka (8, 6,8%), niedokrwistość (4, 3,4%) oraz zapalenie okrężnicy i pneumokokowe zapalenie płuc (po 3 pacjentów, 2,5%). Wśród pacjentów leczonych BR, żadne z SAE nie wystąpiło u ≥ 1 pacjenta.

Przerwanie leczenia

W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwy w dawkowaniu z powodu AE wystąpiły u 18,8% pacjentów. Odsetek pacjentów w ramieniu AKA, u których przerwano leczenie, wyniósł 10,4%. Wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów, którzy przeszli do ramienia AKA wyniósł 8,6%. W ramieniu IR/BR przerwano leczenie u 44,4% pacjentów ogółem, z czego 52,5% w ramieniu IR i 17,1% w ramieniu BR.

Tabela 30. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wg CTCAE zaistniałe w trakcie leczenia zgłaszane u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej grupie leczonej

	AKA, n (%) (N=154)	Wybór lekarza, n (%)	
		IR (N=118)	BR (N=35)
Pacjenci z ≥ 1 TEAE stopnia ≥ 3	76 (49,4)	106 (89,8)	17 (48,6)
Neutropenia	24 (15,6)	47 (39,8)	11 (31,4)
Anemia	18 (11,7)	8 (6,8)	3 (8,6)
Zapalenie płuc	8 (5,2)	10 (8,5)	1 (2,9)
Trombocytopenia	6 (3,9)	9 (7,6)	1 (2,9)
Infekcja górnych dróg oddechowych	3 (1,9)	4 (3,4)	1 (2,9)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	2 (1,3)	10 (8,5)	1 (2,9)
Biegunka	2 (1,3)	28 (23,7)	0
Spadek liczby neutrofili	2 (1,3)	9 (7,6)	1 (2,9)
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	2 (1,3)	6 (5,1)	1 (2,9)
Gorączka neutropeniczna	1 (0,6)	3 (2,5)	1 (2,9)
Grypa	1 (0,6)	2 (1,7)	1 (2,9)
Gorączka	1 (0,6)	8 (6,8)	1 (2,9)

Źródło: Assessment report Calquence, EPAR: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf#page=70&zoom=100,80,94 [dostęp z dnia 11.01.2021]

7.1.3. Analiza zbiorcza (ang. pooled analysis)

Spośród 1040 pacjentów leczonych AKA 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%). [24]

Spośród 223 pacjentów leczonych AKA w terapii skojarzonej, najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (74%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44,8%), biegunka (43,9%), ból głowy (43%), leukopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), kaszel (30,5%), uczucie zmęczenia (30,5%), ból stawów (26,9%), nudności (26,9%), zawroty głowy (23,8%) i zaparcia (20,2%). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . były leukopenia (30%), neutropenia (30%), zakażenie (21,5%), małopłytkowość (9%) i niedokrwistość (5,8%). [24]

Wnioski:

- Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia):
 - W odniesieniu do TEAE stopnia ≥ 3 , najbardziej bezpieczną terapią okazała się monoterapia AKA (89 zdarzeń; 49,7%), następnie terapia OBI+CLB (118 zdarzeń; 69,8%) oraz AKA+OBI (125 zdarzeń; 70,2%). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należy: neutropenia (odpowiednio 9,5% - AKA, 29,8% - AKA+OBI, 41,4% - OBI+CLB) i trombocytopenia (odpowiednio 2,8% - AKA, 8,4% - AKA+OBI, 11,8% - OBI+CLB).
 - SAE ≥ 3 stopnia występowały w podobnym odsetku w obydwu ramionach przyjmujących akalabrutynib (32% - AKA+OBI i 29% - AKA), w porównaniu z 19% w grupie OBI+CLB.
 - Spośród 33 (6,3%) zgonów, 4 zgony odnotowano w ramieniu AKA+OBI, 6 w ramieniu AKA i 10 w ramieniu OBI+CLB. Żadne TEAE 5. stopnia / zgon nie wystąpiły u >1 pacjenta, z wyjątkiem sepsy stopnia 5 (2, 1,1%) w ramieniu AKA+OBI, jednak nie zakwalifikowano tego jako zdarzenie związane z leczeniem.
 - W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwy w dawkowaniu z powodu AE wystąpiły u 15,6% pacjentów. TEAE prowadzące do przerywania leczenia AKA były porównywalne w obu grupach (AKA+OBI: 10,7%, AKA: 9,5%). W przypadku chlorambucylu, zaprzestano leczenia u 14,2% pacjentów z powodu TEAE. Przerwanie leczenia OBI z powodu TEAE w przypadku obydwu ramion zawierających OBI odnotowano u 6% pacjentów, a najczęstszymi przyczynami były reakcje związane z wlewem i neutropenia. Wskaźnik przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów, którzy przeszli do ramienia AKA wyniósł 6,7%.
 - Zastosowanie AKA+OBI lub monoterapii AKA u pacjentów wcześniej nieleczonych wiąże się ze zbliżonym profilem bezpieczeństwa do OBI+CLB, przy czym najwięcej zgonów wystąpiło w grupie kontrolnej (10 vs 4 (AKA+OBI) vs 6 (AKA) – brak istotności statystycznej). Należy podkreślić, że AKA w monoterapii może wykazywać mniejszą toksyczność niż AKA+OBI (znamienna statystycznie różnica w zakresie TEAE ≥ 3 stopnia).
- Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia):
 - najwięcej TEAE stopnia ≥ 3 odnotowano w odniesieniu do terapii IR (89,8%), następnie AKA (49,4%), a najmniej BR (48,6%). Najczęściej raportowanymi TEAE była neutropenia (odpowiednio 39,8%, 15,6% i 31,4%).
 - SAE wystąpiły u 28,6%, 55,9% i 25,7% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio AKA, IR i BR. Większość SAE wystąpiła w stopniu ≥ 3 . Wśród osób leczonych AKA, najczęstszym SAE było zapalenie płuc (5,2%) z kolei wśród osób leczonych IR biegunka (13,6%), zapalenie płuc (8,5%), gorączka (6,8%), niedokrwistość (3,4%) oraz zapalenie okrężnicy i pneumokokowe zapalenie płuc (2,5%). Wśród pacjentów leczonych BR, żadne z SAE nie wystąpiło u ≥ 1 pacjenta.
 - Ogółem, zmarło 15 (9,7%) pacjentów, którzy otrzymywali AKA w monoterapii i 18 (11,8%) pacjentów, którzy otrzymali IR lub BR, w tym 3 pacjentów z grupy IR, którzy zmarli po przejściu do ramienia AKA. Zgony spowodowane zespołem Richtera wystąpiły w czasie >30 dni po podaniu ostatniej dawki leku u w ramieniu IR / BR u odpowiednio 3 i 1 pacjenta.
 - W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwy w dawkowaniu z powodu AE wystąpiły u 18,8% pacjentów. Odsetek pacjentów w ramieniu AKA, u których przerywano leczenie, wyniósł 10,4%. Wskaźnik przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów, którzy przeszli do ramienia AKA wyniósł 8,6%. W ramieniu IR/BR przerywano leczenie u 44,4% pacjentów ogółem, z czego 52,5% w ramieniu IR i 17,1% w ramieniu BR.
 - Dane z badania ASCEND wskazują, że AKA ma zbliżony profil bezpieczeństwa do BR oraz mniejszą toksyczność niż IR (na podstawie TEAE ≥ 3 i SAE) u pacjentów wcześniej leczonych co najmniej 1 linią.
- Analiza zbiorcza:

- Spośród 1040 pacjentów leczonych AKA w monoterapii, najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (66,7%), ból głowy (37,8%), biegunka (36,7%), wylewy podskórne (34,1%) i bóle mięśniowo-szkieletowe (33,1%);
- Spośród 223 pacjentów leczonych AKA w terapii skojarzonej, najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszanymi u pacjentów były zakażenia (74%), bóle mięśniowo-szkieletowe (44,8%), biegunka (43,9%), ból głowy (43%), leukopenia (31,8%), neutropenia (31,8%), kaszel (30,5%) i uczucie zmęczenia (30,5%);
- Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 w grupie przyjmującej AKA w monoterapii były zakażenia (17,6%), leukopenia (14,3%), neutropenia (14,2%) i niedokrwistość (7,8%) z kolei w grupie przyjmującej AKA w skojarzeniu - leukopenia (30%), neutropenia (30%), zakażenie (21,5%), małopłytkowość (9%) i niedokrwistość (5,8%).

7.3. Podsumowanie siły interwencji

Pacjenci wcześniej nielečení (1 linia leczenia)

Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA oraz AKA+OBI na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie zostały osiągnięte). 25% pacjentów przeszło z ramienia kontrolnego do ramienia przyjmującego AKA, powyższe może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników zakresie przeżycia całkowitego.

Stosowanie AKA w skojarzeniu z OBI lub w monoterapii wiązało się ze znamienną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z OBI+CLB (AKA+OBI vs OBI+CLB: HR=0,1 (95% CI: 0,06; 0,17; p<0,0001); AKA vs OBI+CLB: HR=0,2 (95% CI: 0,13; 0,3; p<0,0001)).

Zastosowanie terapii AKA lub AKA+OBI wiąże się ze znamienymi statystycznie różnicami w zakresie czasu do następnej terapii w porównaniu do grupy kontrolnej.

Terapia AKA lub AKA+OBI, wiązała się ze zbliżonym profilem bezpieczeństwa w stosunku do ramienia kontrolnego, przy czym najmniej zdarzeń niepożądanych odnotowano w ramieniu AKA (znamienna statystycznie różnica, w związku z czym AKA może wykazywać mniejszą toksyczność niż AKA+OBI). Spośród 33 zgonów, 4 zgony odnotowano w ramieniu AKA+OBI, 6 w ramieniu AKA i 10 w ramieniu OBI+CLB (brak istotnych statystycznie różnic). Odsetek TEAE prowadzących do przerwania leczenia był porównywalny w obu grupach przyjmujących AKA (AKA+OBI: 10,7%, AKA: 9,5%). W przypadku ramienia pacjentów przyjmujących OBI+CLB odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu TEAE wyniósł 5,9%.

Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)

Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie zostały osiągnięte). 23% pacjentów przeszło do ramienia przyjmującego AKA, powyższy fakt może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników zakresie przeżycia całkowitego.

Stosowanie AKA w monoterapii wiązało się ze znamienną statystycznie poprawą PFS w porównaniu ze stosowaniem IR lub BR (ocena IRC (mediana okresu obserwacji: 16,1 mies.): HR=0,31 (95% CI: 0,20; 0,49; p<0,0001); ocena badacza (mediana okresu obserwacji: 22,1 mies.): HR=0,27 (95% CI: 0,18; 0,40; p<0,0001)).

Leczenie było także związane z istotnym wydłużeniem czasu do następnej terapii w stosunku do ramienia kontrolnego.

W zakresie profilu bezpieczeństwa, terapia AKA wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do BR oraz lepszy profil bezpieczeństwa niż IR (na podstawie TEAE ≥ 3 stopnia i SAE). SAE zareportowano u 28,6%, 55,9% i 25,7% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio AKA, IR i BR. Ogółem, zmarło 15 pacjentów, którzy otrzymywali AKA w monoterapii i 18 pacjentów, którzy otrzymali IR lub BR, w tym 3 pacjentów z grupy IR, którzy zmarli po przejściu do ramienia AKA. W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwanie terapii z powodu AEs wystąpiło u 18,8%. Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu TEAE, wyniósł 10,4% u pacjentów przyjmujących AKA, w przypadku pacjentów przyjmujących IR odsetek ten wynosił 8,5% a w przypadku BR – 8,6%.

8. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

8.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

Ze względu na krótki czas na opracowanie przyjęto uproszczony model dla leku.

Model został przygotowany w arkusz Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

8.1.1. Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badań rejestracyjnych ELEVATE TN oraz ASCEND, przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego, niezależnie dla badania ELEVATE TN oraz ASCEND.
- Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 70 lat (ELEVATE TN) i 70 lat (ASCEND), będący średnią wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w EPAR dla produktu leczniczego Calquence.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1).
- Przyjętym estymatorem wartości oczekiwanej dla średniego czasu do progresji jest średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS z badania rejestracyjnego.
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy GetData Graph Digitizer, odczytano prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 30 miesięcy (ELEVATE) i 26 (ASCEND).
- Dostępność danych dla kilku punktów czasowych, umożliwia przyjęcie rozkładu Weibulla dla estymacji.
- W związku z brakiem danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu interwencji na śmiertelność w czasie PFS, przyjęto, że ryzyko zgonu w tym okresie jest analogiczne jak u osób w tym samym wieku w populacji generalnej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).

Założenia do estymacji w horyzoncie dożywotnim:

- Na podstawie danych z badania, metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver), wyznaczono parametry rozkładu Weibulla (α , β).
- Na podstawie oszacowanych parametrów α , β (wyznaczonych dla danych z badania), obliczono średnie wartości PFS w horyzoncie dożywnym, które odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym LY w horyzoncie dożywnym. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.
- Przyjęto, że średnie przeżycie po progresji jest takie samo w obu grupach, w związku z czym nie uwzględniano jego wpływu na wynik inkrementalny.

Założenia do UN:

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów.
- Przeżycia dla leku i komparatora wyliczono jako sumy estymowanej średniej wartości PFS w horyzoncie dożywnym oraz średniego OS po progresji (jednakowy dla obu grup).
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia dla poszczególnych grup, ile wynoszą straty zdrowotne związane z chorobą i jaką część utraconych lat życia można „odzyskać” przy zastosowaniu nowej opcji postępowania.
- Do oceny utraconych lat życia związanych z chorobą uwzględniono dane dotyczące przeżycia populacji generalnej (dane z GUS) obliczone metodą sumy pól prostokątów oraz dane dla leku i komparatora, będące sumami estymowanej średniej wartości PFS w horyzoncie dożywnym oraz średniego OS po progresji (jednakowy dla obu grup). Wartości te odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym przewidywanym latom życia (LY) w analizowanych populacjach.
- Na podstawie powyższych wartości można określić utracone lata życia dla poszczególnych grup, ile wynoszą straty zdrowotne związane z chorobą i jaką część utraconych lat życia można „odzyskać” przy zastosowaniu nowej opcji postępowania.
- Różnice pomiędzy LY dla populacji generalnej oraz LY populacji stosującej lek lub populacji w grupie komparatora wskazują na utracone lata życia.
- Dane dotyczące przeżyć po progresji przyjęto na podstawie badań CLL11 [25] oraz RESONATE [26], gdzie wskazano, że mediana całkowitego przeżycia chorych z populacji docelowej, stosujących obecnie dostępne możliwości leczenia, wynosi 58,5 miesięcy (dla bad. ELEVATE TN) i 67,7 miesięcy (dla bad. ASCEND). Na podstawie mediany oszacowano średnie przeżycie, które wynosi odpowiednio 7,03 i 8,14 lat.

Przyjęte dane wejściowe do modelu przedstawiono w Tabeli 2 i Tabeli 6.

Tabela 31. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego ELEVATE TN

Dane wejściowe do modelu		lek	komparator/przebieg naturalny
Mediana czasu obserwacji		28	
Mediana wieku (początek badania)		70	70
Mediana do progresji [lata]		4,88	
Odsetek:	Kobiet	50%	50%
	Mężczyzn	50%	50%

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego ASCEND

Dane wejściowe do modelu		lek	komparator/przebieg naturalny
Mediana czasu obserwacji		28	
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]		70	70
Mediana do progresji [lata]		5,64	
Odsetek:	Kobiet	50%	50%
	Mężczyzn	50%	50%

Źródło: opracowanie własne.

8.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Analogicznie oszacowano koszt komparatorów.
- Na koszt interwencji składał się koszt produktu leczniczego Akalabrutynib z [] oraz koszt leku skojarzonego Obinutuzumab, które są obecnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego, a limit finansowania jest uwzględniony w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
- Roczne koszty terapii dla produktu leczniczego, leku skojarzonego oraz komparatorów przedstawiono w Tabeli 48.
- W modelowaniu nie uwzględniono kosztów terapii BSC, która stanowiła element zarówno komparatora jak i ocenianej interwencji – przyjęto, że nie ma ona wpływu na różnicę w kosztach i wynik modelowania.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt leku skojarzonego był stały).

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

8.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Tabela 8. Koszt terapii leków na dzień 18.02.2021 r.

Substancja czynna	Dawka roczna/ łączna	Jednostka dawki rocznej	Koszt za rok
Oceniana technologia			
Akalabrutynib	73 000	mg	[]
Obinutuzumab	8 000	mg	96 617
Komparator			
Bendamustyna	1 534	mg	4 333
Rytuksymab	5 250	mg	51 119
Chlorambucyl	420	mg	1 810

Źródło: opracowanie własne.

Oszacowane koszty rocznej terapii dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ELEVATE TN i ASCEND prezentują odpowiednio Tabela 1 i Tabela 5.

Tabela 33. Koszty terapii rocznej dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła		
		x		
Mediana czasu obserwacji [lata]		2,33		
		AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)
Koszt terapii [roczny]	minimalny			98 427 zł
	średni			98 427 zł
	maksymalny			98 427 zł
próg		155 514 zł		

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 34. Koszty terapii rocznej dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ASCEND

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła		
		x		
Mediana czasu obserwacji [lata]		2,33		
		AKA	BR	
Koszt terapii [roczny]	minimalny			55 452 zł
	średni			55 452 zł
	maksymalny			55 452 zł
próg		155 514 zł		

Źródło: opracowanie własne.

8.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego

8.3.1. Analiza kliniczna

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły w badaniu ELEVATE TN dla leku AKA: 1,03 roku; dla kombinacji AKA+OBI: -0,77 roku, dla komparatora: 8,00 lat (Tabela 35). Natomiast w badaniu ASCEND uzyskano 2,99 lat dla leku i 6,76 dla komparatora (Tabela 36).

Tabela 35. Wyniki analiz niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ELEVATE TN

	Populacja generalna	AKA	AKA+OBI	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	15,03	16,01	17,81	9,04
Utracone lata życia związane z chorobą		-0,98	-2,78	5,99
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		6,97	3,21	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		46%	20%	ND

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 36. Wyniki analiz niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ASCEND

	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	15,03	13,38	9,61
Utracone lata życia związane z chorobą		1,66	5,43
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji		3,77	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)		25%	ND

Źródło: opracowanie własne.

Zyskane lata życia (LYG) obliczono w horyzoncie dożywotnim.

Na podstawie danych z badania ELEVATE TN w horyzoncie dożywotnim średni LYG dla leku wyniósł 6,97, natomiast dla AKA+OBI: 8,77 (Tabela 37).

Na podstawie danych z badania ASCEND w horyzoncie dożywotnim średni LYG wyniósł 3,77 (Tabela 38).

Tabela 37. Wyniki LYG dla leku i komparatora w horyzoncie dożywotnim na podstawie danych z badania ELEVATE TN

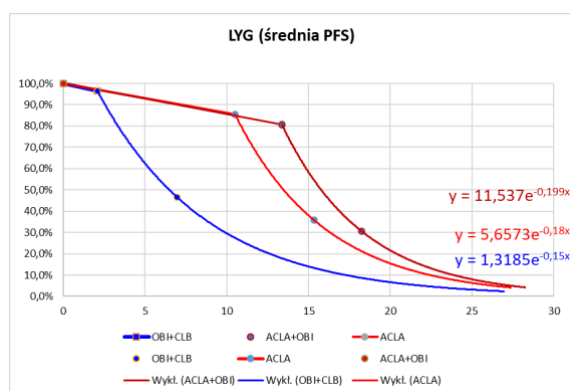
Horyzont dożywotni					
LY	AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)	LYG (AKA)	LYG (AKA+OBI)
średni	16,01	17,81	9,04	6,97	8,77

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 38. Wyniki LYG dla leku i komparatora w horyzoncie badania i dożywotnim na podstawie danych z badania ASCEND

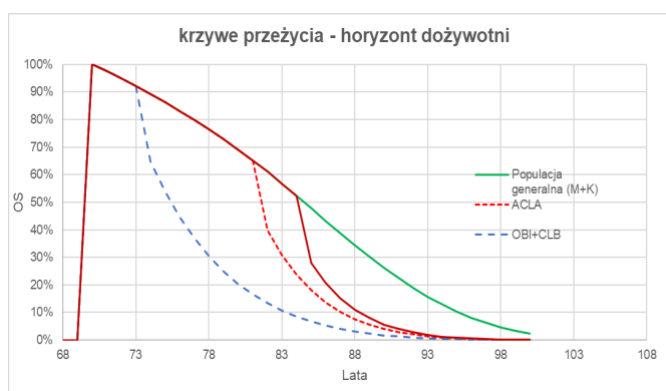
Horyzont dożywotni			
LY	AKA	komparator (IR/BR)	LYG
średni	5,24	1,47	3,77

Źródło: opracowanie własne.



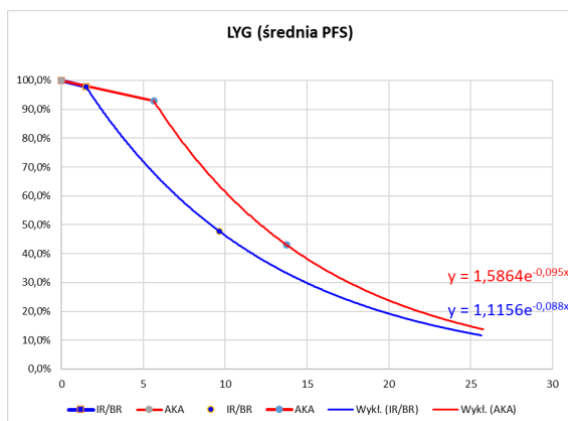
Wykres 1. Krzywa LYG (średnia PFS) na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Źródło: opracowanie własne.



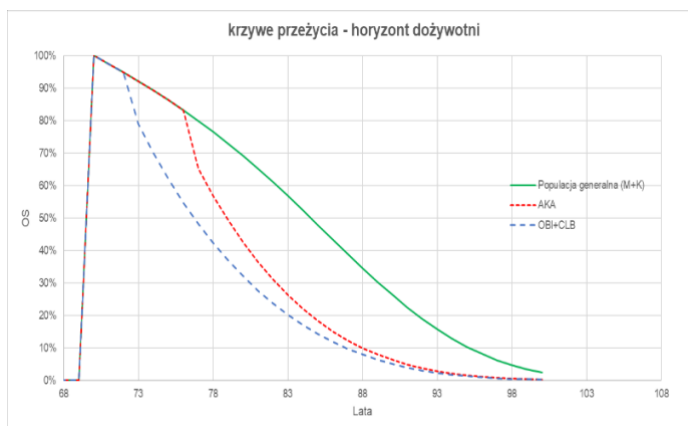
Wykres 2. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 3. Krzywa LYG (średnia PFS) na podstawie danych z badania ASCEND

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 4. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim na podstawie danych z badania ASCEND

Źródło: opracowanie własne.

8.3.2. Analiza ekonomiczna

Koszty terapii dla horyzontu dożywotniego na podstawie danych z badania ELEVATE TN i ASCEND przedstawiają kolejno Tabela 3 i Tabela 7.

Tabela 39. Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Horyzont dożywotni	AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)	różnica (AKA)	różnica (AKA+OBI)
minimalny			1 576 236		
oczekiwany			1 576 236		
maksymalny			1 576 236		

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 40. Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim na podstawie danych z badania ASCEND

Horyzont dożywotni	AKA	komparator (IR/BR)	różnica
minimalny		55 452	
oczekiwany		55 452	
maksymalny		55 452	

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie badania ELEVATE TN w horyzoncie dożywnym oszacowany ICER wyniósł odpowiednia dla leku AKA i leku AKA w skojarzeniu z OBI: [redacted] zł i [redacted] zł (Tabela 4).

Na podstawie badania ASCEND w horyzoncie dożywnym oszacowany ICER wyniósł [redacted] zł (Tabela 8).

Tabela 41. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ELEVATE TN

		Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni LYG)		Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont dożywni		ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
AKA	minimalny koszt	[redacted]	[redacted]	optymistyczny LYG				
	oczekiwany koszt	[redacted]	[redacted]	oczekiwany LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	maksymalny koszt	[redacted]	[redacted]	pesymistyczny LYG				
AKA+OBI	minimalny koszt	[redacted]	[redacted]	optymistyczny LYG				
	oczekiwany koszt	[redacted]	[redacted]	oczekiwany LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	maksymalny koszt	[redacted]	[redacted]	pesymistyczny LYG				

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 42. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ASCEND

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni LYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
minimalny koszt	[redacted]	[redacted]	optymistyczny LYG				
oczekiwany koszt	[redacted]	[redacted]	oczekiwany LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny koszt	[redacted]	[redacted]	pesymistyczny LYG				

Źródło: opracowanie własne.

8.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych / danych kosztowych dotyczących rozpatrywanej technologii medycznej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej oraz systematycznego przeszukania baz danych medycznych PubMed oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- PubMed [27],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [28],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [29],
- HIQA (*Health Information and Quality Authority*) [30],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [31],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [32],

-
- Ontario [33],
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*) [34],
 - *Zorginstituut Nederland* [35],
 - G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) / IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [36],
 - *Australian Government, Department of Health* [37],
 - TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) [38].

W wyniku przeszukania zidentyfikowano 4 dokumenty – 3 dokumenty w wyniku przeszukania stron internetowych agencji HTA (w tym jeden z niedostępnymi danymi) oraz 1 z publikacji w bazie medycznej PubMed (Vreman 2019). Poniżej przedstawiono podsumowanie metodyki oraz wyników zagranicznych analiz ekonomicznych / danych kosztowych.

Tabela 43. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
CADTH 2021 [39]	Populacja: pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni Horyzont czasowy: 20 lat Typ analizy: CUA Podstawowa interwencja: monoterapia AKA Analiza scenariuszy: AKA+OBI Źródła danych: - informacje nt. monoterapii AKA, ACA-AKA+OBI i BI+CLB uzyskano z badania ELEVATE-TN, - analizy skorygowanych porównań pośrednich (MAIC, ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>) wykorzystano do wyprowadzenia wartości HR w celu porównania z IBR i BEN-RIT, - dane z badań MURANO i RESONATE wykorzystano do przedstawienia PPS w kolejnych terapiach.	Podstawowy komparator: - BR, OBI+CLB Analiza scenariuszy: - bendamustyna plus łytuksymab (BEN-RIT)	Wyniki dla interwencji podstawowej: Analiza sekwencyjna sponsora wykazała, że monoterapia AKA wiązała się z wyższymi kosztami (237 754 USD) i wyższym QALY (2,79) w porównaniu z OBI+CLB, z ICER wynoszącym 85 147 USD na QALY. Ibrytyn b był zdominowany przez monoterapię AKA (droższy o 65 624 USD, z mniejszym o 0,06 QALY). Analiza porównania scenariuszy parami (ang. <i>pairwise scenario analyses</i>) wykazała, że ICER terapii AKA+OBI wynosił: - 58 563 USD za QALY w porównaniu z terapią OBI+CLB Ponowna analiza CADTH: - CADTH ponownie przeanalizowało uwzględnione poprawki do modelu sponsora i alternatywnych źródeł kosztów. - w porównaniu z OBI+CLB monoterapia AKA wiąże się z wyższymi kosztami (147 524 USD) i wyższym QALY (2,25), co skutkuje wzrostem ICER do 65 672 USD na QALY. Prawdopodobieństwo opłacalności (ang. <i>cost effective</i>) AKA wynosiło 37% przy skłonności do płacenia (WTP, ang. <i>willingness to pay</i>) wynoszącej 50 000 USD za QALY. - analiza sekwencyjna scenariuszy włączająca AKA+OBI do powyższej analizy wykazała, że AKA+OBI jest zdominowana przez monoterapię AKA. - wyniki te są zgodne z wynikami przeglądu klinicznego CADTH, sugerującymi, że AKA+OBI jest podobnie skuteczna jak monoterapia AKA, ale wiąże się z większą toksycznością, a AKA+OBI lub bez niego wiąże się z większą korzyścią w PFS w porównaniu z OBI+CLB. - monoterapia AKA jest dominująca w porównaniu z głównym badanym komparatorem porównawczym, ibrutynibem (ze względu na mniejsze koszty i podobne QALY). - szacunki opłacalności (ang. <i>cost-effectiveness estimates</i>) są wrażliwe na założenia dotyczące PFS i OS. Biorąc pod uwagę ograniczenia metodologiczne związane z MAIC oraz ograniczenia w strukturze modelu, wyniki uzyskane dla AKA w porównaniu z ibrutynibem należy traktować z ostrożnością. Wnioski: - w przeglądzie klinicznym CADTH stwierdzono, że stosowanie AKA w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem przynosi korzyści kliniczne netto u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL w wieku ≥65 lat lub dorosłych w wieku poniżej 65 lat ze znaczącymi chorobami współistniejącymi w porównaniu z CLB -OBI, na podstawie dowodów z badania ELEVATE-TN. - stwierdzono również, że monoterapia AKA może być lepsza niż stosowanie AKA+OBI, ponieważ wykazała podobną skuteczność przy znacznie mniejszej toksyczności. - CADTH zidentyfikował kilka ograniczeń związanych z projektem modelu i danymi klinicznymi, których nie można było rozwiązać, dlatego przedstawione wyniki należy interpretować z ostrożnością. W porównaniu monoterapii AKA z OBI+CLB (i AKA+OBI) wykorzystano najlepsze dostępne dane z badania ELEVATE-TN. Wyniki tej analizy sugerują, że monoterapia AKA jest bardziej skuteczna i droższa niż OBI+CLB (ICER = 65 672 USD na QALY) i wiąże się z większymi QALY i mniejszymi kosztami w porównaniu z AKA+OBI (tj. dominująca). Wyniki kliniczne modelu są zgodne z ustaleniami przeglądu klinicznego CADTH. Aby uzyskać ICER 50 000 USD na QALY monoterapii AKA w porównaniu z OBI+CLB, wymagana jest obniżka ceny o co najmniej 4%. - ponowna analiza CADTH wykazała, że wpływ wprowadzenia AKA na rynek w ciągu trzech lat może wynosić od 225 335 do 400 259 USD w tej populacji. Jeśli populacja zostanie rozszerzona na wszystkich wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL, wpływ na budżet może wzrosnąć od 336

			321 USD do 597 402 USD (oszacowanie sponsora na podstawie <i>budget impact</i> zostało zaczernione). <u>Ograniczenia:</u> - skuteczność porównawczą (ang. <i>comparative efficacy</i>) AKA+/-OBI w porównaniu z monoterapią IBR i BEN-RTX uzyskano na podstawie wielu analiz MAIC. W przeglądzie klinicznym CADTH zwrócono uwagę na kilka obaw dotyczących wewnętrznej wiarygodności wyników MAIC, biorąc pod uwagę znaczną heterogeniczność w uwzględnionych populacjach, różnice w modyfikatorach efektów oraz w projektowaniu włączonych badań. - w przedstawionym modelu zastosowano ustalone krzywe TTP i TTD oparte na PFS i OS, a krzywe te zintegrowały względne zagrożenia między interwencjami, co uniemożliwiło wykonanie kluczowych analiz scenariuszy lub przetestowanie niepewności strukturalnej za pomocą modelu.
CADTH 2020 [40]	<u>Populacja:</u> pacjenci z CLL, którzy otrzymali wcześniej min. 1 terapię systemową <u>Horyzont czasowy:</u> dożywotni (15 lat) <u>Typ analizy:</u> analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. <i>cost-utility analysis</i>) <u>Źródła danych:</u> - krzywe PFS i OS dla AKA, IDELA-RTX / BEN-RTX i IDELA-RTX uzyskano z badania ASCEND; - krzywe OS i PFS dla IBR oszacowano na podstawie danych pacjentów z badania RESONATE - krzywa PFS dla VEN-RTX pochodzi z badania MURANO - skuteczność porównawczą dla IBR vs VEN-RTX uzyskano ze skorygowanego porównania pośredniego (MAIC, ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i>)	<u>Podstawowy komparator:</u> ibrutynib (IBR) <u>Analiza scenariuszy:</u> - Wybór lekarza: idelalizyb plus rytuksymab lub bendamustyna plus rytuksymab (IDELA-RTX / BEN-RTX) - Idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (IDELA-RTX) - Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VEN-RTX)	- Stosowanie AKA wiązało się z niższymi kosztami (1187 USD) i wyższym QALY (0,13) w porównaniu z IBR. Prawdopodobieństwo, że AKA będzie kosztowo efektywny (<i>cost effective</i>) w porównaniu z IBR wynosi 58% przy progu skłonności do płacenia (WTP, ang. <i>willingness to pay</i>) 50 000 USD za zyskane QALY. - w porównaniu z IDELA-RTX /BEN-RTX, stosowanie AKA wiązało się z wyższymi kosztami (202 075 USD) i wyższym QALY (1,49), z ICER na poziomie 135 812 USD za zyskane QALY - w porównaniu z IDELA-RTX, stosowanie AKA wiązało się z wyższymi kosztami (216 350 USD) i wyższym QALY (1,61), z ICER na poziomie 134 702 USD za zyskane QALY; - w porównaniu z VEN-RTX, stosowanie AKA wiązało się z wyższymi kosztami (268 542 USD) oraz niższym QALY (1,26) Ponowna analiza CADTH: - Wyniki ponownej analizy CADTH wykazały, że stosowanie AKA było związane z niższymi kosztami (2 644 USD) i wyższym QALY (0,12) w porównaniu z IBR. Wyniki są zgodne z analizą sponsora, chociaż wykazuje większą niepewność w zakresie prawdopodobieństwa, że stosowanie AKA wiąże się ze zmniejszeniem kosztów w stosunku do IBR. Wyniki analizy probabilistycznej sugerują, że w porównaniu z IBR, AKA wykazywał przewagę na poziomie 30%, natomiast prawdopodobieństwo, że AKA będzie kosztowo efektywny przy progu WTP wynoszącym 50 000 USD za uzyskany QALY wyniosło 54%. - AKA pozostał zdominowany przez VEN-RTX. Obniżka ceny AKA o co najmniej 82% jest konieczna, aby VEN-RTX uzyskał ICER w wysokości 50 000 USD za QALY w porównaniu z AKA; - CADTH zauważył, że wyniki są bardzo wrażliwe na zmiany HR otrzymanego w MAIC i długoterminowe wyniki przeżycia. - Analizy scenariuszy CADTH oparte na danych z badania ASCEND wykazały, że stosowanie AKA jest powiązane z ICER wynoszącym 142 169 USD za QALY w porównaniu z IDELA-RTX / BEN-RTX <u>Wnioski:</u> w ramach analizy CADTH oszacowano, że technologię dominującą stanowi AKA, tj. wiąże się z niższymi kosztami całkowitymi i wyższym QALY w porównaniu z IBR. W porównaniu do IBR, prawdopodobieństwo dominacji AKA wyniosło 55%, a prawdopodobieństwo opłacalności leczenia AKA przy progu WTP 50 000 USD za uzyskane QALY wynosi 53%. Opierając się na dowodach z badania ASCEND, AKA był związany z wyższymi kosztami i wyższym QALY, z ICER wynoszącymi 142 169 USD na QALY i 129,522 USD na QALY w porównaniu z odpowiednio IDELA-RIT / BEN-RIT i IDELA-RIT.

			Ponowna analiza CADTH oszacowała, że wprowadzenie AKA na rynek może wiązać się z oszczędnością rzędu od 1 600 051 USD do 2 972 943 USD w ciągu 3 lat (oszacowanie sponsora na podstawie <i>budget impact</i> zostało zaczernione) <u>Ograniczenia:</u> - brak bezpośredniego porównania skuteczności AKA i innych leków porównawczych niż IDELA-RTX / BEN-RTX: uzyskane na podstawie MAIC, w oparciu o dostępne dowody, współczynniki HR wprowadzają znaczną niepewność do modelu. Możliwość opłacalności AKA jest wrażliwa na długoterminową ekstrapolację wyników i względną skuteczność w porównaniu z ibrutynibem - nawet niewielkie różnice w założeniach klinicznych mają wpływ przewidywane wyniki, do tego stopnia, że AKA nie zawsze okazuje się opłacalną interwencją, szczególnie w porównaniu z IBR; - ograniczone dowody dla OS i PFS spoza badań; - niepewność w szacowaniu populacji; - założenia dotyczące ceny AKA.
NICE 2020 [41]	<u>Zidentyfikowana analiza HTA z niedostępnymi danymi (zaczernione).</u>		
Vreman 2019 [42]	<u>Populacja:</u> pacjenci z nawrotową postacią CLL <u>Horyzont czasowy:</u> 30 lat <u>Typ analizy:</u> wczesna analiza użyteczności kosztów (CUA, ang. <i>early cost-utility analysis</i>) <u>Źródła danych:</u> - OS, PFS – parametrycznie ekstrapolowane z badania 3 fazy dla ibrutyn bu - wstępny (ang. <i>preliminary</i>) HR dla AKA, oparty na danych 1/2 fazy Przeprowadzono deterministyczne i probabilistyczne analizy wrażliwości oraz oceniono 1296 scenariuszy.	akalabrutyn b (AKA) vs ibrutynib (IBR)	- ICER dla scenariusza podstawowego wyniósł 61 941 GBP / QALY, przy 3,44 inkrementalnym QALY i kosztach inkrementalnych wynoszących 213 339 GBP. Koszty bezwzględne i QALY wyniosły odpowiednio 317 853 GBP i 5,88 dla IBR oraz 531 192 GBP i 9,33 dla AKA. Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na ICER mają szacunki w zakresie przeżycia, użyteczność i koszty leczenia IBR i AKA oraz wykorzystania zasobów. Analiza probabilistyczna dla różnych scenariuszy wykazała, że większa skuteczność AKA zmniejszyłaby prawdopodobieństwo opłacalności z 63% przy braku efektu (przy WTP na poziomie 50 000 GBP/QALY) do 2% przy maksymalnej skuteczności. Analizy scenariuszy wykazały, że redukcja PFS nie powodowała dużych różnic w zakresie QALY (inkrementalny QALY od - 8 do - 14%), ale znacznie wpłynęła na koszty (od - 47 do - 122% GBP). W przypadku OS było odwrotnie (od - 89 do - 93% QALY i od - 7 do - 39% GBP). <u>Wnioski:</u> W przypadku obecnych scenariuszy, AKA prawdopodobnie nie będzie opłacalny w porównaniu z IBR. Sprzeczności w zakresie OS, PFS, kosztów leków i użyteczności wskazują, że określenie opłacalności AKA bez analizy wszystkich parametrów komplikuje decyzje dotyczące oceny technologii medycznych. <u>Ograniczenia:</u> - dane dotyczące wpływu na przeżycie uzyskano z badań 3 fazy dla IBR i 1/2 fazy dla AKA; aktualnie opublikowano bardziej aktualne wyniki; - oprócz zastosowanej w badaniu metody Hoyle'a i Henleya, istnieją inne metody szacowania danych dotyczących poszczególnych pacjentów na podstawie krzywych Kaplana Meier, dające różniące się od siebie wyniki; - model bazuje na ocenie NICE wykonanej dla zgłoszenia producenta dla brutyn bu - w zgłoszeniach dotyczących ibrutynibu wykorzystanie zasobów oszacowano na podstawie opinii ekspertów. Ponadto publiczny raport z oceny NICE jest redagowany w wielu miejscach, co utrudnia wdrożenie niektórych funkcji i liczb. - nie uwzględniono innych możliwych w nawrotowej CLL terapii;

WNIOSKI:

Stosowanie akalabrutynibu wiązało się z uzyskaniem:

- w grupie pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni (CADTH 2021):
 - w monoterapii: wyższych kosztów i wyższego QALY oraz ICER na poziomie 85 147 USD na QALY w porównaniu z CLB+OBI; natomiast w ponownej analizie CADTH otrzymano odpowiednio: wyższe koszty i wyższe QALY, co skutkuje wzrostem ICER do 65 672 USD na QALY. Określono również prawdopodobieństwo opłacalności (ang. *cost effective*) akalabrutynibu na 37% przy WTP wynoszącym 50 000 USD za QALY,
 - w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI): ICER na poziomie 58 563 USD za QALY w porównaniu z terapią CLB+OBI;
- w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum jedną terapię systemową:
 - CADTH 2020:
 - niższych kosztów i wyższego QALY w porównaniu z IBR, a prawdopodobieństwo, że AKA będzie kosztowo efektywny (ang. *cost effective*) w porównaniu z IBR wyniosło 58% przy WTP równym 50 000 USD za zyskane QALY; natomiast w ponownej analizie CADTH otrzymano odpowiednio: niższe koszty, wyższe QALY, prawdopodobieństwo 54%,
 - wyższych kosztów i wyższego QALY, z ICER na poziomie 135 812 USD za zyskane QALY w porównaniu z IDELA-RTX /BEN-RTX; natomiast w ponownej analizie CADTH uzyskano ICER wynoszący 142 169 USD za QALY,
 - wyższych kosztów oraz niższego QALY w porównaniu z VEN-RTX; natomiast w ponownej analizie CADTH stwierdzono, że konieczna jest obniżka ceny AKA o co najmniej 82%, aby VEN-RTX uzyskał ICER w wysokości 50 000 USD za QALY w porównaniu z AKA, w grupie pacjentów z nawrotową postacią CLL (Vreman 2019):
 - Vreman 2019: wyższych kosztów i wyższego QALY w porównaniu z IBR (IBR: koszt=317 853 GBP i QALY=5,88; AKA: koszt=531 192 GBP i QALY=9,33), z ICER wynoszącym 61 941 GBP na QALY.

Wskazano, że terapia AKA+OBI, stosowana u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, jest podobnie skuteczna jak monoterapia AKA, ale wiąże się z większą toksycznością, a AKA±OBI wiąże się z większą korzyścią w PFS w porównaniu z CLB+OBI. Stwierdzono również, że monoterapia AKA może wykazywać większą korzyść niż stosowanie AKA+OBI, ponieważ wykazała podobną skuteczność przy znacznie mniejszej toksyczności.

CADTH przedstawiło także oszacowanie stwierdzające, że stosowanie AKA może przynieść oszczędności rzędu od 1 600 051 USD do 2 972 943 USD w ciągu 3 lat w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum jedną terapię systemową oraz od 336 321 USD do 597 402 USD w grupie pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni.

Ponadto na podstawie analizy probabilistycznej w badaniu Vremana wykazano, że większa skuteczność AKA mogłaby doprowadzić do zmniejszenia prawdopodobieństwa opłacalności z 63% przy braku efektu (przy WTP na poziomie 50 000 GBP/QALY) do 2% przy maksymalnej skuteczności. Natomiast analizy scenariuszy wykazały, że redukcja PFS nie powodowała dużych różnic w zakresie QALY (inkrementalny QALY od - 8 do - 14%), ale znacznie wpłynęła na koszty (od - 47 do - 122% GBP), a w przypadku OS odwrotnie (od - 89 do - 93% QALY i od - 7 do - 39% GBP). Jednakże zaznaczyć należy, że dane dotyczące grupy pacjentów z chorobą nawrotową (Vreman 2019) pochodzą z badań 3 fazy dla IBR i 1/2 fazy dla AKA.

8.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu zidentyfikowania opublikowanych rekomendacji refundacyjnych dotyczących rozpatrywanej technologii medycznej dokonano przeszukania stron internetowych wybranych agencji HTA:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [28],

- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [29],
- HIQA (*Health Information and Quality Authority*) [30],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [31],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [32],
- Ontario [33],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [34],
- Zorginstituut Nederland [35],
- G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) / IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [36],
- Australian Government, Department of Health [37],
- TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) [38].

Obecnie (stan na 13.01.2021 r.) jedynie Kanadyjska Agencja Leków i Technologii w Zdrowiu (CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) wydała finalne rekomendacje refundacyjne dla technologii lekowej AKA (Calquence) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Należy również zaznaczyć, że NICE wydało wstępne rekomendacje, które mogą ulec zmianie po zakończeniu konsultacji publicznych (ostateczny termin zgłaszania uwag upłynął dnia 11.01.2021 r.). Natomiast Walijska Agencja AWMSG wykluczyła na podstawie oceny NICE. Ponadto 3 agencje HTA (HAS 2020, G-BA 2020, *Zorginstituut Nederland* 2020) są w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Poniżej przedstawiono podsumowanie metodyki oraz wyników zagranicznych rekomendacji refundacyjnych.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2021 [43]	AKA+/- OBI w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</u> pERC (pCODR Expert Review Committee) warunkowo zaleca refundację AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni, jeśli spełnione są następujące warunki: • efektywność kosztowa poprawiona do akceptowalnego poziomu, • omówiono wykonalność przyjęcia zalecenia (wpływ na budżet). Kwalifikujący się pacjenci to osoby w wieku ≥ 65 lub pomiędzy 18-65 r.ż. ze współistniejącymi chorobami (definiowanymi jako klirens kreatyniny 30-69 ml/min lub CIRS >6), z aktywną chorobą zgodnie z co najmniej jednym z kryteriów iwCLL 2008 i dobrym stanem sprawności. Leczenie AKA należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. <u>Uzasadnienie:</u> • w porównaniu z OBI+CLB, istnieje kliniczna korzyść netto z monoterapii AKA, oparta na statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), możliwym do opanowania profilu toksyczności i braku widocznej szkody dla jakości życia (QoL), • monoterapia AKA jest zgodna z wartościami pacjentów, zapewniając dodatkową opcję leczenia doustnego, która poprawia kontrolę choroby przy mniejszej toksyczności, ma możliwe do opanowania skutki uboczne, mniejsze odczuwalne zmęczenie i utrzymuje/nie wpływa na jakość życia. <u>Rekomendacja negatywna:</u> pERC nie zaleca refundacji leczenia AKA w skojarzeniu z OBI. <u>Uzasadnienie:</u> • formułując to zalecenie, pERC uznał, że istnieje również korzyść kliniczna ze stosowania AKA+OBI, jednak zgodził się, że monoterapia AKA lepiej odpowiada wartościom pacjentów w porównaniu z terapią skojarzoną z AKA+OBI, która ma podobną wielkość korzyści dla PFS w porównaniu z monoterapią, ale większą toksyczność i koszt oraz mniej wygodny sposób podawania ze względu na dożylny OBI. pERC przyznał, że brak jest bezpośredniego lub zdecydowanego pośredniego porównania z brutyn bęm, najbardziej odpowiednim środkiem porównawczym w tej populacji pacjentów, i nie był w stanie wyciągnąć wniosków na temat względnej

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa. Z powodu tych ograniczeń szacunki dotyczące opłacalności AKA w porównaniu z IBR są niepewne. Obniżenie ceny AKA zwiększyłoby prawdopodobieństwo, że jest to opłacalna metoda leczenia dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną, i poprawiłoby wpływ terapii lekowej na budżet.
CADTH 2020 [44]	Monoterapia w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię.	<u>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</u> pERC warunkowo zaleca refundację AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, jeśli spełniony jest następujący warunek: - poprawa opłacalności do akceptowalnego poziomu. Kwalifikujący się pacjenci to osoby z co najmniej jedną przyjętą wcześniej terapią systemową, aktywną chorobą zgodnie z co najmniej jednym z kryteriów iwCLL 2008 i dobrym stanem sprawności. Leczenie AKA należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. <u>Uzasadnienie:</u> - w porównaniu z wyborem przez lekarza idelalizybu-rytuksymabu lub bendamustyny-rytuksymabu, istnieje kliniczna korzyść netto z monoterapii AKA w oparciu o statystycznie istotną i klinicznie istotną poprawę PFS, możliwy do opanowania profil toksyczności i brak widocznego uszczerbku na jakości życia (QoL) wraz z mniejszym odczuwalnym zmęczeniem (obserwowane w obu leczonych grupach), - AKA stanowi wartość dla pacjenta, zapewniając dodatkową opcję leczenia doustnego, która poprawia kontrolę choroby przy mniejszej toksyczności, ma możliwe do opanowania skutki uboczne, mniejsze odczuwalne zmęczenie i utrzymanie/brak szkody dla jakości życia.
NICE 2020 [45]	Przewlekła białaczka limfocytowa	<u>Dokument konsultacyjny w sprawie oceny AKA w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dokument nie stanowi ostatecznych zaleceń w sprawie ocenianej technologii lekowej.</u> <u>Rekomendacja:</u> AKA jest zalecany jako opcja leczenia w nieleczonej przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL) u dorosłych, tylko jeśli: - występuje delecja 17p lub mutacja TP53, - firma zapewnia to zgodnie z ustaleniami handlowymi. <u>Uzasadnienie:</u> - u pacjentów z <u>nieleczoną CLL i delecją 17p/mutacją TP53</u> zwykle stosuje się IBR. W badaniu klinicznym tej grupy nie porównywano AKA bezpośrednio z IBR, a wyniki porównania pośredniego są niepewne. W analizie minimalizacji kosztów firma założyła, że AKA jest równie skuteczny jak IBR. Pomimo niepewności, AKA prawdopodobnie przyniesie oszczędności kosztów w porównaniu z IBR, dlatego <u>jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS w tej grupie</u>. - u pacjentów z <u>nieleczoną CLL bez delecji 17p/mutacji TP53</u> zwykle stosuje się fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub bendamustynę z rytuksymabem (BR). Jeśli FCR lub BR są nieodpowiednie, zamiast tego oferowany jest CLB i OBI. W przypadku grupy, w której FCR lub BR nie są odpowiednie, dowody z badań klinicznych wskazują, że progresja CLL leczonej AKA trwa dłużej niż CLL leczonej CLB i OBI. Jednak korzyści dotyczące całkowitego przeżycia są niepewne. Szacunki opłacalności są wyższe niż te, które NICE zwykle uważa za dopuszczalne, więc AKA <u>nie może być zalecany do rutynowego stosowania w NHS w tej grupie</u>. AKA nie spełnia kryteriów zaliczenia do funduszu leków przeciwnowotworowych (ang. <i>Cancer Drugs Fund</i>). <u>Rekomendacja:</u> AKA jest zalecany jako opcja w leczeniu CLL u dorosłych, którzy przeszli wcześniej co najmniej 1 leczenie, tylko jeśli: - IBR jest jedyną odpowiednią opcją leczenia, - firma zapewnia to zgodnie z ustaleniami handlowymi. <u>Uzasadnienie:</u> - osoby z <u>wcześniej leczoną CLL, u których doszło do nawrotu choroby lub nie reagują na leczenie</u>, zwykle otrzymują ibrutinib lub wenetoklaks z rytuksymabem. W badaniu klinicznym w tej grupie pacjentów, nie porównywano bezpośrednio AKA z IBR ani wenetoklaksem z rytuksymabem. Wyniki pośredniego porównania z brutynbem są niepewne. Firma przyjęła, że AKA był równie skuteczny jak IBR w przedstawionych analizach minimalizacji kosztów, w wyniku czego AKA był mniej kosztowny niż brutyn b. Pomimo niepewności, IBR prawdopodobnie przyniesie oszczędności w porównaniu z brutynbem, dlatego jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS u osób z wcześniej leczoną CLL. Ponieważ jednak firma nie przedstawiła żadnych

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		analiz porównujących AKA z wenetoklaksem i rytuksymabem, jest on <u>zalecany tylko wtedy, gdy IBR jest jedyną odpowiednią opcją leczenia</u>. NHS England i grupy zlecające (ang. <i>commissioning groups</i>) zgodziły się zapewnić finansowanie na wdrożenie niniejszych zaleceń 30 dni po opublikowaniu ostatecznych wytycznych. Walijscy ministrowie wydali wskazówki dla NHS w Walii w sprawie wdrożenia wytycznych dotyczących oceny technologii NICE. Kiedy ocena technologii NICE zaleca użycie leku, leczenia lub innej technologii, NHS w Walii musi zwykle zapewnić finansowanie danej technologii w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji ostatecznego dokumentu oceny.
AWMSG 2020 [46]	Monoterapia AKA lub w skojarzeniu z OBI w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL oraz monoterapia AKA w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali wcześniej min. 1 terapię systemową.	Status: Wykluczenie ze względu na ocenę NICE.
HAS 2020 [47,48]	Przewlekła białaczka limfocytowa	Brak decyzji refundacyjnej. Terapia lekowa na etapie zakwalifikowania do oceny medyczno-ekonomicznej (dokumenty w j. francuskim).
G-BA 2020 [49, 50, 51]	Przewlekła białaczka limfocytowa • monoterapia, 1 linia leczenia, • po co najmniej 1 leczeniu wstępnym, • w skojarzeniu z OBI 1 linia.	Brak decyzji refundacyjnej. Rozpoczęto procedury oceny korzyści dla substancji czynnej akalabrutyn b (dokumenty w j. niemieckim). Planowane zakończenie procedur/wydanie uchwał: początek czerwca 2021 r.
Zorginstituut 2020 [52]	Przewlekła białaczka limfocytowa • w monoterapii lub w skojarzeniu z OBI w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów (leczenie pierwszego rzutu) z CLL, • jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy przeszli wcześniej co najmniej 1 leczenie.	Brak decyzji refundacyjnej. Terapia lekowa w trakcie oceny. Producent nie przesłał jeszcze pełnego pliku oceny leku Calquence do Zorginstituut (dokument w j. niderlandzkim).

CADTH wydała rekomendacje refundacyjne w odniesieniu do dwóch subpopulacji CLL: pacjenci nieleczeni wcześniej na CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni oraz pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię lekową. Rekomendacje pozytywne warunkowe wydano dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni oraz dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię.

W przypadku choroby wcześniej nieleczonej decyzję uzasadniono tym, że monoterapia AKA w porównaniu z OBI+CLB, posiada kliniczną korzyść netto opartą na statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawie czasu przeżycia wolnego od progresji, możliwym do opanowania profilu toksyczności i braku widocznej szkody dla jakości życia. Natomiast w odniesieniu do leczenia choroby nawrotowej/opornej na leczenie wskazano, że monoterapia AKA w porównaniu z terapiami: idelalizyb-rytuksymab lub bendamustyna-rytuksymab, wykazuje kliniczną korzyść netto w oparciu o statystycznie i klinicznie istotną poprawę PFS, możliwy do opanowania profil toksyczności i brak widocznego uszczerbku QoL wraz z mniejszym odczuwalnym zmęczeniem (obserwowane w obu leczonych grupach).

Ponadto wskazano, że obniżenie ceny AKA zwiększyłoby prawdopodobieństwo, że jest to opłacalna metoda leczenia dla pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, którzy nie kwalifikują się do leczenia fludarabiną i poprawiłoby wpływ terapii lekowej na budżet.

CADTH nie zaleca natomiast refundacji leczenia AKA+OBI, jako że monoterapia AKA w porównaniu z terapią skojarzoną AKA+OBI, ma podobną korzyść w odniesieniu do PFS, ale mniejszą toksyczność i koszt oraz wygodniejszy sposób podawania (AKA podawany jest doustnie, natomiast OBI dożylnie).

8.6. Dyskusja analiz farmakoeconomicznych

9. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

9.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Brak zaślepienia (badania typu *open-label*) w obu badaniach rejestracyjnych;
- Odnotowano wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób w badaniu ELEVATE TN oraz 35 osób (23%) w badaniu ASCEND, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego;
- W badaniu ASCEND, w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji (z datą odcięcia 1.08.2019 r.), ocena skuteczności została dokonana jedynie przez badaczy, ocena przez niezależną komisję została przeprowadzona jedynie dla wyników z wcześniejszej daty odcięcia.
- Kryteria włączenia/wykluczenia oraz rzeczywista populacja badania rejestracyjnego nie są w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym:
 - Pacjenci wcześniej nieleczeni: Wskazanie rejestracyjne obejmuje dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej CLL, bez ograniczeń dotyczących wieku, sprawności czy czynności nerek, czy chorób serca; natomiast do badania ELEVATE TN zostali włączeni pacjenci w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z wynikiem CIRS-G > 6 lub klirensiem kreatyniny 30–69 ml/min, w dobrej sprawności ogólnej (ECOG ≤ 2), bez obciążenia niewydolnością serca 3-4 w skali NYHA, poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi.
 - Pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 1 terapią: Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym obejmuje dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię, bez ograniczenia populacji w zakresie wieku, sprawności ogólnej, czynności nerek czy chorób serca; natomiast do badania ASCEND włączano pacjentów w dobrej sprawności ogólnej (ECOG ≤ 2), bez obciążenia poważnymi chorobami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością serca 3-4 w skali NYHA.
- Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniach jest krótki (ELEVATE TN – 28,3 mies., ASCEND – 16,1 mies., maksymalnie 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.), – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością.
- Brak bezpośredniego porównania efektywności klinicznej AKA względem IBR – technologią o podobnym mechanizmie działania (inhibitor BTK), rzeczywistym komparatorem w warunkach polskich w populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 terapią.

9.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Zgodnie z danymi z ClinicalTrials.gov⁴, badanie rejestracyjne ELEVATE TN w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych było prowadzone w wielu ośrodkach na świecie, w tym 8 ośrodkach w Polsce.

Zgodnie z danymi z ClinicalTrials.gov⁵, badanie rejestracyjne ASCEND w populacji pacjentów wcześniej leczonych co najmniej 1 terapią, było prowadzone w wielu ośrodkach na świecie, w tym 7 ośrodkach w Polsce.

9.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Ocena niepewności statystycznej

Acalabrutinib - ELEVATE

⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970318>

Procedura odczytu i rekonstrukcji danych została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu IPDfromKM. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkowania pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera. Na podstawie uzyskanych danych przebieg krzywych został odwzorowany przy użyciu pakietu survminer.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu IPDfromKM.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

- ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()*;
- wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()*;
- rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()*;
- wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *ggsurvplot()*.

Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()*

Wykres źródłowy (z badania ELEVATE TN) został zaimportowany do środowiska R funkcją *getpoints()*. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję *preprocess()*

Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()*

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję *preprocess()*. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji *getpoint()*;
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniem oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób;
- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”.

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

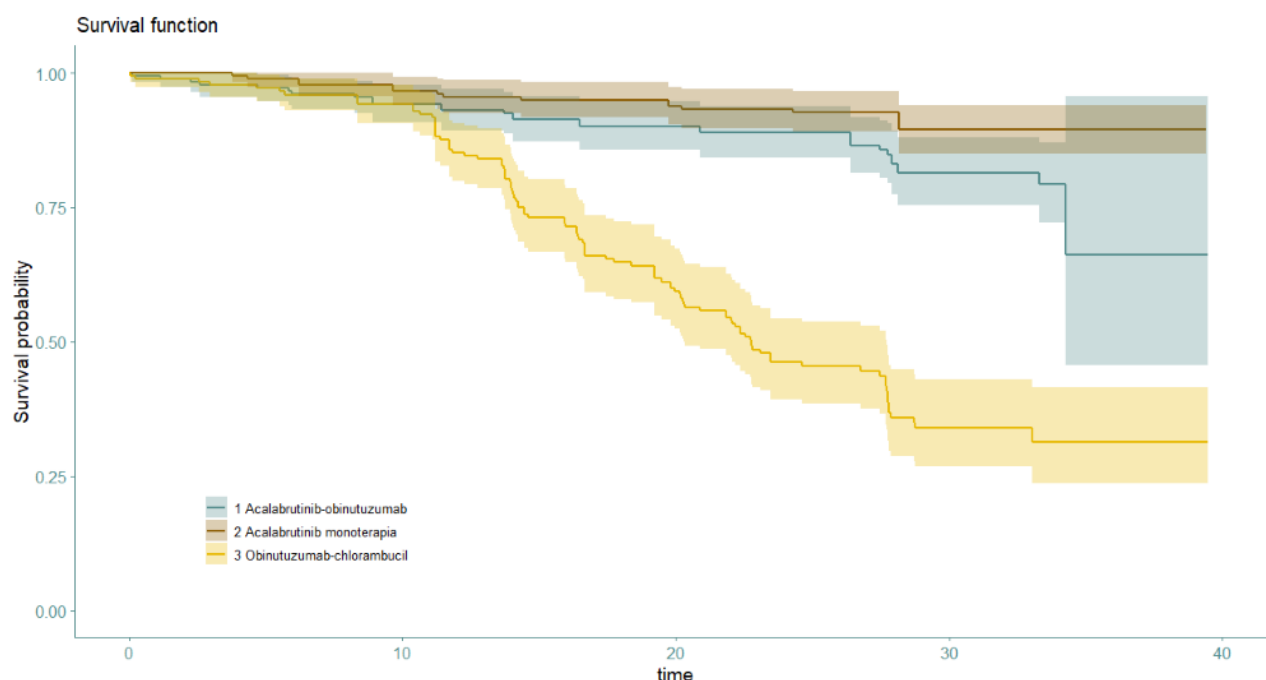
Rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()*

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu Acalabrutinib-obinutuzumab, 2 dla schematu Acalabrutinib monoterapia oraz 3 dla schematu Obinutuzumab-chlorambucil. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *ggsurvplot()*

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres 5. Odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odwzorowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć, że pomiędzy schematem 1, a schematem 3 oraz pomiędzy schematem 2, a schematem 3 zachodzą różnice w prawdopodobieństwie przeżycia. Nie zaobserwowano różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy schematem 1, a schematem 3.

Acalabrutinib - ASCEND

Procedura odczytu i rekonstrukcji danych została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu `IPDfromKM`. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkowania pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera. Na podstawie uzyskanych danych przebieg krzywych został odwzorowany przy użyciu pakietu `survminer`.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu `IPDfromKM`.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja `getpoints()`
2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja `preprocess()`
3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja `getIPD()`
4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja `ggsurvplot()`

1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja `getpoints()`

Wykres źródłowy z publikacji ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia został

zaimportowany do środowiska R funkcją *getpoints()*. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję *preprocess()*

2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja *preprocess()*

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję *preprocess()*. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji *getpoint()*
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniem oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób
- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

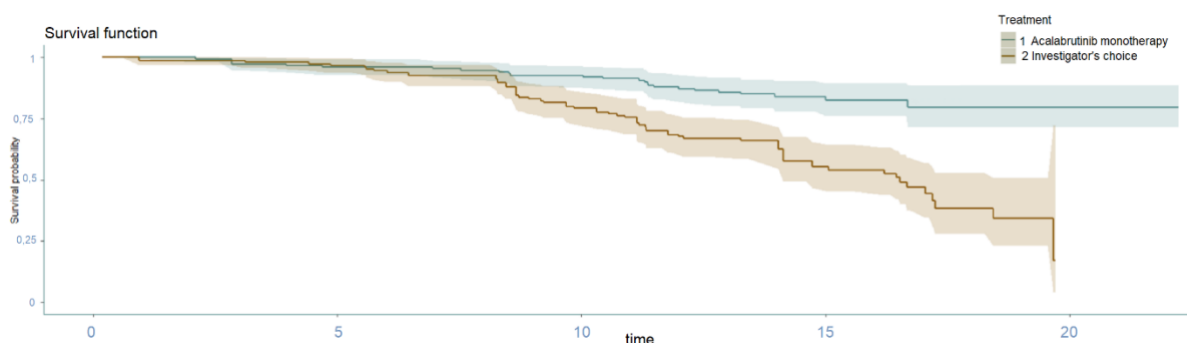
3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja *getIPD()*

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu Acalabrutinib monotherapy oraz 2 dla schematu Investigator's choice. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja *ggsurvplot()*

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres 6. Odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odwzorowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć, że pomiędzy badanymi grupami zachodzą różnice. Różnice zauważalne są od 8 miesiąca.

9.4. Niepewności związane z modelowaniem

9.5. Niepewności dodatkowych danych

10. WNIOSKI

10.1. Jakość materiału dowodowego

Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)

- Materiał dowodowy stanowi umiarkowanej jakości (ryzyko błędu w 4 z 7 domen oceny *The Cochrane Collaboration* określono jako niskie, w 1 domenie było wysokie i 2 domenach niejasne) otwarte (*open-label*), wieloośrodkowego badania z randomizacją 3 fazy ELEVATE TN. W badaniu stosowano akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI) oraz w monoterapii (AKA), natomiast ramię kontrolne stanowił obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB).
- W badaniu rejestracyjnym oceniano punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu do następnej terapii (TTNT). Nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia.
- Terapia OBI+CLB, która stanowiła ramię kontrolne w badaniu rejestracyjnym, jest opcją terapeutyczną rekomendowaną w 1. linii leczenia przez wytyczne krajowe i międzynarodowe; leczenie jest refundowane w ramach programu lekowego B.79., ograniczone do pacjentów nieleczonych wcześniej terapią systemową w CLL.
- W zaleceniach krajowych i międzynarodowych u pacjentów z CLL w 1. linii rekomenduje się również zastosowanie - ibrutynibu, idelalizybu, alemtuzumabu, wenetoklaksu ($\pm$ obinutuzumab). W badaniu nie uwzględniono jako komparatora ibrutynibu, leku o podobnym do akalabrutynibu mechanizmie działania. Jednak ibrutynib, idelalizyb, alemtuzumab oraz wenetoklaks ($\pm$ obinutuzumab) nie są opcjami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanej populacji chorych. Wybór OBI+CLB jako ramię kontrolne w badaniu stanowiącym podstawę wnioskowania wydaje się uzasadniony.
- Biorąc pod uwagę przebieg choroby oraz wysoki odsetek przeżycia 5-letniego (86,1%), okres obserwacji, wynoszący 28,3 mies., może być niewystarczający do pozyskania wiarygodnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)

- Materiał dowodowy stanowi wysokiej jakości (ryzyko błędu w 5 z 7 domen oceny *The Cochrane Collaboration* określono jako niskie, w 2 domenach było wysokie i nieznane) otwarte (*open-label*), wieloośrodkowe badanie z randomizacją 3 fazy ASCEND. W badaniu stosowano akalabrutynib w monoterapii, natomiast ramieniem kontrolnym była terapia wybrana przez lekarza – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (IR/BR).
- W badaniu rejestracyjnym oceniano punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi (DOR), czasu do następnej terapii (TTNT). Nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia.
- Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, terapia stosowana w ramach ramienia kontrolnego w badaniu, nie jest refundowana w Polsce. Terapia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem objęta jest finansowaniem ze środków publicznych.
- Ograniczenie badania stanowi brak porównania skuteczności AKA względem ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL, w której ibrutynib stanowi podstawową opcję.
- Biorąc pod uwagę przebieg choroby oraz wysoki odsetek przeżycia 5-letniego (86,1%), okres obserwacji, wynoszący 16,1 mies. (ocena niezależnego komitetu), maksymalnie 22,1 mies. (w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.; ocena badacza), może być niewystarczający do pozyskania wiarygodnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

10.2. Siła interwencji

Pacjenci wcześniej nieleczeni (1 linia leczenia)

- Wyniki badania nie umożliwiają wnioskowania w zakresie wpływu AKA oraz AKA+OBI na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie zostały osiągnięte). 25% pacjentów przeszło z ramienia kontrolnego do ramienia przyjmującego AKA, powyższe może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników OS.
- W przypadku stosowania AKA+OBI zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę PFS (ocena IRC) względem OBI+CLB (HR=0,1; 95% CI: 0,06; 0,17; $p<0,0001$). Zbliżone korzyści wykazano w przypadku porównania AKA vs OBI+CLB (HR=0,2; 95% CI: 0,13; 0,3; $p<0,0001$).
- Biorąc pod uwagę wyniki badania rejestracyjnego wskazujące na wyższą skuteczność kliniczną zarówno monoterapii AKA, jak i terapii złożonej AKA+OBI względem OBI+CLB można wnioskować, że zastosowanie OBI+CLB nie zaspokaja w pełni potrzeby zdrowotnej u pacjentów wcześniej nieleczonych.
- Zastosowanie AKA+OBI lub AKA w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wiąże się ze zbliżonym profilem bezpieczeństwa do OBI+CLB, przy czym najwięcej zgonów wystąpiło w grupie kontrolnej (10 vs 4 (AKA+OBI) vs 6 (AKA) – brak istotności statystycznej). AKA w monoterapii może wykazywać mniejszą toksyczność niż AKA+OBI (znamiennej statystycznie różnica w zakresie TEAE ≥ 3 stopnia).
- Odsetek TEAE prowadzących do przerwania leczenia był porównywalny w obu grupach przyjmujących AKA (AKA+OBI: 10,7%, AKA: 9,5%). W przypadku OBI+CLB odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu TEAE wyniósł 5,9%.
- Biorąc pod uwagę metodykę badania rejestracyjnego (RCT, open-label), sposób analizy wyników (ITT), niewielką utratę z badania (po 1 pacjencie w każdym z ramion) oraz wielkość próby badanej (AKA: 179 pacjentów, AKA+OBI: 179 pacjentów) niepewność wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej akalabrutynibu w populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL jest niska.

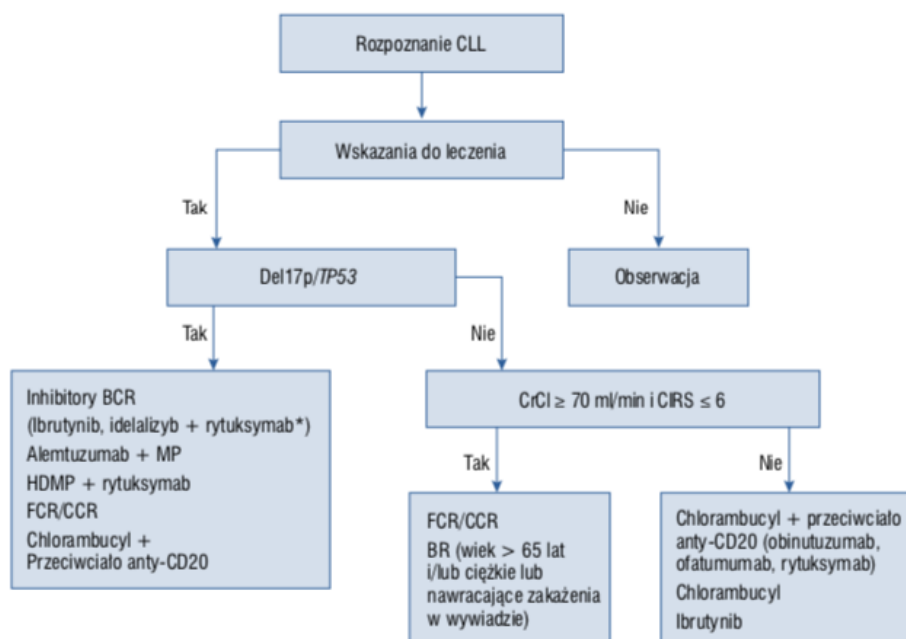
Pacjenci stosujący wcześniej co najmniej 1 terapię (≥ 2 linia leczenia)

- Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie zostały osiągnięte). 23% pacjentów przeszło do ramienia przyjmującego AKA, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników zakresie OS.
- Stosowanie AKA w monoterapii wiązało się ze znamiennej statystycznie poprawą PFS w porównaniu ze stosowaniem IR lub BR (HR=0,31 (95% CI: 0,20; 0,49; $p<0,0001$) dla mediany okresu obserwacji 16,1 mies.);
- AKA wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do BR oraz mniejszą toksyczność niż IR (na podstawie TEAE ≥ 3 i SAE) u pacjentów wcześniej leczonych co najmniej 1 linią. SAEs zareportowano u 28,6%, 55,9% i 25,7% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio AKA, IR i BR.
- Ogółem, odnotowano 15 i 18 zgonów, odpowiednio w grupie AKA i IR/BR. W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwanie terapii z powodu AEs wystąpiło u 18,8%. Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu TEAE, wyniósł 10,4% u pacjentów przyjmujących AKA, w przypadku pacjentów przyjmujących IR odsetek ten wynosił 8,5% a w przypadku BR – 8,6%.
- Biorąc pod uwagę metodykę badania rejestracyjnego (RCT, open-label), sposób analizy wyników (ITT), niewielką utratę z badania (1 pacjent z ramienia kontrolnego) oraz wielkość próby badanej ($n=155$ pacjentów), niepewność wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej akalabrutynibu w populacji pacjentów z CLL jest umiarkowana. Za ograniczenie uznaje się brak bezpośredniego porównania efektywności klinicznej AKA względem ibrutynibu.

10.3. Analiza farmakoeconomiczna

10.4. Niepewności wnioskowania

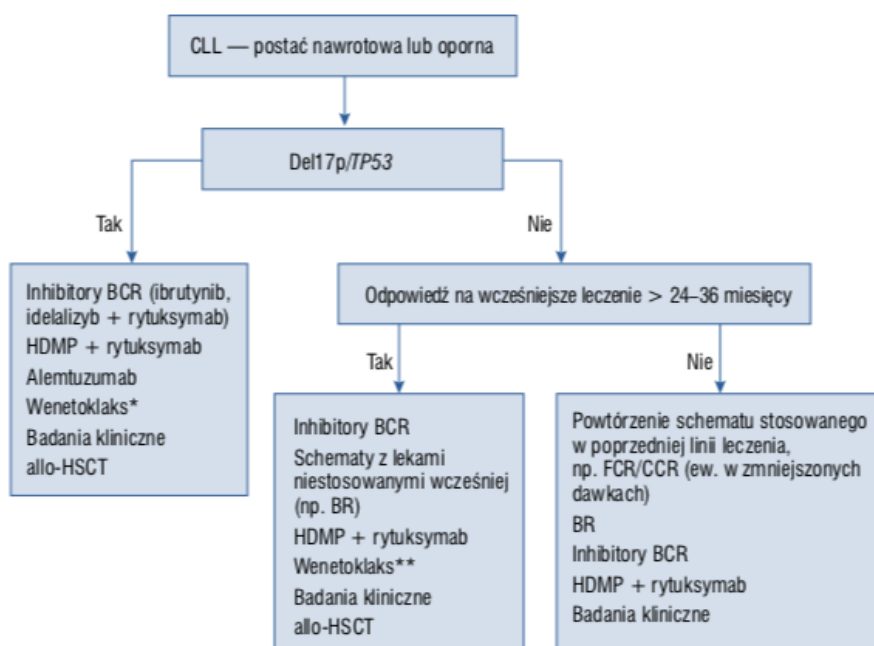
11. ANEKS



Rysunek 6. Zalecenia PTOK 2020 dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej

*chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia; CrCl – klirens kreatyniny (creatinine clearance); CIRS – Cumulative Index Rating Scale; MP – metylprednizolon; HDMP – duże dawki metylprednizolonu (high-dose methylprednisolone); BCR – receptor limfocyta B (B-cell receptor); FCR – fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab; CCR – kladrybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab

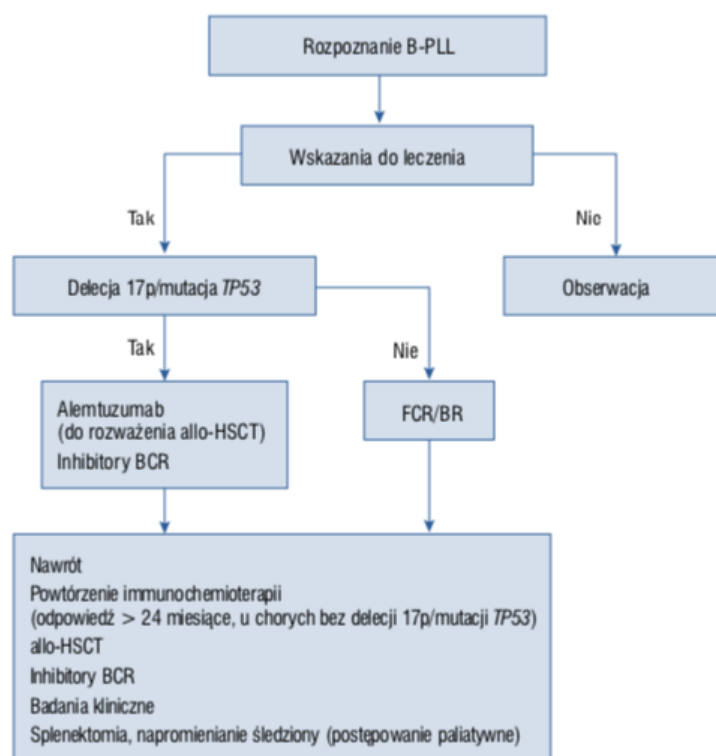
Źródło: PTOK. (2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom. 2. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. Pozyskano z: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp z 18.01.2021



Rysunek 7. Zalecenia PTOK 2020 dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL;

*chorzy na CLL z delecją 17p/mutacją TP53, u których leczenie inhibitorami receptora limfocyta B (B-cell receptor, BCR) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło; **chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR; MP – metylprednizolon; HDMP – duże dawki metylprednizolonu (high-dose methylprednisolone); FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; CCR – kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab; allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)

Źródło: PTOK. (2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom. 2. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. Pozyskano z: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp z 18.01.2021



Rysunek 8. Zalecenia PTOK 2020 dotyczące leczenia białaczki prolimfocytowej B-komórkowej (B-cell prolymphocytic leukemia, B-PLL) (na podstawie [49]).

allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); FCR – fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab; BCR – receptor limfocyta B (*B-cell receptor*)

Źródło: PTOK. (2020). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Tom. 2. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. Pozyskano z: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp z 18.01.2021

Tabela 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (na dzień 13.01.2021 r.)

Zapytanie	Liczba trafień
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))	1 395 730
(Calquence OR acalabrutinib)	169
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (Calquence OR acalabrutinib)	5

Tabela 46. Szczegółowa ekstrakcja badania rejestracyjnego ELEVATE TN

ELEVATE TN – ChPL, EPAR, Sharman 2020					
Calquence – Charakterystyka Produktu Leczniczego [EMA, 11.11.2020 ⁶], European Public Assessment Report [EMA, 11.11.2020 ⁷], publikacja Sharman 2020 ⁸ [The Lancet, 18.04.2020]					
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Ograniczenia
Wieloośrodkowe, (1:1:1), stratyfikowane¹, otwarte badanie z randomizacją fazy 3 Typ hipotezy: superiority Mediana okresu obserwacji: 28,3 miesiąca Mediana okresu obserwacji dla daty odcięcia wstępnej analizy wyników 8.02.2019 r.: 28,3 miesiąca	N=535 Wcześniej nieleczeni pacjenci z CLL <u>Kryteria włączenia:</u> - Wcześniej nieleczeni pacjenci z grupy unfit w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z wynikiem CIRS-G > 6 lub kliresem kreatyniny 30-69 ml / min ; - Dorośli mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008); - Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia; - ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego; - Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$; AST i ALT/SGPT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$; Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min - Wyjściowa skala sprawności wg ECOG ≤ 2. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Jakiegolwiek wcześniejsze leczenie systemowe CLL. - Rozpoznanie chłoniaka lub białaczki OUN. - Rozpoznana białaczka prolimfocytarna lub przebyty lub podejrzewany zespół Richtera. - Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna plamica małopłytkowa.	N=179 akalabrutynib + obinutuzumab (AKA+OBI): AKA: 100 mg 2x1, rozpoczynając w 1. dniu 1. cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. OBI: 1000 mg w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. w cyklu 2., a następnie podawano dawkę 1 000 mg w dniu 1. cykli od 3. do 7. Podawanie OBI rozpoczynało się w 1. dniu 2. cyklu i trwało przez maksymalnie 6 cykli leczenia. Każdy cykl trwał 28 dni.	N=179 Akalabrutyn b (AKA): 100 mg 2x1 do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.	N=177 obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CLB): (max 6 cykli leczenia): OBI: 1 000 mg podawano w dniach 1. i 2. (100 mg w dniu 1. i 900 mg w dniu 2.), 8. i 15. cyklu 1, a następnie w dawce 1 000 mg w dniu 1. cykli od 2. do 6. CLB: 0,5 mg/kg mc. podawano w dniach 1. i 15. cykli od 1. do 6. Każdy cykl trwał 28 dni.	- Brak zaślepienia badaczy i pacjentów; - Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca, sponsorowała badanie i była zaangażowana w projekt badania i analizę danych z głównymi badaczami; - Krótki okres obserwacji (28,3 miesiąca) - Wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%);

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_en.pdf [dostęp 19.02.2021]

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 19.02.2021]

⁸ Sharman, J., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Pagel, J., & Flinn, I. et al. (2020). Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 395(10232), 1278-1291. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30262-2

ELEVATE TN – ChPL, EPAR, Sharman 2020					
	- Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku. - Wcześniej niż nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu złośliwego leczonego bez oznak aktywnej choroby >3 lata przed badaniem przesiewowym i o niskim ryzyku nawrotu. - Poważna choroba sercowo–naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z New York Heart Association Functional Classification lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania; - Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; - Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od 1. dawki badanego leku; - Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej; - Konieczne leczenie inhibitorem / induktorem CYP3A; - Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. - Znana historia zakażenia wirusem HIV. - Znana historia skaz krwotocznych.				
	Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
	Mediana wieku (lata) – mediana (IQR)		70 (65-75)	70 (65-75)	71 (67-76)
	Płeć męska – n/N (%)		62	62	59,9
	Wynik w skali ECOG (%)	0-1	92,2%	94,4%	94,4%
		2	7,8%	5,6%	5,6%

ELEVATE TN – ChPL, EPAR, Sharman 2020							
Wyniki							
Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja 1 (AKA+OBI)	Interwencja 2 (AKA)	Kontrola (OBI+CLB)	Istotność statystyczna różnic	
Zdarzenie						Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)
OS, n/N (%)		bd	9/179 (5)	11/179 (6,1)	17/177 (9,6)	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> HR=0,47 (0,21; 1,06) ^RR=0,52 (0,24; 1,14)	-
						<u>AKA vs. OBI+CLB</u> HR=0,60 (0,28; 1,27) ^RR=0,64 (0,31; 1,33)	
Przeżycie wolne od progresji wg oceny niezależnej komisji	Liczba zdarzeń, n/N (%)	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> 28,5 miesiąca <u>AKA vs. OBI+CLB</u> 28,4 miesiąca	14/179 (7,8)	26/179 (14,5)	93/179 (52,5)	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> HR=0,10 (0,06; 0,17) / p<0,0001 ^RR=0,15 (0,08; 0,25) / p<0,0001	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> ^NNT=3 (1,89; 2,74)
	PD, n/N (%)		9/179 (5)	20/179 (11,2)	82/177 (46,6)		
	Mediana (95% CI), miesiące		NR	NR (34,2; NR)	22,6 (20,2; 27,6)	<u>AKA vs. OBI+CLB</u> HR=0,20 (0,13; 0,30) ^RR=0,27 (0,19; 0,41)	
Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych wg oceny niezależnej komisji (CR + CRi + nPR + PR)	ORR, n (%) (95% CI)	bd	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> ^RR=1,20 (1,10; 1,30)	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> ^NNT=7 (4,48; 11,98)
	CR, n (%)		23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)		
	CRi, n (%)		1 (0,6)	0	0		
	nPR, n (%)		1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)	<u>AKA vs. OBI+CLB</u> ^RR=1,09 (0,98; 1,20)	-
	PR, n (%)		143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)		
	Czas do następnego leczenia (TTNT), mediana		NR	NR	-	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> HR=0,14 (0,08; 0,26)	-
					<u>AKA vs. OBI+CLB</u> HR=0,24 (0,15; 0,40)	-	
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Event)	Pacjenci z ≥1 TEAE stopnia ≥3		125 (70,2)	89 (49,7)	118 (69,8)	<u>AKA+OBI vs. OBI+CLB</u> ^RR=1,01 (0,88; 1,15)	-
						<u>AKA vs. OBI+CLB</u> ^RR=0,71 (0,60; 0,85)	^NNT=5 (3,3; 10,00)
	Neutropenia		53 (29,8)	17 (9,5)	70 (41,4)	-	-
	Trombocytopenia		15 (8,4)	5 (2,8)	20 (11,8)	-	-
	Anemia		10 (5,6)	12 (6,7)	12 (7,1)	-	-
	Gorączka neutropeniczna		3 (1,7)	2 (1,1)	9 (5,3)	-	-
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (2,2)	0	1 (0,6)	-	-	

ELEVATE TN – ChPL, EPAR, Sharman 2020							
	Zapalenie płuc		10 (5,6)	4 (2,2)	3 (1,8)	-	-
	Reakcja związana z infuzją		4 (2,2)	0	9 (5,3)	-	-
	Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej		5 (2,8)	1 (0,6)	3 (1,8)	-	-
	Spadek liczby neutrofilii		2 (1,1)	0	5 (3,0)	-	-
	Zespół rozpadu guza		2 (1,1)	0		-	-
	Omdlenie		4 (2,2)	2 (1,1)	13 (7,7)	-	-
	Nadciśnienie		5 (2,8)	4 (2,2)	5 (3,0)	-	-
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane (%)			57/178 (32)	52/179 (29)	32/169 (19)	AKA+OBI vs. OBI+CLB ^RR=1,69 (1,16; 2,46)	^NNT=8 (4,5; 25,00)
						AKA vs. OBI+CLB ^RR=1,53 (1,04; 2,25)	^NNT=10 (5,25; 84,5)
Wnioski Autorów: akalabrutynib podawany w skojarzeniu z obinutuzumabem w monoterapii istotnie poprawił przeżycie wolne od progresji w porównaniu z terapią obinutuzumabem - chlorambucylem, wykazując jednocześnie akceptowalny profil bezpieczeństwa, który był zgodny z wcześniejszymi badaniami. Dane te przemawiają za stosowaniem akalabrutynibu w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii jako nowej opcji leczenia u wcześniej nieleczonych pacjentów z objawową przewlekłą białaczką limfocytową.							
¹ stratyfikacja według obecności delekcji 17p vs jej brakiem według laboratorium centralnego, stanu sprawności ECOG (0, 1 w porównaniu z 2) i regionu geograficznego (Ameryka Północna i Europa Zachodnia w porównaniu z innym regionem); ^ obliczenia własne Agencji							
AKA – akalabrutyn b; bd – brak danych; CLB – chlorambucyl; CR – odpowiedź całkowita; CRi - odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; OBI – obinutuzumab; NR – nie osiągnięto; nPR - odpowiedź częściowa ze strony węzłów chłonnych; PR - odpowiedź częściowa; PD - progresja choroby							

Tabela 47. Szczegółowa ekstrakcja badania rejestracyjnego ASCEND

ASCEND – ChPL, EPAR, Ghia 2020				
Calquence – Charakterystyka Produktu Leczniczego [EMA, 11.11.2020 ⁹], European Public Assessment Report [EMA, 11.11.2020 ¹⁰], publikacja Ghia 2020 ¹¹ [Journal of Clinical Oncology, 1.09.2020]				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
Wieloośrodkowe (102 ośrodki w 25 krajach), stratyfikowane, otwarte badanie z randomizacją (1:1) 3 fazy	N=310 Pacjenci z nawracającą lub oporną CLL, po odbyciu co najmniej 1 terapii systemowej <u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z nawracającą lub oporną CLL, którzy przyjęli min. 1 terapię systemową dla CLL;	N=155 Akalabrutyn b (AKA) 100 mg 2x1 do czasu progresji choroby lub wystąpienia	N=155 (w tym pacjenci przyjmujący idelalizyb+RTX (IR): 119; pacjenci przyjmujący bendamustynę+RTX (BR): 36)	– Brak zaślepienia badaczy i pacjentów; – Acerta Pharma, członek grupy AstraZeneca, odpowiedzialna za przedstawienie wyników badania jest sponsorem badania;

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_en.pdf [dostęp 19.02.2021]

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 19.02.2021]

¹¹ Ghia, P., Pluta, A., Wach, M., Lysak, D., Kozak, T., & Simkovic, M. et al. (2020). Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. Journal Of Clinical Oncology, 38(15, suppl 8015), dostęp z 15.01.2020 r. oraz protokół badania: Acerta Pharma. (2017). Protocol. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.

ASCEND – ChPL, EPAR, Ghia 2020

Stratyfikacji dokonano ze względu na: obecność delecji 17p lub jej brak, stan sprawności ECOG (0 lub 1 w porównaniu z 2) oraz liczbę wcześniejszych terapii (1, 2 lub 3 vs ≥4). Typ hipotezy: superiority Mediana okresu obserwacji: dla daty odcięcia 15.01.2019 - 16,1 miesiąca; dla daty odcięcia 1.08.2019 – 22,1 miesiąca	• Dorośli (≥18 r.ż.) mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali opublikowane kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008); • Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia; • Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego; • Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); Jeśli badacz wybrał BR jako leczenie w ramieniu B, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 75\ 000$ komórek / μl ($75 \times 10^9/l$) • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times GGN$; • AST i ALT w surowicy $\leq 2,0 \times GGN$; • Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml / min (za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta); • Wyjściowa skala sprawności według ECOG ≤ 2. • W przypadku kobiet w wieku rozrodczym – deklaracja stosowania skutecznej antykoncepcji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów BCL-2, np. wenetoklaksu, ABT-199, lub inhibitorów BCR, np. inhibitorów BTK lub inhibitorów PI3K. Wcześniejsze przyjmowanie bendamustyny jest dozwolone, jeśli badacz zdecydował się na leczenie w Ramieniu B idelalizybem z rytuksymabem. Ponowne leczenie bendamustyną jest dozwolone, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała > 24 miesiące. • Chłoniak lub białaczka OUN; • Rozpoznana lub przebyta białaczka prolimfocytowa; podejrzenie lub przebieg zespołu Richtera; • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość samoistna; • Otrzymywanie jakiegokolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku w ciągu 30 dni od podania 1 dawki leku badanego; • Wcześniejsza terapia przeciwciałami skoniugowanymi z toksynami lub radioizotopami; • Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania 1. dawki leku; • Przebyta choroba nowotworowa, z wyłączeniem wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka in	niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych	W zależności od wyboru badacza: <u>a) Idelalizyby:</u> 150 mg 2x1 w skojarzeniu z RTX 375 mg/m² pc. dożylnie w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie dożylnie 500 mg/m² pc. co 2 tygodnie przez 4 dawki, po czym co 4 tygodnie przez 3 dawki, łącznie 8 infuzji <u>b) Bendamustyna:</u> 70 mg/m² pc. (dzień 1. i 2. każdego cyklu trwającego 28 dni) w skojarzeniu z RTX (375 mg/m² pc./500 mg/m² pc.) w 1. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni przez max. 6 cykli	– Odnotowano wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 35 osób (23%); – w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r., ocena skuteczności została dokonana jedynie przez badaczy, ocena przez niezależną komisję została przeprowadzona jedynie dla wyników z wcześniejszej daty odcięcia; – krótki okres obserwacji
---	--	---	---	--

ASCEND – ChPL, EPAR, Ghia 2020

	situ lub innych nowotworów leczonych bez oznak aktywnej choroby >2 lat przed badaniem przesiewowym i przy niskim ryzyku nawrotu; • Znana historia zakażenia HIV lub jakiejkolwiek niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe; • Aktywna infekcja cytomegalowirusem; • Czynne zakażenie wirusem WZW B lub C; • Rozpoznane lub przebyte zapalenie płuc wywołane lekami; • Zespół złego wchłaniania lub inny stan, który mógłby zaburzać wchłanianie doustnego leku; • Otrzymanie szczepionki z żywym wirusem w ciągu 28 dni od 1. dawki badanego leku; • Poważna choroba sercowo – naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakakolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 zgodnie z New York Heart Association Functional Classification lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania; • Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Znana historia skaz krwotocznych (np. hemofilia, choroba von Willebranda) • Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; • Konieczne leczenie inh bitorami pompy protonowej; • Konieczne leczenie silnym inh bitorem / induktorem CYP3A; • Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym			
	Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
	Mediana wieku (zakres) – lata		68 lat (IQR: 32-89)	67 lat (IQR: 34-90)
	Płeć męska – n/N (%)		70	65
	Wynik w skali ECOG (%)	0	37	35
		1	50	51
		2	12	14

ASCEND – ChPL, EPAR, Ghia 2020							
Punkt końcowy			Interwencja	Kontrola	Istotność statystyczna różnic		
Zdarzenie		Okres obserwacji			Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)	
Zgon, n/N (%)	Ocena IRC		16 miesięcy	15/155 (9,7)	18/155 (1,6)	HR=0,84 (0,42; 1,66) ^RR=0,83 (0,44; 1,59)	-
	Ocena INV		22,1 miesięcy	21/155 (13,5)	26/155 (16,8)	HR=0,78 (0,44; 1,40) ^RR=0,81 (0,48; 1,37)	-
Przeżycie wolne od progresji	Ocena IRC	Liczba zdarzeń, n/N (%)	16,1 miesiąca	27/155 (17,4)	68/155 (43,9)	HR=0,31 (0,20; 0,49) ^RR=0,39 (0,27; 0,58)	^NNT=4 (2,76; 6,01)
		PD, n/N (%)		19 /155 (12,3)	59 /155 (38,1)		
		Mediana (95% CI), miesiące		NR	16,5 (14,0; 17,1)		
	Ocena INV	Liczba zdarzeń, n/N (%)	AKA – 22,1 miesiąca IR/BR – 21,9 miesiąca	35 (22,6)	90 (58,1)	HR=0,27 (0,18; 0,40) ^RR=0,39 (0,28; 0,54)	^NNT=3 (2,19; 3,95)
		PD, n/N (%)		23 (14,8)	79 (51)		
		Mediana (95% CI), miesiące		NR	16,8 (14,1; 22,4)		
	Odsetek najlepszych odpowiedzi całkowitych (CR + CRi + nPR +PR)**	Ocena IRC	ORR, n (%) (95% CI)	bd	126 (81,3) (74,4; 86,6)	117 (75,5) (68,1; 81,6)	^RR=1,08 (0,95; 1,21)
CR, n (%)			0		2 (1,3)		
PR, n (%)			126 (81,3)		115 (74,2)		
Ocena INV		ORR, n (%) (95% CI)	124 (80) (73; 85,5)		130 (83,9) (77,3; 88,8)	^RR=0,95 (0,85; 1,06)	-
		CR, n (%)	0,3516		-		
		PR, n (%)	114 (73,5)		122 (78,7)		
Czas trwania odpowiedzi (DoR)		Ocena IRC			NR	13,6 (11,9; NR)	-
	Ocena INV		NR	18 (11,9; 19,8)	-	-	
Czas do następnego leczenia (TTNT)	Ocena IRC		NR	NR	HR=0,35 (0,21; 0,58)	-	
	Ocena INV		NR	22,6 (17,5; 25,3)	HR=0,30 (0,20; 0,46)	-	
Profil bezpieczeństwa (AKA vs IR / BR)							

ASCEND – ChPL, EPAR, Ghia 2020						
Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Event)	Pacjenci z ≥1 TEAE stopnia ≥3	bd	76 (49,4)	106 (89,8) / 17 (48,6)	AKA vs. IR: ^RR=0,55 (0,46; 0,65)	^NNT=3 (1,97; 3,30)
					AKA vs. BR: ^RR=1,06 (0,70; 1,48)	-
	Neutropenia		24 (15,6)	47 (39,8) / 11 (31,4)	AKA vs. IR: ^RR=0,31 (0,26; 0,60)	^NNT= 5 (2,91; 7,08)
					AKA vs. BR: ^RR=0,49 (0,27; 0,91)	^NNT= 7 (3,34; 56,58)
	Anemia		18 (11,7)	8 (6,8) / 3 (8,6)	-	-
	Zapalenie płuc		8 (5,2)	10 (8,5) / 1 (2,9)	-	-
	Trombocytopenia		6 (3,9)	9 (7,6) / 1 (2,9)	-	-
	Infekcja górnych dróg oddechowych		3 (1,9)	4 (3,4) / 1 (2,9)	-	-
	Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej		2 (1,3)	10 (8,5) / 1 (2,9)	-	-
	Biegunka		2 (1,3)	28 (23,7) / 0	-	-
	Spadek liczby neutrofilii		2 (1,3)	9 (7,6) / 1 (2,9)	-	-
	Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej		2 (1,3)	6 (5,1) / 1 (2,9)	-	-
	Gorączka neutropeniczna		1 (0,6)	3 (2,5) / 1 (2,9)	-	-
	Grypa		1 (0,6)	2 (1,7) / 1 (2,9)	-	-
	Gorączka		1 (0,6)	8 (6,8) / 1 (2,9)	-	-
≥1 ciężkie zdarzenie niepożądane (%)			44 (28,6)	66 (55,9) / 8 (25,7)	AKA vs. IR: ^RR=0,51 (0,38; 0,69)	^NNT=4 (2,68; 6,79)
					AKA vs. BR: ^RR=1,25 (0,64; 2,41)	-
Wnioski Autorów: stosowanie akalabrutynibu u pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową wiązało się z istotnym zwiększeniem PFS w porównaniu do leczenia idelalizibem-rytuksymabem lub bendamustyną-rytuksymabem, wykazywało także akceptowalny profil bezpieczeństwa/						
^ obliczenia własne Agencji bd – brak danych CR – odpowiedź całkowita; CRi - odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją morfologii krwi; INV – badacz; IRC – niezależna komisja; NR – nie osiągnięto; PD – progresja choroby; PR – odpowiedź częściowa;						

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Dodatkowe informacje z EPAR

Disease or condition

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common form of leukaemia in Europe and North America, and mainly, though not exclusively, affects older individuals. The World Health Organization (WHO) classification of hematopoietic neoplasias describes CLL as leukemic, lymphocytic lymphoma, being only distinguishable from SLL (small lymphocytic lymphoma) by its leukemic manifestation. In the WHO classification, CLL, by definition, is always a disease of neoplastic B-cells, while the entity formerly described as T-CLL is now called T-cell prolymphocytic leukaemia (T-PLL).

Epidemiology

CLL is a malignancy of B cells that predominantly affects an elderly population. It is the most prevalent form of adult leukaemia, with an age-adjusted incidence of 3.3–6.4 per 100,000 person-years and a median age at diagnosis of 70 years.

Biologic features

The leukaemia cells found in the blood smear are characteristically small, mature lymphocytes with a narrow border of cytoplasm and a dense nucleus lacking discernible nucleoli and having partially aggregated chromatin. Gumprecht nuclear shadows, or smudge cells, found as cellular debris, are additional morphologic features commonly associated with CLL. A small percentage of larger or atypical cells or prolymphocytes can be found admixed with morphologically typical CLL cells. Finding $\geq 55\%$ prolymphocytes would favour a diagnosis of prolymphocytic leukaemia (B-cell PLL). However, the diagnosis of B-cell PLL remains difficult and is solely based on morphological criteria, because no reliable immunological or genetic marker has been identified. A significant proportion of circulating prolymphocytes ($\geq 10\%$) seems to indicate a more aggressive form of CLL (with NOTCH1 or genetic TP53 aberrations). The definition of SLL requires the presence of lymphadenopathy and the absence of cytopenias caused by a clonal marrow infiltrate. Additionally, the number of B lymphocytes in the peripheral blood should be $< 5.000/\mu\text{L}$. In SLL, the diagnosis should be confirmed by histopathological evaluation of a lymph node biopsy or biopsy of other tissues. Some patients may present with enlarged lymph nodes that are not suspicious for solid tumours and with peripheral blood B lymphocytes $< 5.000/\mu\text{L}$ that carry a typical CLL immunophenotype. In these cases, a tissue or lymph node biopsy to establish the diagnosis of SLL may have limited clinical consequences and be omitted.

Clinical presentation and diagnosis

The diagnosis of CLL requires the presence of ≥ 5000 B-lymphocytes/ μL in the peripheral blood, sustained for at least 3 months. The clonality of these B-lymphocytes needs to be confirmed by demonstrating immunoglobulin light chain restriction using flow cytometry. Diagnosis is established using peripheral blood and immunophenotyping and requires a minimum of 5×10^9 monoclonal B cells that co-express the surface antigens CD5, CD19, CD20, and CD23.

CLL has a variable course, with survival ranging from months to decades. Major progress has been made in identification of molecular and cellular markers that could predict disease progression in patients with CLL. In particular, the mutational profile of immunoglobulin genes and some cytogenetic abnormalities are important predictors of prognosis. Available treatments generally induce remission, although nearly all patients relapse, and CLL remains an incurable disease.

Management

The treatment of CLL has evolved significantly over the last several decades. While alkylator therapy was used in the past (O'Brien et al. 1995), randomised trials have demonstrated a higher response rate and longer progression-free survival (PFS) with fludarabine-and cyclophosphamide-based combinations in young, fit patients with CLL (Johnson et al. 1996; Rai et al. 2000; Leporrier et al. 2001; Eichhorst et al. 2006; Catovsky et al. 2007; Flinn et al. 2007). At the same time, the chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab was introduced for the

treatment of CLL (Byrd et al. 2001, O'Brien et al. 2001). The efficacy of rituximab has been improved by combining it with traditional cytotoxic agents such as fludarabine (Byrd et al. 2003, Byrd et al. 2005) or fludarabine plus cyclophosphamide (Wierda et al. 2005), which have produced high complete remission (CR) rates and extended PFS compared with historical controls. A large randomised clinical trial, reported by the German CLL study group, has shown the benefit of the addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide (FCR) in PFS and overall survival (OS) in patients with previously untreated CLL (Hallek et al. 2010). Bendamustine in combination with rituximab (BR) has also been studied in frontline CLL and was found to be less toxic, but also less efficacious than FCR (Eichhorst et al. 2016). Patients who have high risk cytogenetics such as deletions in the long arm of chromosome 11 (11q del) or in the short arm of chromosome 17 (17p del) have inferior outcomes and may prove to be refractory to therapy and/or experience short remission durations and rapid progression of disease when treated with standard and currently available treatment regimens (Hallek et al. 2010, Hillmen et al. 2007). In addition, elderly patients and those with comorbidities are often unable to tolerate combination chemoimmunotherapy regimens, or experience inferior clinical outcomes when treated with these regimens. Currently, CLL remains an incurable disease with relapse inevitable and most patients requiring multiple lines of therapy. Therapeutic choice after relapse requires the evaluation of the intensity of the previous therapies, the duration of response (DOR) to those therapies, and patient comorbidities. Allogeneic stem cell transplant is only recommended in eligible patients with high-risk disease failing novel targeted therapies (i.e. BTK and BCL2 inhibitors). In the last decade, anti-CD20 monoclonal antibodies (obinutuzumab, ofatumumab) were added to new and effective combination regimens. The development of targeted therapies against B cell markers/antigens or against components of the B-cell receptor (BCR) such as BTK inhibitor (ibrutinib), BCL2 inhibitor (venetoclax) or PI3K δ inhibitor (idelalisib) have demonstrated efficacy with less toxicity (Wiestner 2015).

12.2. Cennik technologii lekowych

Tabela 48. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021 r., wynoszącym 1,00 USD=3,70 PLN, 1,00 EUR=4,48 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Calquence	Akalabrutyn b	100	mg	kapsułki twarde	6000	mg					
Calquence	Akalabrutyn b	100	mg	kapsułki twarde	5600	mg					
Gazyvaro	Obinutuzumab	1000	mg	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1000	mg	3 264,08	2 695,78	12 077,10	12,08	obwieszczenie MZ z 21 grudnia 2020

12.1. Założenia do określenia populacji docelowej oraz wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych

LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ LIMFOCYTOWĄ (CLL) AKALABRUTYNIBEM												
POPULACJA DOCELOWA	SZCZEGÓŁOWE WARUNKI STOSOWANIA	MONITOROWANIE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA										
I – LECZENIE AKALABRUTYNIBEM W MONOTERAPII LUB W SKOJARZENIU Z OBINITUZUMABEM PACJENTÓW Z NIELECZONĄ WCZEŚNIEJ PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Populacja docelowa może zostać określona w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z badania ELEVATE TN, stanowiącego podstawę rejestracji produktu leczniczego Calquence w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. 1. <u>Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego ELEVATE TN:</u> • Wcześniej nieleczeni pacjenci z grupy unfit w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z wynikiem CIRS-G > 6 lub kliresem kreatyniny 30-69 ml / min; • Dorośli mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008); • Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia; • ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego; • Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$; • AST i ALT/SGPT w surowicy $\leq 3,0 \times \text{GGN}$; • Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min; • Wyjściowa skala sprawności wg ECOG ≤ 2.	Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. <u>Dawkowanie [ChPL]</u> Zalecana dawka wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). Należy zapoznać się z charakterystyką obinituzumabu, aby uzyskać informacje dotyczące zalecanego dawkowania obinituzumabu. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynosi około 12 godzin. Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. <u>Dostosowanie dawki [ChPL]</u> • Działania niepożądane Zalecane modyfikacje dawkowania produktu Calquence z powodu wystąpienia działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 przedstawiono w Tabeli 1. Tabela 1. Zalecane dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych* <table> <tr> <th>Działanie niepożądane</th><th>Wystąpienie działania niepożądanego</th><th>Modyfikacja dawki (Dawka początkowa =100 mg co około 12 godzin)</th></tr> <tr> <td rowspan="3">Małopłytkowość 3. st. z krwawieniem, Małopłytkowość 4. st. LUB Neutropenia 4. st., trwająca dłużej niż 7 dni Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym</td><td>Pierwsze i drugie</td><td>Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence w dawce 100 mg co około 12 godzin</td></tr> <tr> <td>Trzecie</td><td>Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę</td></tr> <tr> <td>Czwarte</td><td>Zakończyć podawanie produktu Calquence</td></tr> </table>	Działanie niepożądane	Wystąpienie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki (Dawka początkowa =100 mg co około 12 godzin)	Małopłytkowość 3. st. z krwawieniem, Małopłytkowość 4. st. LUB Neutropenia 4. st., trwająca dłużej niż 7 dni Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	Pierwsze i drugie	Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence w dawce 100 mg co około 12 godzin	Trzecie	Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę	Czwarte	Zakończyć podawanie produktu Calquence	Wskaźniki oceny efektywności i oczekiwanych korzyści wynikających z zastosowania givosyranu zostały określone w oparciu o punkty końcowe oceniane w badaniach rejestracyjnych: • OS; • PFS; • ORR; • DOR; • TTNT*.
Działanie niepożądane	Wystąpienie działania niepożądanego	Modyfikacja dawki (Dawka początkowa =100 mg co około 12 godzin)										
Małopłytkowość 3. st. z krwawieniem, Małopłytkowość 4. st. LUB Neutropenia 4. st., trwająca dłużej niż 7 dni Toksyczności niehematologiczne w stopniu nasilenia 3. lub wyższym	Pierwsze i drugie	Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence w dawce 100 mg co około 12 godzin										
	Trzecie	Przerwać podawanie produktu Calquence Po zmniejszeniu nasilenia toksyczności do stopnia 1. lub powrotu do stanu początkowego można wznowić podawanie produktu Calquence ze zmniejszoną częstością w dawce 100 mg raz na dobę										
	Czwarte	Zakończyć podawanie produktu Calquence										

2. <u>Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego ELEVATE TN:</u> • Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie systemowe CLL; • Rozpoznanie chłoniaka lub białaczki OUN; • Rozpoznana białaczka prolimfocytarna lub przebyty lub podejrzewany zespół Richtera; • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub idiopatyczna płamica małopłytkowa; • Poważna operacja w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; • Wcześniejszy nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka szyjki macicy in situ lub innego nowotworu złośliwego leczonego bez oznak aktywnej choroby >3 lata przed badaniem przesiewowym i o niskim ryzyku nawrotu; • Poważna choroba sercowo-naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroby serca klasy 3 lub 4 zgodnie z <i>New York Heart Association Functional Classification</i> lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania; • Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; • Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej; • Konieczne leczenie silnym inhibitorem / induktorem CYP3A; • Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w	*Stopień nasilenia działań niepożądanych oceniano zgodnie z powszechnymi kryteriami terminologicznymi dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Onkologii (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, NCI CTCAE) wersja 4.03. • Interakcje Zalecenia dotyczące stosowania produktu Calquence z inhibitorami lub induktorami CYP3A oraz lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego przedstawiono w Tabeli 2. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Produkty lecznicze podawane jednocześnie</th><th>Zalecane podawanie produktu Calquence</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Inhibitory CYP3A</td><td>Silny inhibitor CYP3A</td><td>Unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli te inhibitory będą stosowane krótkotrwale (np. leki stosowane w leczeniu zakażeń przez nie więcej niż 7 dni), należy przerwać podawanie produktu Calquence.</td></tr> <tr> <td>Umiarkowany inh bitor CYP3A</td><td>Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inh bity CYP3A.</td></tr> <tr> <td>Słaby inhibitor CYP3A</td><td>Nie ma konieczności dostosowania dawki.</td></tr> <tr> <td>Induktory CYP3A</td><td>Silny induktor CYP3A</td><td>Unikać jednoczesnego stosowania.</td></tr> <tr> <td rowspan="3">Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego</td><td>Inhibitory pompy protonowej</td><td>Unikać jednoczesnego stosowania</td></tr> <tr> <td>Antagoniści receptora H2</td><td>Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2.</td></tr> <tr> <td>Leki zobojętniające sok żołądkowy</td><td>Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.</td></tr> </tbody> </table> <u>Pominięcie przyjęcia dawki [ChPL]</u> Jeśli pacjent pominął dawkę produktu Calquence o ponad 3 godziny, należy go poinstruować, aby przyjął kolejną przepisaną dawkę o regularnej, wyznaczonej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki produktu Calquence w celu uzupełnienia pominiętej dawki. <u>Szczególne populacje pacjentów [ChPL]</u> • Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat). • Zaburzenia czynności nerek		Produkty lecznicze podawane jednocześnie	Zalecane podawanie produktu Calquence	Inhibitory CYP3A	Silny inhibitor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli te inhibitory będą stosowane krótkotrwale (np. leki stosowane w leczeniu zakażeń przez nie więcej niż 7 dni), należy przerwać podawanie produktu Calquence.	Umiarkowany inh bitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inh bity CYP3A.	Słaby inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki.	Induktory CYP3A	Silny induktor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania.	Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego	Inhibitory pompy protonowej	Unikać jednoczesnego stosowania	Antagoniści receptora H2	Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2.	Leki zobojętniające sok żołądkowy	Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.	
	Produkty lecznicze podawane jednocześnie	Zalecane podawanie produktu Calquence																				
Inhibitory CYP3A	Silny inhibitor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli te inhibitory będą stosowane krótkotrwale (np. leki stosowane w leczeniu zakażeń przez nie więcej niż 7 dni), należy przerwać podawanie produktu Calquence.																				
	Umiarkowany inh bitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki. Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem działań niepożądanych, jeśli przyjmują umiarkowane inh bity CYP3A.																				
	Słaby inhibitor CYP3A	Nie ma konieczności dostosowania dawki.																				
Induktory CYP3A	Silny induktor CYP3A	Unikać jednoczesnego stosowania.																				
Leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego	Inhibitory pompy protonowej	Unikać jednoczesnego stosowania																				
	Antagoniści receptora H2	Produkt Calquence należy przyjmować 2 godziny przed przyjęciem (lub 10 godzin po przyjęciu) antagonisty receptora H2.																				
	Leki zobojętniające sok żołądkowy	Odstęp pomiędzy przyjęciem produktów leczniczych powinien wynosić co najmniej 2 godziny.																				

ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • Znana historia zakażenia wirusem HIV; • Znana historia skaz krwotocznych. II – LECZENIE AKALABRUTYNIBEM PACJENCÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ, KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI CO NAJMNIEJ JEDNĄ TERAPIĘ Populacja docelowa może zostać określona w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia z badania ASCEND, stanowiącego podstawę rejestracji produktu leczniczego Calquence w populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 terapią. 1. <u>Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego ASCEND:</u> • Pacjenci z nawracającą lub oporną CLL, którzy przyjęli min. 1 terapię systemową dla CLL; • Dorośli (≥ 18 r.ż.) mężczyźni i kobiety z udokumentowaną CLL CD20-dodatnią, którzy spełniali opublikowane kryteria diagnostyczne IWCLL 2008 (Hallek i wsp. 2008); • Spełnienie min. 1 z kryteriów IWCLL 2008 dotyczących konieczności leczenia; • Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 0,75 \times 10^9/l$ lub $\geq 0,50 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego; • Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ u osób z udokumentowanym zajęciem szpiku kostnego (wykluczono pacjentów z małopłytkowością zależną od transfuzji); Jeśli badacz wybrał BR jako leczenie w ramieniu B, liczba płytek krwi musi wynosić $\geq 75\ 000$ komórek / μl ($75 \times 10^9/l$); • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times GGN$; • AST i ALT w surowicy $\leq 2,0 \times GGN$; • Szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 30 ml / min (za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta);	Nie przeprowadzono szczególnych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych z produktem Calquence leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie oraz okresowo kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy. Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) produkt Calquence należy podawać tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i takich pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów działań toksycznych. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych. • Zaburzenia czynności wątroby Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha, klasa B wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące od 1,5 do 3-krotności górnej granicy normy [GGN] i dowolna aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]). Jednakże, pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować pod kątem objawów toksyczności. Nie zaleca się stosowania produktu Calquence u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Childa-Pugha lub stężenie bilirubiny całkowitej przekraczające 3-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT). • Ciężkie choroby serca Pacjenci z ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego zostali wykluczeni z badań klinicznych z produktem leczniczym Calquence. • Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Calquence u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne. <u>Sposób podawania [ChPL]</u> 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. Kapsułek nie należy rozgryzać, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ może to wpłynąć na wchłanianie produktu leczniczego w organizmie. <u>Przeciwwskazania</u> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <u>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</u>	
---	---	--

• Wyjściowa skala sprawności według ECOG ≤ 2. • W przypadku kobiet w wieku rozrodczym – deklaracja stosowania skutecznej antykoncepcji. 2. <u>Kryteria wykluczenia z badania rejestracyjnego ASCEND:</u> • Wcześniejsze przyjmowanie inhibitorów BCL-2, np. wenetoklaksu, ABT-199, lub inhibitorów BCR, np. inhibitorów BTK lub inhibitorów PI3K. Wcześniejsze przyjmowanie bendamustyny jest dozwolone, jeśli badacz zdecydował się na leczenie w Ramieniu B idelalizybem z rytuksymabem. Ponowne leczenie bendamustyną jest dozwolone, jeśli wcześniejsza odpowiedź na bendamustynę trwała > 24 miesiące. • Chłoniak lub białaczka OUN; • Rozpoznana lub przebyta białaczka prolimfocytarna; podejrzenie lub przebiecie zespołu Richtera; • Niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość samoistna; • Otrzymywanie jakiejkolwiek chemioterapii, radioterapii wiązką zewnętrzną, przeciwciał przeciwnowotworowych lub badanego leku w ciągu 30 dni od podania 1 dawki leku badanego; • Wcześniejsza terapia przeciwciałami skoniugowanymi z toksynami lub radioizotopami; • Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni od podania 1. dawki leku; • Przebyta choroba nowotworowa, z wyłączeniem wyjątkiem odpowiednio leczonego czerniaka wywodzącego się ze złośliwej plamy soczewicowatej, nieczerniakowatego raka skóry, raka in situ lub innych nowotworów leczonych bez oznak aktywnej choroby >2 lat przed badaniem przesiewowym i przy niskim ryzyku nawrotu;	• Krwotok U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zdarzenia krwotoczne, w tym krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego, niektóre zakończone zgonem. Takie zdarzenia wystąpiły u pacjentów zarówno z małopłytkowością, jak i bez małopłytkowości. Krwawienia na ogół były mniej ciężkie i obejmowały występowanie siniaków oraz wybroczyn. Mechanizm odpowiedzialny za występowanie krwawienia nie został wyjaśniony. Pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe mogą być narażeni na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz rozważyć dodatkowe monitorowanie pacjenta w kierunku przedmiotowych objawów krwawienia, gdy jednocześnie stosowanie jest medycznie konieczne. Nie należy podawać warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Calquence. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany ze wstrzymaniem podawania produktu leczniczego Calquence przez co najmniej 3 dni przed i po zabiegu chirurgicznym. • Zakażenia U pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem, wystąpiły ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe lub grzybicze), w tym zdarzenia zakończone zgonem. Zakażenia te występowały przede wszystkim u pacjentów bez neutropenii 3. lub 4. stopnia, a zakażenia z neutropenią zgłaszano u 1,9% wszystkich pacjentów. Odnotowano zakażenia wywołane reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) i wirusa półpaśca (HZV), aspergilozę oraz postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML). • Reaktywacja wirusa Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Calquence. Należy ustalić status wirusa zapalenia wątroby typu B (wzw B) przed rozpoczęciem leczenia produktem Calquence. Jeżeli wynik badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B okaże się dodatni, przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z hepatologiem, a pacjenta należy monitorować i leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami medycznymi dotyczącymi zapobiegania reaktywacji zapalenia wątroby typu B. Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), w tym przypadki zakończone zgonem, po zastosowaniu produktu leczniczego Calquence w kontekście wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania terapii	
--	---	--

• Znana historia zakażenia HIV lub jakiegokolwiek niekontrolowane zakażenie ogólnoustrojowe; • Aktywna infekcja cytomegalowirusem; • Czynne zakażenie wirusem WZW B lub C; • Rozpoznane lub przebyte zapalenie płuc wywołane lekami; • Zespół złego wchłaniania lub inny stan, który mógłby zaburzać wchłanianie doustnego leku; • Otrzymanie szczepionki z żywym wirusem w ciągu 28 dni od 1. dawki badanego leku; • Poważna choroba sercowo–naczyniowa, np. niekontrolowana lub objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub jakiegokolwiek choroba serca klasy 3 lub 4 zgodnie z New York Heart Association Functional Classification lub QTc >480 msec przed włączeniem do badania; • Historia udaru lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • Znana historia skaz krwotocznych (np. hemofilia, choroba von Willebranda) • Wymagane lub otrzymywane leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub antagonistami witaminy K w ciągu 7 dni od pierwszej dawki badanego leku; • Konieczne leczenie inhibitorami pompy protonowej; • Konieczne leczenie silnym inhibitorem / induktorem CYP3A; • Obecność wrzodu żołądkowo-jelitowego rozpoznanego za pomocą endoskopii w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.	immunosupresyjnej. Lekarze powinni brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi. W przypadku podejrzenia PML należy wykonać odpowiednie badania diagnostyczne, a leczenie produktem Calquence należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML. W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa i przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki PML, w tym badania MRI, najlepiej z podaniem kontrastu, badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i ponowną ocenę neurologiczną. Należy rozważyć profilaktykę zgodną ze standardami leczenia u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych. Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i zastosować odpowiednie leczenie. • Cytopenie Cytopenie o nasileniu 3. lub 4. stopnia występujące podczas leczenia, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy kontrolować pełną morfologię krwi zgodnie ze wskazaniami medycznymi. • Drugi pierwotny nowotwór złośliwy Drugie pierwotne nowotwory złośliwe, w tym nowotwory złośliwe skóry i nowotwory złośliwe o lokalizacji innej niż skóra, występowały u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Często zgłaszano nowotwory złośliwe skóry. Należy monitorować pacjentów w kierunku występowania nowotworów złośliwych skóry i zalecać im ochronę skóry przed ekspozycją na słońce. • Migotanie przedsionków Migotanie/trzepotanie przedsionków występowało u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonych produktem Calquence w monoterapii i w skojarzeniu z obinutuzumabem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów (np. kołatanie serca, zawroty głowy, omdlenie, ból w klatce piersiowej, duszność) migotania przedsionków i trzepotania przedsionków oraz wykonać badanie EKG zgodnie ze wskazaniami medycznymi. U pacjentów, u których podczas leczenia produktem Calquence wystąpi migotanie przedsionków należy przeprowadzić dokładną ocenę ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów narażonych na wysokie ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej należy rozważyć ściśle kontrolowane leczenie lekami przeciwzakrzepowymi i opcje leczenia alternatywne do produktu Calquence. • Inne produkty lecznicze	
---	--	--

	Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A z produktem leczniczym Calquence może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do zwiększonego ryzyka działań toksycznych. Natomiast jednoczesne podawanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na akalabrutynib, a w rezultacie do ryzyka braku skuteczności. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A. W przypadku krótkotrwałego stosowania tych inhibitorów (np. leków przeciwwzakaźnych przez okres do siedmiu dni), należy przerwać leczenie produktem Calquence. Jeśli konieczne jest podanie umiarkowanego inhibitora CYP3A, należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów działań toksycznych. Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A4 ze względu na ryzyko braku skuteczności. • Substancje pomocnicze Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za wolny od sodu.	
--	---	--

ANC – bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*); CIRS-G - Cumulative Illness Rating Score Geriatric; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; GGN – górna granica normy; ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; TTNT – czas do następnego leczenia

* TTNT w badaniu zdefiniowano jako czas od randomizacji do rozpoczęcia nieokreślonej w protokole terapii przeciwnowotworowej z powodu CLL lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej;

-
1. EMA, Essessment Report Calquence, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/calquence-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp z dnia 7.01.2021]
 2. Hus, I., Wołowicz, D. (2020). Przewlekła białaczka limfocytowa. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja, Tom 6, Supl. A (2020) (aktualizacja 26.05.2020); http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf [dostęp z dnia 7.01.2021]
 3. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> [dostęp z dnia 11.01.2021]
 4. Szczeklik P., Gajewski A. Interna Szczeklika 2017, wyd. 8, Kraków 2017
 5. Waweru C. et al. Health-Related Quality of Life and Economic Burden in Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 2019; 134 (Supplement_1): 5812. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125909>
 6. [GBD Results Tool | GHDx \(healthdata.org\)](https://www.healthdata.org/gbd-results-tool)
 7. Hus, I., Wołowicz, D. (2020). Przewlekła białaczka limfocytowa. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja, Tom 6, Supl. A (2020), pp.242-265. Pozyskano z: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf, dostęp z 07.01.2021
 8. Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C., & Kater, A. i in. (2020). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals Of Oncology, 32(1), 23-33. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019.
 9. NCCN, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2021 – December 3, 2020
 10. Orphanet: B cell chronic lymphocytic leukemia. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10899&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&title=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10899&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&title=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&search=Disease_Search_Simple) [dostęp z dnia 11.01.2021]
 11. Białaczki | Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/bialaczki/> [dostęp z dnia 11.01.2021]
 12. SEER. Leukemia, CSR 1975-2015. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/sect_13_leukemia.pdf.
 13. Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C., & Kater, A. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals Of Oncology 2020, 32(1), 23-33. Doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Pozyskano z: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42469-X/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42469-X/pdf) [dostęp z 07.01.2021]
 14. SEER stat fact sheets: chronic lymphocytic leukemia (CLL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
 15. Główny Urząd Statystyczny, Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2020 r. Stan w dniu 30 czerwca. Warszawa 2020
 16. AOTMiT. (2017) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: 91.1)” Analiza weryfikacyjna (Nr: OT.4351.22.2017). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AWA/071_AWA_OT_4351_22_2017_Zydelig_CLL_2017.08.04.pdf.
 17. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. (2016) Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: "Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10- C91.1) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.2.2016. 18.
 18. ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET IDELALIZYB W TERAPII PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ LIMFOCYTOWĄ Z OBECNOŚCIĄ DELECJI 17P I/LUB MUTACJI TP53 PO NIEPOWODZENIU PRZYNAJMIENIEJ JEDNEJ LINII LECZENIA, luty 2017, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AW/071_AW_4_OT.4351.22.2017_Zydelig_CLL_2017.08.03.pdf

-
19. Mato A, Nabhan C, Lamanna N, et al. The Connect CLL Registry: final analysis of 1494 patients with chronic lymphocytic leukemia across 199 US sites. *Blood Adv.* 2020;4(7):1407-1418. doi:10.1182/bloodadvances.2019001145
20. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al: Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 380:2225-2236, 2019
21. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, Simkovic M, Samoilova O, Novak J, Ben-Yehuda D, Strugov V, Gill D, Gribben JG, Hsu E, Lih CJ, Zhou C, Clow F, James DF, Styles L, Flinn IW. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):43-56. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30788-5. Epub 2018 Dec 3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):e10. PMID: 30522969.
22. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02477696>
23. Higgins J.P.T., Grees S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
24. EMA, Charakterystyka produktu leczniczego Calquence; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf [dostęp z dnia 15.01.2021]
25. Goede V. et al., OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY, EHA Library. Goede V. 06/15/18; 215923; S151
26. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353-1363. doi:10.1002/ajh.25638
27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
28. <http://www.nice.org.uk/>
29. <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
30. HIQA. (2021). Health Information and Quality Authority. Pozyskano z: <https://www.hiqa.ie/>, dostęp z 18.01.2021
31. AWMSG. (2021). All Wales Medicines Strategy Group. Pozyskano z: <https://awmsg.nhs.wales/>, dostęp z 18.01.2021
32. <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>
33. <http://www.health.gov.on.ca/en/>
34. <http://www.has-sante.fr>
35. <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
36. <https://www.g-ba.de/>, <https://www.iqwig.de/>
37. <http://www.health.gov.au>
38. CADTH. (2021). Acalabrutinib (Calquence) CLL (previously untreated) pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation. Pozyskano z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf, dostęp z 14.01.2020
39. CADTH. (2021). Acalabrutinib (Calquence) CLL (previously untreated) pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation. Pozyskano z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf, dostęp z 14.01.2020
40. Pharmacoeconomic report – acalabrutinib (Calquence). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnEGR_REDACTABBREV_EC_Post17Nov2020_final.pdf, dostęp z 14.01.2020
41. NICE. (2020). Appraisal consultation document. Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Pozyskano z: HYPERLINK "https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10532/documents/129" <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10532/documents/129>, dostęp z 14.01.2020

-
42. Vreman RA, Geenen JW, Hövels AM, Goettsch 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 Dec;17(6):883-893. doi: 10.1007/s40258-019-00496-1. PMID: 31317510; PMCID: PMC6885502.
43. CADTH. (2021). Acalabrutinib (Calquence) previously untreated CLL – pERC Final Recommendation. Pozyskano z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10210AcalabrutinibCLL%28previously%20untreated%29_FnRec_pERC%20Chair%20Approved_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf, dostęp z 13.01.2020
44. CADTH. (2020). Acalabrutinib (Calquence) CLL – pERC Final Recommendation. Pozyskano z: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10211AcalabrutinibCLL_fnRec_REDACT_EC_Post17Nov2020_final.pdf, dostęp z 12.01.2020
45. NICE. (2021). Acalabrutinib for untreated and treated chronic lymphocytic leukaemia [ID1613]. In development [GID-TA10532]. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10532>, dostęp z 13.01.2020
46. AWMSG. (2020). Medicines appraisals and guidance. Acalabrutinib (Calquence). Pozyskano z: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/acalabrutinib-calquence/>, dostęp z 18.01.2020
47. HAS. (2020). Orde du jour. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/2020_12_11_odj_cd_2020_12_17_vd_signe.pdf, dostęp z 13.01.2020
48. HAS. (2020). Décision n° 2020.0297/DC/SEESP du 17 décembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé constatant l'impact significatif du produit CALQUENCE sur les dépenses de l'assurance maladie. Pozyskano z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227594/fr/decision-n-2020-0297/dc/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-calquence-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie, dostęp z 13.01.2020
49. G-BA. (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie). Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/610/>, dostęp z 13.01.2020
50. G-BA. (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung). Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/>, dostęp z 13.01.2020
51. G-BA. (2020). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie). Pozyskano z: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/611/>, dostęp z 13.01.2020
52. Zorginstituut. (2020). Sluis voor dure geneesmiddelen. Pozyskano z: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen>, dostęp z 13.01.2020