

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACALABRUTINIBUM

INDICAȚIE:

- *Calquence în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratați anterior, care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.*
- *Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.*

Data depunerii dosarului

12.10.2021

Numărul dosarului

17449

PUNCTAJ: 84 / 92



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Acalabrutinibum
1.2. DC: Calquence 100 mg capsule tari
1.3 Cod ATC: L01EL02
1.4 Data eliberării APP: 05 noiembrie 2020
1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică: Administrare orală, ambalajului

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrație	100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere din Al/Al cu simbolurile soarelui/lunii x 60 capsule

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere din Al/Al cu simbolurile soarelui/lunii x 60 capsule
Concentrație	100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	22.982,65
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	383,04

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice :

Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

Precizare DETM

Astrazeneca AB în calitate de deținător al autorizației de introducere pe piață, prin reprezentantul legal AstraZeneca Pharma SRL, a depus la dosar o completare a documentației pentru indicațiile autorizate centralizat,

menționate anterior, cu solicitarea de a lua în calcul în procesul de analiză și evaluare următoarele populații de pacienți cu LLC cărora li se adresează terapia cu DCI Acalabrutinib, respectiv:

- *Calquence în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratați anterior, care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.*
- *Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.*

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze totale de 200 mg). Pentru informații referitoare la dozele recomandate de obinutuzumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru obinutuzumab.

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu Calquence trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Doze omise

Dacă pacientul omite să-și administreze o doză de Calquence și au trecut mai mult de 3 ore de la momentul programat pentru administrare, pacientul trebuie instruit să ia următoarea doză conform schemei terapeutice obișnuite. Nu trebuie administrată o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Mod de administrare

Calquence este indicat pentru administrare pe cale orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la pacienți cu insuficiență renală. Studiile clinice cu Calquence au inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). Trebuie menținută o hidratare adecvată și nivelurile serice ale

creatininei trebuie monitorizate periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30ml/min) se va administra Calquence numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții dializați.

Insuficiența hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B sau valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valori ale AST). Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie atent monitorizați pentru semne de toxicitate. Nu se recomandă utilizarea Calquence la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C sau valori ale bilirubinei totale de > 3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Calquence la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Leucemia cronică limfocitară – generalități

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai comună formă de leucemie în Europa și America de Nord și afectează în principal, deși nu exclusiv, persoanele în vârstă. Clasificarea neoplaziilor hematopoietice de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) descrie LLC ca limfom leucemic, limfocitar, fiind distins de SLL (limfom limfocitar mic) doar prin manifestarea leucemică. În clasificarea OMS, LLC, prin definiție, este întotdeauna o boală a celulelor B neoplazice, în timp ce entitatea descrisă anterior ca T-CLL este acum numită leucemie prolimfocitară cu celule T (T-PLL).

LLC este o malignitate a celulelor B care afectează predominant populația în vârstă. Este cea mai răspândită formă de leucemie la adulți, cu o incidență ajustată în funcție de vârstă de 3,3-6,4 la 100.000 persoane-ani și o vârstă medie la diagnosticare de 70 de ani.

Celulele leucemice găsite în frotiul de sânge sunt, în mod caracteristic, limfocite mici, mature, cu o margine îngustă de citoplasmă și un nucleu dens, lipsit de nucleoli perceptibili, având cromatina parțial agregată. Umbrele nucleare Gumprecht, sau celulele pete, găsite ca resturi celulare, sunt caracteristici morfologice suplimentare asociate în mod obișnuit cu LLC. Un mic procent de celule sau prolimfocite mai mari sau atipice poate fi găsit amestecat cu celule LLC tipice. Un procent de prolimfocite $\geq 55\%$ favorizează diagnosticul de leucemie prolimfocitară (PLL cu celule B). Cu toate acestea, diagnosticul PLL cu celule B rămâne dificil și se bazează exclusiv pe criterii morfologice, deoarece nu a fost identificat niciun marker imunologic sau genetic de încredere. O proporție

semnificativă de prolimfocite circulante ($\geq 10\%$) pare să indice o formă mai agresivă de LLC (cu aberații NOTCH1 sau genetice TP53).

Definiția SLL necesită prezența limfadenopatiei și absența citopeniei cauzate de un infiltrat clonal de măduvă. În plus, numărul de limfocite B din sângele periferic ar trebui să fie $< 5000/\mu\text{L}$. În SLL, diagnosticul trebuie confirmat prin evaluarea histopatologică a unei biopsii a ganglionilor limfatici sau a altor țesuturi. Unii pacienți pot prezenta ganglioni limfatici măriți care nu prezintă suspiciune pentru tumorile solide și având numărul limfocitelor B din sângele periferic $< 5000/\mu\text{L}$ corespunzătoare unui imunofenotip tipic de LLC. În aceste cazuri, o biopsie de țesut sau de ganglion limfatic pentru a stabili diagnosticul de SLL poate avea consecințe clinice limitate și poate fi omisă.

Diagnosticul de LLC necesită prezența a ≥ 5000 de limfocite B/ μL în sângele periferic, timp de cel puțin 3 luni. Celulele limfoide B mature neoplazice pot fi distinse de celulele normale prin identificarea a 2 tipuri principale de anomalii fenotipice: *restricția clasei lanțurilor ușoare de Ig și expresia aberantă de antigene*. Clonalitatea acestor limfocite B trebuie confirmată prin demonstrarea prezenței restricției lanțului ușor al imunoglobulinei folosind citometria în flux.

Diagnosticul se stabilește folosind sânge periferic și imunofenotipizare și necesită un minim de 5×10^9 celule B monoclonale care coexprimă antigenele de suprafață CD5, CD19, CD20 și CD23.

LLC are un curs variabil, cu supraviețuire variind de la luni la zeci de ani. S-au făcut progrese majore în identificarea markerilor moleculari și celulari care ar putea prezice progresia bolii la pacienții cu LLC. În special, profilul mutațional al genelor imunoglobulinei și unele anomalii citogenetice sunt predictorii importanți ai prognosticului. Tratamentele disponibile induc în general remisie, deși aproape toți pacienții recidivează, iar LLC rămâne o boală incurabilă.

Studiile clinice de evaluare a eficacității și siguranței Acalabrutinibum

Studiul clinic ELEVATE-TN - Pacienții cu LLC netratată anterior

Siguranța și eficacitatea Calquence în LLC netratată anterior a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ELEVATE-TN) la 535 de pacienți. Pacienților li s-a administrat Calquence în asociere cu obinutuzumab, Calquence în monoterapie sau obinutuzumab în asociere cu clorambucil. Studiul ELEVATE-TN a inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani ori peste sau cu vârsta între 18 și 65 de ani și afecțiuni medicale concomitente, iar 27,9% dintre pacienți au avut valori ale ClCr < 60 ml/min. Dintre pacienții cu vârsta < 65 de ani, 16,1% au avut un scor CIRS-G median de 8. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 în 3 brațe de tratament pentru a li se administra:

Calquence în asociere cu obinutuzumab (Calquence+G): Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. **Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.**

Calquence în monoterapie: Calquence în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Obinutuzumab în asociere cu clorambucil (GClb): Obinutuzumab și clorambucil au fost administrate timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 1, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 2-6. Clorambucil în doză de 0,5 mg/kg a fost administrat în zilele 1 și 15 ale ciclurilor 1-6. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și regiunea geografică (America de Nord și Europa Occidentală versus alte regiuni). După progresia confirmată a bolii, 45 de pacienți randomizați în brațul cu GClb au trecut la tratamentul cu Calquence în monoterapie. Tabelul nr.1 prezintă rezumativ caracteristicile demografice și caracteristicile bolii pentru populația de pacienți a studiului la momentul inițial.

Tabelul nr.1. Caracteristicile inițiale ale pacienților (ELEVATE-TN) cu LLC netratată anterior

Caracteristică	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Vârsta în ani; valoare mediană (interval)	70 (41-88)	70 (44-87)	71 (46-91)
Sex masculin; %	62	62	59,9
Rasă caucaziană; %	91,6	95	93,2
Status de performanță ECOG 0-1; %	94,4	92,2	94,4
Intervalul median de timp de la diagnostic (luni)	30,5	24,4	30,7
Ganglioni voluminoși cu dimensiunea $\geq$ 5 cm; %	25,7	38	31,1
Categoria citogenetică/FISH; %			
Deleția 17p	9,5	8,9	9
Deleția 11q	17,3	17,3	18,6
Mutația TP53	11,7	10,6	11,9
IGHV fără mutații	57,5	66,5	65,5
Cariotip complex ($\geq$ 3 anomalii)	16,2	17,3	18,1
Stadiu Rai; %			
0	1,7	0	0,6
I	30,2	26,8	28,2
II	20,1	24,6	27,1
III	26,8	27,9	22,6
IV	21,2	20,7	21,5

Obiectivul principal l-a constituit supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) în brațul de tratament cu Calquence+G comparativ cu brațul tratat cu GClb, evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) pe baza criteriilor din 2008 ale Grupului internațional de lucru asupra leucemiei limfocitare cronice (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL*), cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă mediană de urmărire de 28,3 luni, SFP evaluată de IRC a indicat o reducere cu 90%, semnificativă statistic, a riscului de progresie a bolii sau deces pentru pacienții cu LLC netratată anterior din brațul cu Calquence+G, comparativ cu pacienții brațului cu GClb. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în Tabelul nr.2. Curbele Kaplan-Meier pentru SFP sunt prezentate în Figura 1.

Tabelul nr.2. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ELEVATE-TN) la pacienți cu LLC

	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Supraviețuirea fără progresia bolii*			
Număr de evenimente (%)	14 (7,8)	26 (14,5)	93 (52,5)
PB, n (%)	9 (5)	20 (11,2)	82 (46,3)
	Calquence în asociere cu obinutuzumab N=179	Calquence în monoterapie N=179	Obinutuzumab în asociere cu clorambucil N=177
Număr de decese (%)	5 (2,8)	6 (3,4)	11 (6,2)
Valoare mediană (ÎI 95%), luni	NA	NA (34,2, NA)	22,6 (20,2, 27,6)
RR† (ÎI 95%)	0,10 (0,06, 0,17)	0,20 (0,13, 0,30)	-
Valoare p	<0,0001	<0,0001	-
Estimare la 24 de luni, % (ÎI 95%)	92,7 (87,4, 95,8)	87,3 (80,9, 91,7)	46,7 (38,5, 54,6)
Supraviețuirea generală^a			
Număr de decese (%)	9 (5)	11 (6,1)	17 (9,6)
Risc relativ (ÎI 95%)†	0,47 (0,21, 1,06)	0,60 (0,28, 1,27)	-
Rata celui mai bun răspuns general* (RC + RCi + RPn + RP)			
RRG, n (%) (ÎI 95%)	168 (93,9) (89,3; 96,5)	153 (85,5) (79,6; 89,9)	139 (78,5) (71,9; 83,9)
Valoare p	<0,0001	0,0763	-
RC, n (%)	23 (12,8)	1 (0,6)	8 (4,5)
RCi, n (%)	1 (0,6)	0	0
RPn, n (%)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,7)
RP, n (%)	143 (79,9)	150 (83,8)	128 (72,3)

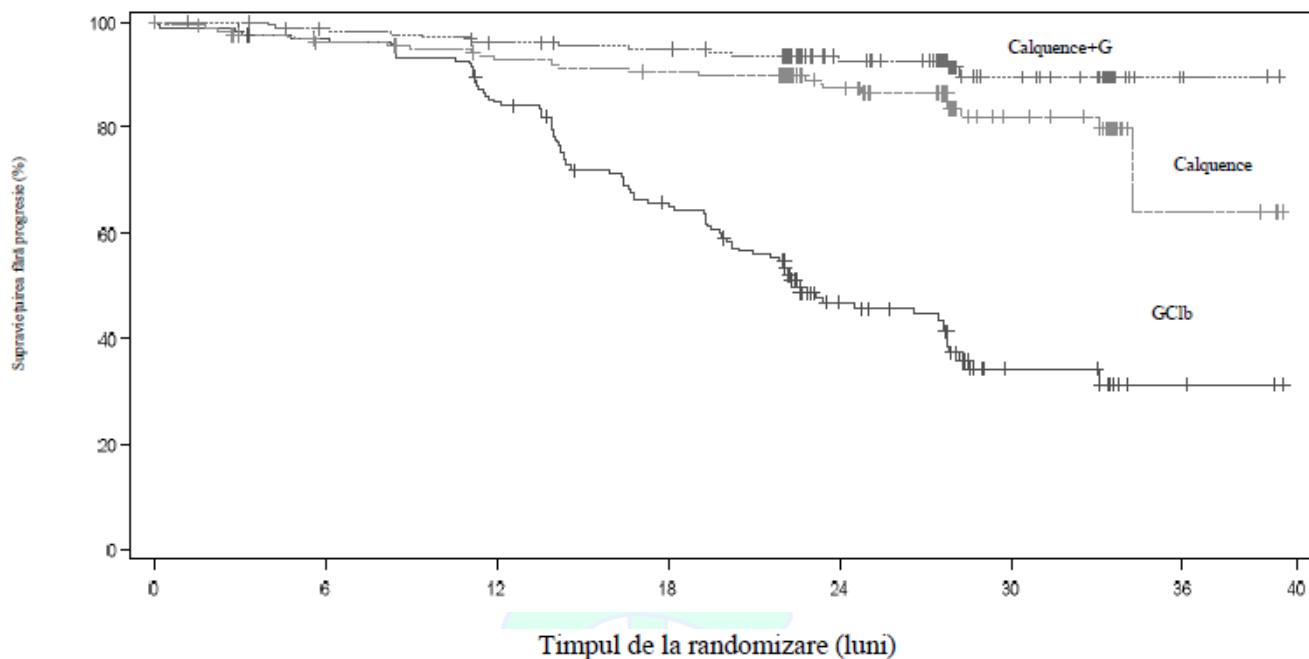
ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial;

* Conform evaluării de către IRC

† Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

^a Mediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament.

Figura 1 Curba Kaplan-Meier a SFP evaluate de IRC la pacienții (ELEVATE-TN) cu LLC (populația ITT)



Număr de pacienți cu risc														
Luna	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Calquence	179	166	161	157	153	150	148	147	103	94	43	40	4	3
Calquence+G	179	176	170	168	163	160	159	155	109	104	46	41	4	2
GClb	177	162	157	151	136	113	102	86	46	41	13	13	3	2

Rezultatele privind SFP pentru Calquence în asociere cu sau fără obinutuzumab au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației de pacienți cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 sau IGHV fără mutații), RR aferent SFP pentru Calquence asociat sau nu cu obinutuzumab comparativ cu obinutuzumab plus clorambucil a fost de 0,08 [Î 95% (0,04, 0,15)] și, respectiv, de 0,13 [Î 95% (0,08, 0,21)] (tabelul nr.3).

Tabelul nr.3. Analiza pe subgrupuri a SFP (studiul ELEVATE-TN)

	Calquence în monoterapie			Calquence+G		
	N	Risc relativ	ÎI 95%	N	Risc relativ	ÎI 95%
Toți subiecții	179	0,20	(0,13; 0,30)	179	0,10	(0,06; 0,17)
Del 17P						
Da	19	0,20	(0,06; 0,64)	21	0,13	(0,04; 0,46)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,31)	158	0,09	(0,05; 0,17)
Mutația TP53						
Da	19	0,15	(0,05; 0,46)	21	0,04	(0,01; 0,22)
Nu	160	0,20	(0,12; 0,32)	158	0,11	(0,06; 0,20)
Del 17P sau/și mutația TP53						
Da	23	0,10	(0,03; 0,34)	25	(0,03; 0,34)	(0,09; 0,48)
Nu	156	0,10	(0,05; 0,18)	154	(0,05; 0,18)	(0,21; 0,61)
Status IGHV						
Cu mutații	58	0,69	(0,31; 1,56)	74	0,15	(0,04; 0,52)
Fără mutații	119	0,11	(0,07; 0,19)	103	0,08	(0,04; 0,16)
Del 11q						
Da	31	0,07	(0,02; 0,22)	31	0,09	(0,03; 0,26)
Nu	148	0,26	(0,16; 0,41)	148	0,10	(0,05; 0,20)
Cariotip complex						
Da	31	0,10	(0,03; 0,33)	29	0,09	(0,03; 0,29)
Nu	117	0,27	(0,16; 0,46)	126	0,11	(0,05; 0,21)

Studiul clinic ASCEND - Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea Calquence în LLC recidivată sau refractară au fost evaluate într-un studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (ASCEND) la 310 pacienți cărora li se administrase minimum o terapie anterioară care nu includea inhibitori BCL-2 sau inhibitori ai receptorului celulelor B. Pacienților li s-a administrat Calquence în monoterapie sau terapia selectată de investigator, fie idelalisib în asociere cu rituximab sau bendamustină în asociere cu rituximab. Pacienților li s-a permis să administreze medicamente antitrombotice în cadrul studiului. Pacienții care necesitau tratament anticoagulant cu warfarină sau antagoniști ai vitaminei K echivalenți au fost excluși.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra:

Calquence în doză de 100 mg până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, sau la alegerea investigatorului:

- Idelalisib în doză de 150 mg de două ori pe zi în asociere cu rituximab în doză de 375 mg/m² i.v. în ziua 1 a primului ciclu, apoi în doză de 500 mg/m² i.v. la fiecare două săptămâni până la 4 doze, iar ulterior la intervale de 4 săptămâni până la 3 doze, administrându-se în total 8 perfuzii.
- Bendamustină în doză de 70 mg/m² (zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 28 de zile) în asociere cu rituximab (375 mg/m²/500 mg/m²) în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, timp de până la 6 cicluri.

Pacienții au fost stratificați în funcție de statusul deleției 17p (prezență versus absență), statusul de performanță ECOG (scor 0 sau 1 versus 2) și numărul terapiilor anterioare (1 până la 3 versus ≥ 4). După progresia confirmată a bolii, 35 de pacienți randomizați la terapia aleasă de investigator fie idelalisib cu rituximab sau bendamustină cu rituximab, au trecut la tratamentul cu Calquence.

Obiectivul principal a fost SFP determinată de IRC pe baza criteriilor IWCLL 2008, cu includerea clarificării referitoare la limfocitoza asociată tratamentului (Cheson 2012). După o perioadă de urmărire mediană de 16,1 luni, SFP a indicat o reducere cu 69%, semnificativă statistic, a riscului de deces sau progresie a bolii pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate în Tabelul nr.4. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 2.

Tabelul nr.4. Rezultatele privind eficacitatea conform evaluărilor IRC (ASCEND) la pacienți cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	27(17,4)	68 (43,9)
PB, n (%)	19 (12,3)	59 (38,1)
Număr de decese (%)	8 (5,2)	9 (5,8)
Valoare mediană (II 95%), luni	NA	16,5 (14,0, 17,1)
RR [†] (II 95%)	0,31 (0,20, 0,49)	
Valoare p	<0,0001	
Estimare la 15 de luni, % (II 95%)	82,6 (75,0, 88,1)	54,9 (45,4, 63,5)
Supraviețuirea generală^a		
Număr de decese (%)	15 (9,7)	18 (11,6)
Risc relativ (II 95%) [†]	0,84 (0,42, 1,66)	-
Rata celui mai bun răspuns general[*] (RC + RCi + RPn + RP)**		
RRG, n (%)	126 (81,3)	117 (75,5)
(II 95%)	(74,4, 86,6)	(68,1; 81,6)
Valoare p	0,2248	-
	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
RC, n (%)	0	2 (1,3)
RP, n (%)	126 (81,3)	115 (74,2)
Durata răspunsului (DR)		
Valoare mediană (II 95%), luni	NA	13,6 (11,9, NA)



ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial; PB = progresia bolii; *Conform evaluării IRC aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P<0,6089 pentru SG; **RCi și RPn au valori de 0; †Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

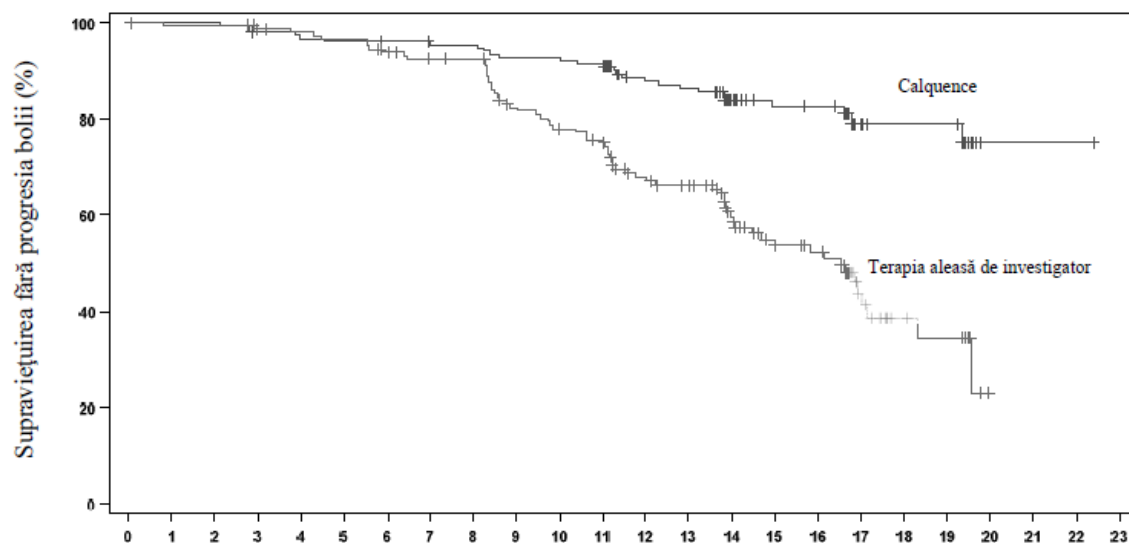
În ceea ce privește datele colectate pe termen lung, perioada mediană de urmărire a fost de 22,1 luni pentru Calquence și de 21,9 luni pentru IR/BR. Mediana SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu Calquence și a fost de 16,8 luni în brațul cu IR/BR. Riscul relativ aferent SFP evaluate de INV pentru Calquence comparativ cu IR/BR a fost de 0,27 [ÎI 95%, 0,18 până la 0,40], ceea ce reprezintă o reducere cu 73% a riscului de deces sau progresie a bolii pentru pacienții din brațul de tratament cu Calquence. Rezultatele cu privire la eficacitate conform evaluărilor investigatorului (INV) sunt prezentate în tabelul nr. 5.

Tabelul nr.5. Rezultatele privind eficacitatea din perioada de urmărire pe termen lung, conform evaluărilor INV la pacienții (ASCEND) cu LLC

	Calquence în monoterapie N=155	Terapia aleasă de investigator fie idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab N=155
Supraviețuirea fără progresia bolii[†]		
Număr de evenimente (%)	35(22,6)	90 (58,1)
PB, n (%)	23 (14,8)	79 (51)
Număr de decese (%)	12 (7,7)	11 (7,1)
Valoare mediană (ÎI 95%), luni	NA	16,8 (14,1, 22,4)
RR [†] (ÎI 95%)	0,27 (0,18, 0,40)	
Valoare p	<0,0001	
Estimare la 21 de luni, % (ÎI 95%)	79,1 (71,5, 84,8)	45,3 (36,9, 53,4)
Supraviețuirea generală^a		
Număr de decese (%)	21 (13,5)	26 (16,8)
Risc relativ (ÎI 95%) [†]	0,78 (0,44, 1,40)	-
Rata celui mai bun răspuns general[‡] (RC + RCi + RPn + RP)**		
RRG, n (%)	124 (80)	130 (83,9)
(ÎI 95%)	(73, 85,5)	(77,3; 88,8)
Valoare p	0,3516	-
RC, n (%)	5 (3,2)	6 (3,9)
RP, n (%)	114 (73,5)	122 (78,7)
Durata răspunsului (DR)		
Valoare mediană (ÎI 95%), luni	NA	18 (11,9, 19,8)

ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; NA = nu a fost atinsă; RC = răspuns complet; RCi = răspuns complet cu recuperare hematologică incompletă; RPn = răspuns parțial nodular; RP = răspuns parțial; PB = progresia bolii; *Conform evaluării INV; ^aMediana SG nu a fost atinsă în ambele brațe de tratament. P<0,4094 pentru SG; **RCi și RPn au valori de 2 și 5; †Pe baza modelului stratificat Cox al riscurilor proporționale

Figura 2 Curba Kaplan-Meier a SFP evaluate de IRC la pacienții (ASCEND) cu LLC (populația ITT)



Timpul de la randomizare (luni)

Luna	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Calquence	155	153	153	149	147	146	145	143	143	139	139	137	118	116	73	61	60	25	21	21	1	1	1	0
Terapia aleasă de investigator	155	150	150	146	144	142	136	130	129	112	105	101	82	77	56	44	39	18	10	8	0			

Rezultatele privind SFP pentru Calquence au fost consecvente la nivelul subgrupurilor, inclusiv al celor cu factori de risc înalt. La nivelul populației cu LLC cu risc înalt (deleție 17p, deleție 11q, mutație TP53 și IGHV fără mutații), RR pentru SFP a fost de 0,25 [ÎI 95% (0,16, 0,38)] (tabelul nr.6).

Tabelul nr.6. Analiza pe subgrupuri a SFP (studiul ASCEND)

	Calquence în monoterapie		
	N	Risc relativ	ÎI 95%
Toți subiecții	155	0,27	(0,18; 0,40)
Del 17P			
Da	28	0,18	(0,07; 0,43)
Nu	127	0,30	(0,19; 0,47)
Mutația TP53			
Da	39	0,17	(0,08; 0,37)

	Calquence în monoterapie		
	N	Risc relativ	ÎI 95%
Nu	113	0,33	(0,21; 0,52)
Del 17P sau mutație TP53			
Da	45	0,16	(0,08; 0,34)
Nu	108	0,34	(0,22; 0,55)
Status IGHV			
Cu mutații	33	0,30	(0,12; 0,76)
Fără mutații	118	0,28	(0,18; 0,43)
Del 11q			
Da	39	0,35	(0,16; 0,75)
Nu	116	0,26	(0,16; 0,41)
Cariotip complex			
Da	50	0,28	(0,15; 0,53)
Nu	97	0,25	(0,15; 0,44)

Având în vedere indicația terapeutică pentru DC Calquence depusă de solicitant la dosar, segmentele populaționale incluse în studiile clinice prezentate anterior, precum și segmentele populaționale incluse în evaluări de către autoritățile europene în funcție de mutațiile cu prognostic slab și risc crescut ale LLC, vom lua în considerare în evaluare următoarele segmente populaționale:

Segmentul populațional 1 (S1) – pacienți adulți cu **tratament de linia 1** a LLC cu calquence, ca monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab:

- fără deleție 17p sau mutație TP53 și ineligibili pentru tratamentul cu fludarabină
- cu deleția 17p sau mutația TP53,

Segmentul populațional 2 (S2) - pacienți adulți cu **tratament de linia a 2-a și superioară** a LLC cu calquence, ca monoterapie:

- fără deleție 17p sau mutație TP53
- cu deleția 17p sau mutația TP53.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS – Franța

Avizul Comitetului de Transparență din 5 mai 2021 consideră un **beneficiu important** al tehnologiei medicale în **tratamentul de linia 1** al leucemiei limfocitare cronice (LLC), **ca monoterapie sau în asociere numai cu obinutuzumab**:

- la pacienții adulți **fără deleție 17p sau mutație TP53** și **ineligibili** pentru tratamentul cu fludarabină în doză completă,
 - la pacienții adulți cu o stare citogenetică cu prognostic slab (**deleția 17p sau mutația TP53**),
- iar în **tratamentul de linia a 2-a și superioară** al LLC, ca monoterapie, numai **la pacienții fără mutația cu deleție 17p sau TP53**.

De asemenea, consideră un **beneficiu insuficient** în **tratamentul de linia 1 al LLC**, ca monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab la pacienții **eligibili** pentru tratament cu doza completă de fludarabină și **fără deleție 17p sau mutație TP53** comparativ cu alternativele și în **tratamentul de linia a 2-a și superioară** al LLC, ca monoterapie, **la pacienții cu deleție 17p sau mutație TP53** în comparație cu alternativele (în special ibrutinib).

Având în vedere datele disponibile din studiul ELEVATE-TN care a comparat monoterapia cu acalabrutinib și asocierea acalabrutinib + obinutuzumab față de asocierea obinutuzumab + clorambucil (O-CIb) în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie, la pacienții care nu erau eligibili pentru protocolul F-CR, CALQUENCE (acalabrutinib), ca

monoterapie sau în combinație cu obinutuzumab, este o opțiune suplimentară de tratament de primă linie pentru LLC:

- pentru pacienții care nu prezintă o deleție (del)17p sau mutație TP53 și **nu sunt eligibili** pentru tratamentul cu doză completă de fludarabină,
- pentru pacienții cu deleție 17p sau mutație TP53.

În absența unei comparații directe a eficacității monoterapiei cu acalabrutinib (administrare continuă) cu asocierea acalabrutinib (administrare continuă) + obinutuzumab (6 cicluri) în cadrul acestui studiu, alegerea între aceste 2 terapii este lăsată la aprecierea prescriptorului, în consultare cu pacienții.

Comitetul subliniază că acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab are un profil de toxicitate mai marcat decât monoterapia, cu un număr mai mare de evenimente adverse de gradul 3 (70,2% pentru asociere, 49,7% pentru monoterapie față de 69,8% pentru grupul de control). De asemenea, reamintește faptul că monoterapia cu acalabrutinib permite tratamentul numai pe cale orală.

Locul acalabrutinibului în strategia terapeutică, în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab, în comparație cu ibrutinib în monoterapie nu este cunoscut în absența datelor comparative directe, mai ales la pacienții cu mutații. La pacienții eligibili pentru tratamentul cu doză completă pe bază de fludarabină și care nu prezintă o deleție 17p sau o mutație TP53, rolul acalabrutinibului ca monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab nu a fost stabilit din cauza lipsei de date.

Având în vedere datele disponibile din studiul ASCEND care a comparat acalabrutinib ca monoterapie cu asocierea terapiei rituximab + bendamustină sau rituximab + idelalisib în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie, CALQUENCE (acalabrutinib) în monoterapie este un tratament de linia a 2-a și superioare, pentru LLC fără deleția 17p sau mutația TP53.

În absența unei comparații directe a monoterapiei cu acalabrutinib cu monoterapia cu ibrutinib în tratamentul de linia a 2-a al pacienților cu LLC cu mutație TP53 sau deleție 17p, având în vedere că această comparație era de așteptat în măsura în care ibrutinib este disponibil și validat în această populație din 2015, locul terapiei cu CALQUENCE (acalabrutinib) nu a fost stabilită. De precizat că, este în desfășurare un studiu versus ibrutinib, la această populație de pacienți cu risc crescut, care va face posibilă, dacă va fi necesar, poziționarea medicamentului în această populație.

Alegerea tratamentului de linia a 2-a și nu numai, între acalabrutinib și medicamentele disponibile (monoterapie sau în asociere), trebuie să țină cont de date validate și cele comparative în ceea ce privește eficacitatea și profilul de siguranță al fiecărei terapii.

Indiferent de linia de tratament, îmbunătățirea profilului de siguranță cardiovasculară al acalabrutinibului în comparație cu ibrutinib nu este susținută în prezent de date clinice solide.

Avizul Comitetului de Transparență din 15 decembrie 2021 consideră un **beneficiu important** pentru CALQUENCE (acalabrutinib), ca monoterapie, în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) **care au primit cel puțin un tratament anterior** (indiferent de prezența mutațiilor).

Majoritatea pacienților (78%) evoluează către o recădere sau sunt refractari la tratamentul de primă linie. La pacienții cu recidive sau refractari la tratament, stabilirea unei a 2-a linii de tratament depinde de mai mulți parametri, precum comorbiditățile prezente, existența unei mutații TP53 sau del(17p) (de investigat din nou), natura tratamentelor anterioare și durata ultimului răspuns.

Conform recomandărilor, tratamentele de linia a 2-a se bazează de preferință pe următoarele opțiuni terapeutice: IMBRUVICA (ibrutinib), ZYDELIG (idelalisib) + MABTHERA (rituximab), VENCLYXTO (venetoclax) + MABTHERA (rituximab) și VENCLYXTO (venetoclax).

Având în vedere noile date disponibile din studiul ELEVATE R/R și datele inițiale din studiul ASCEND (prezentate în avizul din 5 mai 2021), CALQUENCE (acalabrutinib) este o opțiune suplimentară la pacienții cu LLC, după eșecul primei linii de tratament.

NICE

Ghidul NICE emis la data de 21 aprilie 2021 face următoarele recomandări (**restricție S1**):

Acalabrutinib în monoterapie este recomandat ca o opțiune pentru leucemia limfocitară cronică (LLC) **la pacienții adulți netratați anterior**, numai dacă:

- există o deleție 17p sau o mutație TP53 sau
- nu sunt prezente deleția 17p sau mutația TP53, iar fludarabina plus ciclofosamidă și rituximab (FCR) sau bendamustina plus rituximab (BR) **nu sunt indicate**.
- compania furnizează medicamentul conform acordului comercial.

Acalabrutinib **în monoterapie este recomandat**, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru **LLC tratată anterior** la pacienții adulți. Se recomandă numai dacă compania furnizează medicamentul conform acordului comercial.

Această evaluare face referire la utilizarea acalabrutinibului ca monoterapie. NICE nu a făcut recomandări cu privire la utilizarea acalabrutinibului în asociere cu obinutuzumab, deoarece compania nu a transmis date pentru această terapie asociată.

Pacienților cu LLC netratată care prezintă o deleție 17p sau o mutație TP53, li se recomandă, de obicei, tratamentul cu ibrutinib. Pentru acest grup, acalabrutinib nu a fost comparat direct cu ibrutinib într-un studiu clinic, iar rezultatele unei comparații indirecte sunt incerte. Compania a presupus că acalabrutinib este la fel de eficient ca ibrutinib într-o analiză de minimizare a costurilor. În ciuda incertitudinilor, acalabrutinib este posibil să reducă

costurile în comparație cu ibrutinib. Prin urmare, acalabrutinib este recomandat ca tratament acestui grup populațional.

Pacienții cu LLC netratată fără deleție 17p sau mutație TP53 urmează, de obicei, un tratament cu FCR sau BR. Dacă FCR sau BR nu sunt adecvate, se recomandă, în schimb, terapia clorambucil plus obinutuzumab. Dovezile din studiile clinice din acest grup arată că progresia LLC este de durată mai mare atunci când este tratată cu acalabrutinib, comparativ cu clorambucil plus obinutuzumab. Cu toate acestea, beneficiul global de supraviețuire este incert. Estimările cost-eficacitate se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS, așa că acalabrutinib este recomandat pentru acest grup populațional.

SMC

Avizul SMC 2346 din 5 martie 2021 sumarizează următoarele concluzii (**restricție S1**):

Pentru indicația terapeutică: „*în monoterapie sau în combinație cu obinutuzumab pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior*”, acalabrutinib (Calquence®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland, respectiv, **ca monoterapie** pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratați anterior, **care prezintă o deleție 17p sau mutație TP53** și la care chimio-imunoterapia este nepotrivită.

Acalabrutinib oferă o opțiune suplimentară de tratament din clasa terapeutică a inhibitorului de tirozin kinază Bruton în acest context. Un alt medicament din această clasă terapeutică a fost acceptat ca urmare a încetării statutului de medicament orfan.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu calquence. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoția sau de prețuri de listă care sunt echivalente sau mai mici.

Acest aviz reprezintă punctul de vedere al Scottish Medicines Consortium emis după evaluarea dovezilor prezentate de companie. Avizul este furnizat pentru informarea Comitetelor Regionale pentru Medicamente și Terapii și ale consiliilor NHS din Scoția în vederea includerii medicamentelor în formularul local, sau utilizarea lor la nivel regional. Recomandarea nu anulează responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii în exercitarea raționamentului lor clinic în acordarea tratamentelor individualizate pe pacient, în consultare cu pacientul și/sau tutorele sau îngrijitorul.

Avizul SMC 2347 din 7 mai 2021 sumarizează următoarele concluzii (**restricție S1**):

Pentru indicația terapeutică: „*în monoterapie sau în combinație cu obinutuzumab pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior*”, acalabrutinib (Calquence®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland, respectiv, **ca monoterapie** pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratați anterior, **fără o mutație del(17p) sau TP53 și care nu sunt eligibili** pentru terapia cu fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab (FCR).



Acalabrutinib, în comparație cu clorambucil-obinutuzumab, a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără progresie la adulții cu comorbidități, cu LLC netratată anterior.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu calquence. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoția sau de prețuri de listă care sunt echivalente sau mai mici.

Conform avizului SMC 2348 din 5 martie 2021, acalabrutinib (Calquence®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland pentru indicația terapeutică: „*în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit cel puțin o terapie anterior*” și anume pentru pacienții adulți cu LLC recidivantă/refractară care au avut cel puțin o terapie anterioară, **la care chimio-imunoterapia nu este adecvată**.

Acalabrutinib oferă o opțiune suplimentară de tratament în clasa terapeutică a inhibitorului BTK în acest context. Un alt medicament din această clasă terapeutică a fost acceptat ca urmare a încetării statutului de medicament orfan.

G-BA

Decizia G-BA emisă la data de 5 august 2021 pentru **terapia de linia a 2-a și superioară**, concluzionează:
Beneficiul adăugat al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată

a) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **după terapie anterioară**, care **nu prezintă deleție 17p sau mutație TP53** și pentru care este indicată chimio-imunoterapia.

Terapia de comparație adecvată - o terapie specifică pacientului ce presupune selecția uneia dintre următoarele terapii:

- rituximab în asociere cu fludarabină și ciclofosamidă (FCR),
- rituximab în asociere cu bendamustina (BR),
- venetoclax în asociere cu rituximab și
- rituximab în asociere cu clorambucil (ClbR);

luând în considerare proprietățile molecular-citogenetice ale bolii, starea generală precum și succesul și tolerabilitatea terapiei anterioare.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului față de terapia de comparație adecvată:

a1) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică după terapie anterioară, care nu prezintă deleția 17p sau mutația TP53 și pentru care este indicată chimio-imunoterapia, pentru care bendamustina în asociere cu rituximab reprezintă terapia adecvată individualizată - **un beneficiu suplimentar nu este dovedit**.

a2) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică după terapie anterioară, care nu prezintă deleție 17p sau mutație TP53 și pentru care este indicată chimio-imunoterapia, pentru care o altă terapie decât bendamustina în asociere cu rituximab reprezintă terapia adecvată individualizată - **un beneficiu suplimentar nu este dovedit**.

b) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **după terapie anterioară** care **prezintă o deleție 17p sau mutație TP53** sau pentru care chimio-imunoterapia nu este indicată din alte motive.

Terapia de comparație adecvată:

- Ibrutinib sau
- Idelalisib în asociere cu rituximab sau
- Cea mai bună îngrijire suportivă (numai pentru pacienții la care tratamentul anterior cu ibrutinib sau idelalisib în asociere cu rituximab a eșuat).

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului față de idelalisib în asociere cu rituximab:

indiciul unui beneficiu suplimentar considerabil.

c) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **după cel puțin două terapii anterioare**

Terapia de comparație adecvată - o terapie specifică pacientului ce presupune selecția uneia dintre următoarele terapii:

- ibrutinib,
- idelalisib în asociere cu rituximab,
- venetoclax în asociere cu rituximab,
- rituximab în asociere cu fludarabină și ciclofosfamidă (FCR),
- rituximab în asociere cu bendamustina (BR),
- rituximab în asociere cu clorambucil (ClbR),
- ibrutinib în asociere cu BR și
- cea mai bună îngrijire suportivă,

luând în considerare proprietățile molecular-citogenetice ale bolii, starea generală precum și succesul și tolerabilitatea terapiei anterioare.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului față de terapia de comparație adecvată:

c1) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică după cel puțin două terapii anterioare pentru care idelalisib în asociere cu rituximab sau rituximab în asociere cu bendamustină reprezintă terapia adecvată individualizată - **indiciul unui beneficiu suplimentar minor.**

c2) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică după cel puțin două terapii anterioare pentru care o altă terapie decât idelalisib în asociere cu rituximab sau rituximab în asociere cu bendamustina reprezintă terapia adecvată individualizată - **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

Decizia G-BA emisă la data de 3 iunie 2021 pentru **terapia de linia 1 – calquence în asociere cu obinutuzumab**, concluzionează:

Beneficiul adăugat al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată

a) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **netratată anterior** care **nu au o deleție 17p sau o mutație TP53** și care sunt **eligibili** pentru terapia cu Fludarabină în asociere cu ciclofosfamidă și rituximab (FCR).

Terapia de comparație adecvată:

- Fludarabină în asociere cu ciclofosfamidă și rituximab (FCR)

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului în asociere cu obinutuzumab versus terapia de comparație adecvată - **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

b) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **netratată anterior** care **nu au o deleție 17p sau o mutație TP53** și sunt **ineligibili** pentru terapia FCR.

Terapia de comparație adecvată:

- bendamustina în asociere cu rituximab, sau
- Clorambucil în asociere cu rituximab sau obinutuzumab.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului în combinație cu obinutuzumab versus clorambucil în asociere cu obinutuzumab - **indiciul unui beneficiu suplimentar minor.**

c) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **netratată anterior cu deleția 17p sau mutația TP53** sau pentru care chimio-imunoterapia nu este indicată din alte motive.

Terapia de comparație adecvată: Ibrutinib

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului în combinație cu obinutuzumab versus terapia de comparație adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

Decizia G-BA emisă la data de 3 iunie 2021 pentru **terapia de linia 1 – calquence în monoterapie**, concluzionează:

a) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **netratată anterior care nu au o deleție 17p sau o mutație TP53 și care sunt eligibili** pentru terapia cu Fludarabină în asociere cu ciclofosamidă și rituximab (FCR).

Terapia de comparație adecvată: Fludarabină în asociere cu ciclofosamidă și rituximab (FCR)

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului în comparație cu terapie comparativă adecvată - **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

b) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **netratată anterior** care **nu au o deleție 17p sau o mutație TP53** și care **nu sunt eligibili** pentru terapia FCR.

Terapia de comparație adecvată:

- bendamustină în asociere cu rituximab, sau
- clorambucil în asociere cu rituximab sau obinutuzumab.

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului comparativ cu clorambucil în asociere cu obinutuzumab: **indiciul unui beneficiu suplimentar minor.**

c) Pacienți adulți cu leucemie limfocitară cronică **netratată anterior cu deleția 17p sau mutația TP53** sau pentru care chimio-imunoterapia nu este indicată din alte motive.

Terapia de comparație adecvată: ibrutinib

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al acalabrutinibului în comparație cu terapie comparativă adecvată: **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a depus la dosar declarația pe proprie răspundere, conform căreia medicamentul cu DCI Cariprazinum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **14** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Franța, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Suedia și Spania.

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ESMO 2020 face următoarele recomandări pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC):

Tratament de primă linie

Pentru terapia de primă linie, sunt disponibile diferite strategii de tratament (figura 1).

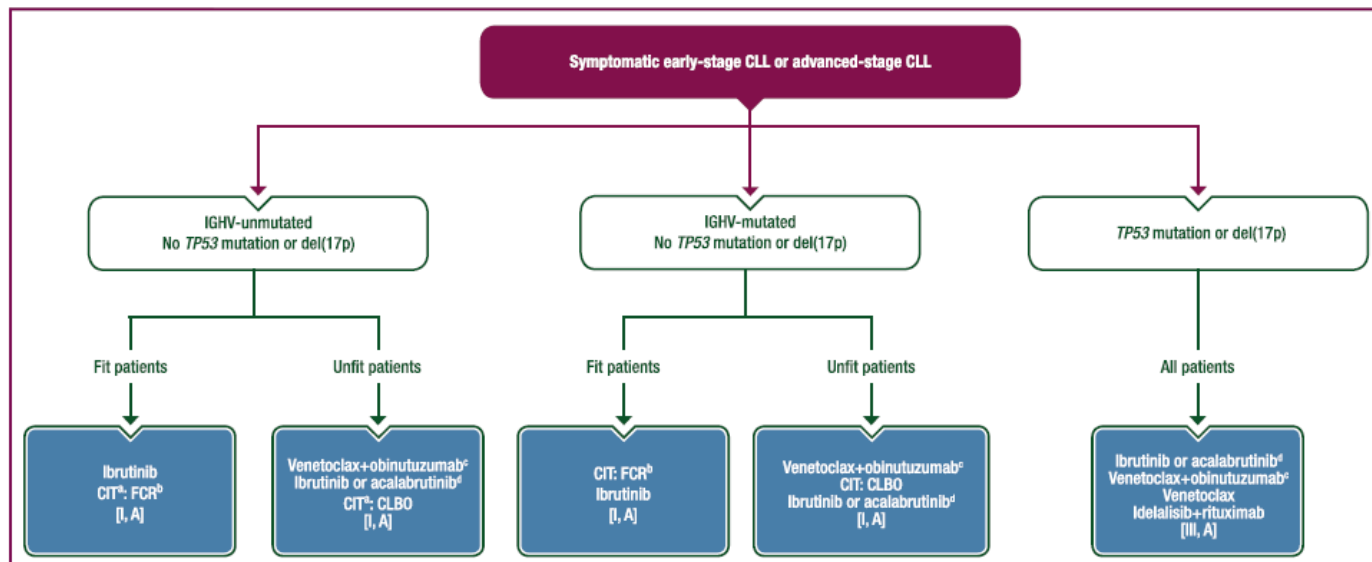


Figura 1. Terapia de linia 1 – Stadiul incipient sau avansat al LLC

BR, bendamustina plus rituximab; CIT, chimioimunoterapie; CLBO, clorambucil plus obinutuzumab; LLC, leucemie limfocitară cronică; FCR, fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab; IGHV, lanț greu de imunoglobuline variabil; ^b BR ar putea fi luată în considerare alternativ la pacienții cu vârsta peste 65 de ani; ^c Dacă este disponibil; ^d Dacă este aprobat și disponibil.

Ordinea tratamentelor recomandate pentru fiecare subgrup se bazează pe opinia experților, considerând terapia limitată în timp ca fiind terapia mai valoroasă, dacă există dovezi egale pentru două opțiuni de tratament diferite.



Pacienți fără mutații IGHV, TP 53 sau del (17p) eligibili pentru terapia FCR (fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab):

- Ibrutinib,
- CIT (chimioterapie) cu FCR ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate (bendamustina plus rituximab ar putea fi luată în considerare ca alternativă la pacienții cu vârsta peste 65 de ani).

Pacienți fără mutații IGHV, TP 53 sau del (17p) ineligibili pentru terapia FCR:

- Venetoclax + obinutuzumab, dacă este disponibil,
- Ibrutinib sau acalabrutinib,
- CIT cu clorambucil plus obinutuzumab ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate.

Pacienți cu mutații IGHV și fără mutații TP 53 sau del (17p) eligibili pentru terapia FCR:

- CIT (chimioterapie) cu FCR ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate (bendamustina plus rituximab ar putea fi luată în considerare ca alternativă la pacienții cu vârsta peste 65 de ani),
- Ibrutinib.

Pacienți cu mutații IGHV și fără mutații TP 53 sau del(17p) ineligibili pentru terapia FCR:

- Venetoclax + obinutuzumab, dacă este disponibil,
- CIT cu clorambucil plus obinutuzumab ca tratament alternativ, numai dacă există motive împotriva tratamentului cu terapii țintite sau indisponibilitate,
- Ibrutinib sau acalabrutinib.

Pacienți cu mutații IGHV, TP 53 sau del (17p):

- Ibrutinib sau acalabrutinib, dacă este aprobat și disponibil,
- Venetoclax + obinutuzumab, dacă este disponibil,
- Venetoclax,
- Idelalisib + rituximab.

Tratamentul recidivelor și al bolii refractare

Ca și în cazul terapiei de primă linie, tratamentul recidivei trebuie început numai în cazul pacienților simptomatici și nu pur și simplu la momentul reapariției bolii (figura 2). Mulți pacienți cu LLC recidivant, dar asimptomatic pot fi urmăriți fără terapie pentru o perioadă lungă de timp. Chiar și oprirea medicației continue cu inhibitori ai receptorului celulelor B, BCRI (ibrutinib sau alți inhibitori de tirozin kinază Bruton, BTKi sau idelalisib) sau venetoclax (de exemplu, din cauza efectelor secundare), nu necesită un tratament alternativ imediat, mai ales dacă LLC este în remisie. În caz de progresie rapidă în timpul tratamentului cu agenții vizați, se recomandă schimbarea imediată a terapiei.

În caz de recidivă simptomatică în decurs de 3 ani după terapia de durată fixă sau non-răspuns la terapie, regimul terapeutic ar trebui schimbat, indiferent de tipul de terapie de primă linie (CIT sau terapii noi).

Una dintre următoarele două opțiuni de tratament ar trebui să fie selectată [I, A]:

- Venetoclax plus rituximab timp de 24 de luni,
- Ibrutinib sau acalabrutinib sau alți BTKi (dacă sunt disponibili) ca terapie continuă.

Opțiunile alternative includ:

- Inhibitorul PI3K idelalisib în combinație cu rituximab [II, B],
- CIT dacă nu există o mutație TP53 sau del(17p) și dacă nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament cu inhibitori sau terapii celulare; un răspuns la terapia anterioară BR (bendamustină plus rituximab) ar trebui menținut cel puțin 3 ani pentru a se justifica readministrarea [II, B]. Administrarea repetată a FCR nu este recomandată din cauza toxicității crescute și riscului de neoplasm mieloid secundar [V, B].

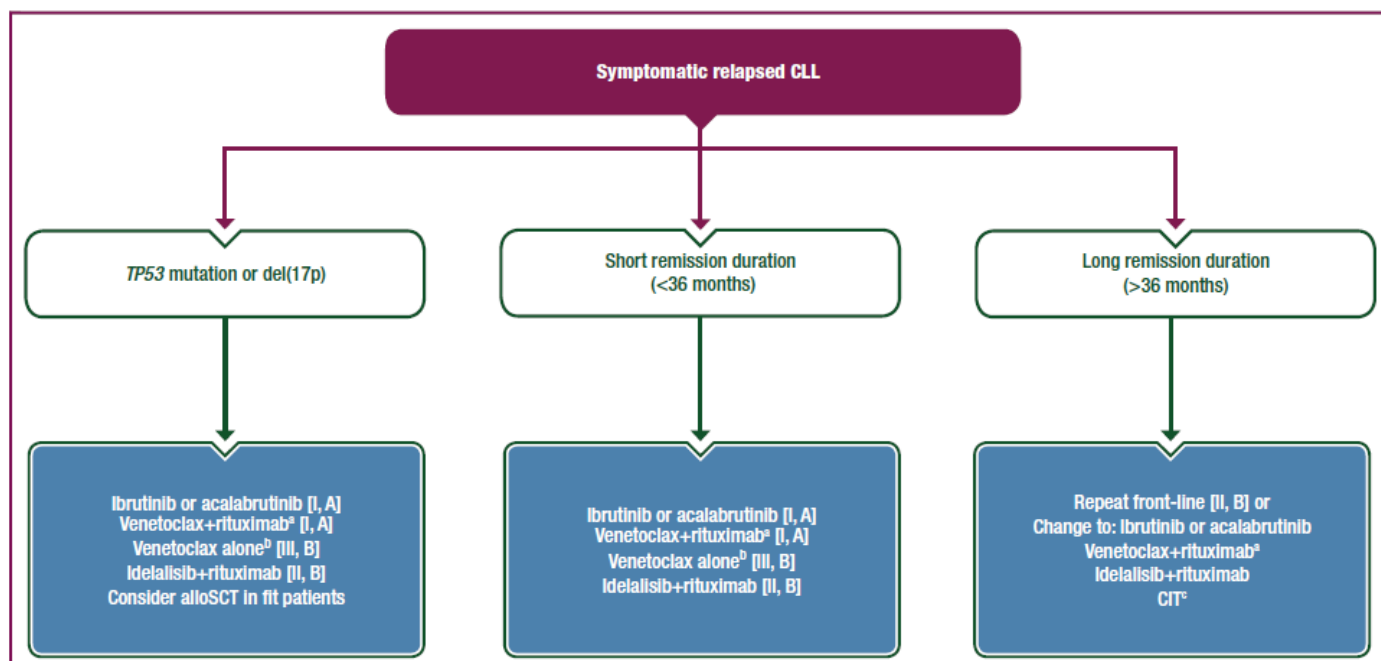


Figura 2. Terapia recidivelor

alloSCT, transplant alogen de celule stem; BCRI, inhibitor al receptorului celulelor B; CIT, chimioimunoterapie; LLC, leucemie limfocitară cronică; FCR, fludarabină, ciclofosamidă și rituximab; R, rituximab; ^a După ibrutinib anterior, terapie preferată; ^b După CIT și BCRI anterioare; ^c Repetarea FCR nu este recomandată.

Conform OMS 1353/2020, anexa 1, art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

“c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin



Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.** Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.**

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”.

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul inovativ cu DC Imbruvica (DCI Ibrutinubum).

Conform OMS 564/499/2021, Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM, menționează următoarele:

„I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
 - ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab
 - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie
 - în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
 - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
 - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
 - cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie
 - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral [...]"

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm medicamentul cu DCI Ibrutinibum, ca fiind un comparator valid pentru calculul costurilor terapiei, pentru tratamentul cu DCI Acalabrutinibum.

Calculul costurilor terapiei cu DC CALQUENCE 100 mg

Conform RCP: Doza recomandată este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi.

Cost anual: $383,04 \times 2 \times 365 = 279.619,2$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC GAZYVARO (DCI Obinutuzumabum) 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP și studiului clinic ELEVATE-TN, modul de administrare pentru Gazyvaro în asociere cu calquence, în tratamentul LLC este prezentat în tabelul de mai jos:

Ciclul	Ziua de tratament	Doza de Gazyvaro
Ciclul 1	Ziua 1	100 mg
	Ziua 2 (sau continuare Ziua 1)	900 mg
	Ziua 8	1000 mg
	Ziua 15	1000 mg
Ciclurile 2-6	Ziua 1	1000 mg



Doza de Gazyvaro care se administrează pe parcursul celor 6 cicluri de tratament, fiecare cu o durată de 28 de zile, la pacienții cu LLC. În calculul costului terapiei cu gazyvaro vom lua în considerare necesarul de 1 flacon pentru ziua 1 și 2 a ciclului 1, soluția perfuzabilă fiind stabilă timp de 24h la 2-8 °C, conform RCP (vezi 6.3).

Ciclul 1 + cilcurile 2-6: $3 \times 12536,06 + 5 \times 12.536,06 = 100.288,48$ lei.

Cost anual terapie asociată Calquence + Gazyvaro: $279.619,2 + 100.288,48 = 379.907,68$ lei.

Calculul costurilor terapiei cu DC IMBRUVICA

Conform RCP: Doza recomandată în tratamentul LLC sau MW, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi.

Cost anual – Imbruvica 140 mg: $3 \times 273,23 \times 365 = 299.186,85$ lei

Cost anual – Imbruvica 140 mg + 280 mg: $(273,23 + 544,1) \times 365 = 298.325,45$ lei

Cost anual – Imbruvica 420 mg: $814,97 \times 365 = 297.464,05$ lei

Cost anual terapie asociată Imbruvica + Gazyvaro = $299.186,85 + 100.288,48 = 399.475,33$ lei.

Tabel nr. 7. Calculul costurilor terapiei

Medicament	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)	% costuri față de comparator
Calquence 100 mg	Cutie x 60 cps	22.982,65	383,04	279.619,2	-
Gazyvaro 1000 mg	1 Flacon de 50 ml care conține 40 ml conc. pt. sol.	12536,06	313,4	100.288,48	-
Imbruvica 140 mg	Cutie x 30 cpr.film.	8196,92	273,23	299.186,85	- 6,54%
Imbruvica 280 mg	Cutie x 30 cpr.film.	16323	544,1	298.325,45 (140 mg + 280 mg)	- 6,27 %
Imbruvica 420 mg	Cutie x 30 cpr.film.	24449,09	814,97	297.464,05	- 6 %
Asociere Calquence + Gazyvaro	-	-	-	379.907,68	-
Asociere Imbruvica + Gazyvaro	-	-	-	399.475,33	- 4,9

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT - preț cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, respectiv în cazurile de apariție a toxicității de grad ≥ 3 , utilizarea concomitentă a inhibitorilor sau inductorilor CYP3A4, etc., întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Astfel, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Calquence generează economii între **4,9 și 6,54 %** față de comparator, anual, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ**.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj S1	Punctaj S2
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care permit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	-	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7	-
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează că aduce beneficiu aditional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7	7
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România		

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care sesolicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	25
4. Costurile terapiei		
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30	30
TOTAL	84	92

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 ce modifică și completează OMS 816/2014, medicamentul cu **DCI ACALABRUTINUM și DC CALQUENCE**, pentru indicația de la punctul 1.9 întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, **SUBLISTA C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie**.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ACALABRUTINUM și DC CALQUENCE** pentru indicația terapeutică:

„Calquence în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratați anterior, care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.

Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Calquence (*Calquence, INN-acalabrutinib (europa.eu)*)
2. RCP Gazyvaro (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153323/anx_153323_ro.pdf)
3. RCP Imbruvica (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210820152475/anx_152475_ro.pdf)
4. EMEA/H/C/005299/0000 (*Calquence; INN-acalabrutinib (europa.eu)*)
5. Avis HAS-15.12.2021(*1 (has-sante.fr)*)
6. Avis HAS-05.05.2021 (*1 (has-sante.fr)*)
7. NICE GUIDANCE – 21.04.2021 (*Acalabrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia (nice.org.uk)*)
8. ESMO GUIDELINES 2020(*Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (annalsofoncology.org)*)
9. SMC ADVICE 2346 (*06 March 2002 (scottishmedicines.org.uk)*)
- 10.SMC ADVICE 2347(*acalabrutinib-calquence-final-may-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
- 11.SMC ADVICE 2348 (*06 March 2002 (scottishmedicines.org.uk)*)
- 12.Decizie G-BA 5 august 2021 (*Beschluss (g-ba.de)*)
- 13.Decizie G-BA 3 iunie 2021 (*Beschluss (g-ba.de)*)

Raport finalizat in data de: 30.05.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu