

Forma patvirtinta  
 Valstybinės vaistų kontrolės  
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
 sveikatos apsaugos ministerijos  
 viršininko 2021 m. lapkričio 12 d.  
 įsakymu Nr. (1.72E)1A-1418  
 (Valstybinės vaistų kontrolės  
 tarnybos prie Lietuvos Respublikos  
 sveikatos apsaugos ministerijos  
 viršininko 2022 m. d.  
 įsakymo Nr. redakcija)

**REKOMENDACIJA DĖL VAISTINIO PREPARATO LIETUVOS RESPUBLIKOS  
 SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS VAISTINIŲ PREPARATŲ IR MEDICINOS  
 PAGALBOS PRIEMONIŲ KOMPENSAVIMO KOMISIJAI**

**Calquence , 100 mg, kietosios kapsulės**

**Akalabrutinibas**

**STV34**

**1. BENDROJI DALIS**

1.1	Pareiškėjas	UAB „AstraZeneca Lietuva“
1.2	Registracijos data	2020 m. lapkričio 5 d.
1.3	Paraiškos tipas (pagal vaistinio preparato registracijos tipą, įtvirtintą Direktyvos 2001/83/EB straipsiuose)	<input checked="" type="checkbox"/> 8.3 str. (pilna byla, pagrįsta savais tyrimais) <input type="checkbox"/> 10 a str. (pripažintas medicininis vartojimas) <input type="checkbox"/> 10.1 str. (generinis) <input type="checkbox"/> 10.3 str. (hibridinis)
1.4	Ar vaistinis preparatas įrašytas į Bendrijos retųjų vaistinių preparatų registrą?	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne <a href="#">Click here to enter a date.</a>
1.5	STV paraiškos pobūdis	<input checked="" type="checkbox"/> Pilna paraiška <input type="checkbox"/> Supaprastinta paraiška
1.6	Pareiškėjo teikiama (-os) kompensuoti vaistinio preparato indikacija (-os)  Kodas pagal TLK-10 AM	Calquence vienas (monoterapija) suaugusių pacientų anksčiau negydytos lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui  C91.1
1.6	Pareiškėjo teikiamos skyrimo sąlygos	Suaugusiems pacientams, kuriems: <ul style="list-style-type: none"> <li>nustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija ir yra lėtinės limfocitinės leukemijos (toliau – LLL) gydymo indikacijos (šios genetinės</li> </ul>

		<p>aberracijos rodo LLL biologinį atsparumą fludarabinui bei alkilantiems vaistams);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapija skiriama LLL sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems yra LLL gydymo indikacijos, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kuriems netinka chemoimunoterapija;</li> </ul>
1.7	<p>Pareiškėjo teikiamas palyginamasis gydymas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiesioginiame palyginime – chlorambucilas+obinutuzumabas;</li> <li>• netiesioginiame – ibrutinibas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas</li> <li><input type="checkbox"/> Netinkamas</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Tinkamas</li> <li><input type="checkbox"/> Netinkama</li> </ul>

### 1.8 Kitų valstybių atsakingų institucijų atlikto Sveikatos technologijų vertinimo (toliau – STV) išvados

STV agentūros pavadinimas, šalis	STV vertinimas atliktas	Klinikinio vertinimo išvada	Farmakoekonominio vertinimo išvada
Nacionalinis sveikatos ir klinikinės kompetencijos institutas, Didžioji Britanija (angl. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. balandžio 21 d.	Monoterapija akalabrutinibu rekomenduojama kaip pasirinktinis gydymas negydytiems pacientams, sergantiems lėtine limfocitine leukemija tik jeigu: • nustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija; • nenustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija, bet gydymas fludarabinu kartu su ciklofosfamidu ir rituksimabu netinkamas bei • šio vaistinio preparato tiekimas bus pagal komercinį sutarimą.	
Kanados sveikatos technologijų agentūra (angl. <i>Canadian health Technology Assessment agency, CADTH</i> )	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. sausio 8 d.	Bendras ekspertų kompensavimo komitetas rekomenduoja kompensuoti monoterapija akalabrutinibu negydytiems sergantiems LLL pacientams, kuriems gydymo režimas fludarabino pagrindu netinkamas, su sąlyga, jeigu: -kaštų naudingumas bus pagerintas iki priimtino lygio; - bus išspręsta poveikio biudžetui adaptacija.	
Nacionalinis farmakoekonomikos centras, Airija (angl. <i>National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE</i> )	<input type="checkbox"/> Taip <input checked="" type="checkbox"/> Ne 2021 m. vasario 4 d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLL gydymas negydytiems LLL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija ar TP53 mutacija ir kuriems</li> </ul>	Pilna sveikatos technologijos analizė nerekomenduojama. NCPE rekomenduoja svarstyti akalabrutinibo kompensavimą pagal pateiktą kainą.

	<input checked="" type="checkbox"/> Taip <input type="checkbox"/> Ne 2021 m. spalio 1 d.	netinka chemoimoterapija; • LLL gydymas pacientams, kurie jau gavo prieš tai nors vieną gydymą.	Akalabrutinibo kompensavimas buvo patvirtintas, suderinus kainą.
--	---	--	---

## KLINIKINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Lėtinė limfocitinė leukemija (LLL)– dažniausiai diagnozuojama leukemija, kuri sudaro apie 30 proc. visų leukemijos atvejų tarp suaugusiųjų. Šios ligos etiologija nėra žinoma. Lėtinei limfocitinei leukemijai būdingas subrendusių monokloninių limfocitų kaupimasis kaulų čiulpuose, blužnyje, kepenyse, kraujyje ir limfmazgiuose. Dėl šios priežasties atsiranda limfadenopatija, hepatosplenomegalija, anemija, trombocitopenija, neutropenija, kaulų čiulpų nepakankamumas, pasikartojančios infekcijos ir sisteminiai simptomai (nuovargis, apetito praradimas, svorio kritimas, naktinis prakaitavimas ir dusulys fizinio krūvio metu). Dažniausiai LLL serga vyresni nei 60 metų žmonės, o vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu – 70 metų. Vyrai LLL serga šiek tiek dažniau nei moterys.

### Tiesioginis palyginimas

Akalabrutinibo (monoterapija ir derinyje su obinutuzumabu) gydymo schemų efektyvumas ir saugumas buvo lyginami su chlorambucilo ir obinutuzumabo deriniu, gydant vyresnius pacientus su LLL (ELEVATE-TN klinikinis tyrimas). Pirminė baigtis buvo pasiekta parėjus 28,3 mėnesiams (mediana) nuo gydymo pradžios: išgyvenamumas be ligos progresavimo (vertintas nepriklausomo ekspertų komiteto) buvo geresnis gydant akalabrutinibo ir obinutuzumabo deriniu, nei chlorambucilo ir obinutuzumabo deriniu. Antrinė baigtis – gydymas akalabrutinibu, palyginus su chlorambucilo ir obinutuzumabo deriniu – buvo taip pat statistiškai ir kliniškai reikšminga. Įvertintas 24 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBPL) buvo 87 proc. akalabrutinibo moterapijos grupėje, palyginus su 47 proc. chlorambucilo ir obinutuzumabo grupe. Išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys buvo paremti objektyvaus atsako į gydymą dažnio nustatymu ir parodė, kad akalabrutinibo monoterapijos grupėje 1 proc. pasiekė pilną atsaką ir 86 proc. dalinį atsaką į gydymą, tuomet chlorambucilo ir obinutuzumabo derinio grupėje: 5 proc. – pilną atsaką ir 72 proc. – dalinį atsaką. Pasiekus 28 mėnesių stebėjimo medianą, tik 6 proc. pacientų, vartojančių akalabrutinibą, turėjo pradėti kitą LLL gydymą. Dėl nedidelės duomenų brandos yra sunku vertinti bendro išgyvenamumo duomenis tarp skirtingų gydymų.

### *Saugumas*

Akalabrutinibo monoterapijos grupei priklausantys pacientai reikšmingai rečiau patyrė sunkaus laipsnio NR. Dažniausi sunkaus laipsnio NR akalabrutinibo grupėje buvo neutropenija, anemija, trombocitopenija, o chlorambucilo ir obinutuzumabo (C+O) – neutropenija, trombocitopenija ir naviko irimo sindromas (7,7%). Gydymą dėl NR rečiau nutraukė vartojant akalabrutinibą, nei C+O.

Per 30 dienų nuo paskutinės tiriamojo vaisto dozės visose tyrimo grupėse buvo pranešta apie mirties atvejus: (*neviešinama*).

Bendrai, nebuvo nustatyta reikšmingų skirtumų tarp skirtingų gydymo režimų, vertinant pacientų praneštas baigtis tyrimo pabaigoje, tačiau chlorambucilo+obinutuzumabo grupėje buvo didesnis pacientų iškritimas, palyginus su akalabrutinibo+obinutuzumabo ir akalabrutinibo pacientų grupėmis.

Papildomai buvo pateikti 4 metų stebėjimo duomenis. Keturių metų ELEVATE-TN stebėjimo duomenys parodė, kad akalabrutinibo efektyvumas vertinant pagal IBLP, bendrą atsaką į dažnį ir BI, iš esmės nesiskiria nuo ibrutinibo, nors ibrutinibo duomenys yra penkerių metų stebėjimo rezultatas. ELEVATE-TM stebėjimas dar tęsiasi, todėl tikėtina atsiras galutinių duomenų, remiantis kuriais galima būtų padaryti galutinę išvadą apie akalabrutinibo efektyvumą, lyginant ibrutinibu. Nors Pareiškėjas nepateikė tiesioginio akalabrutinibo ir ibrutinibo efektyvumo ir saugumo palyginimo, gydant pacientus, sergančius simptomine aktyviosios stadijos LLL, Tarnyba sutinka su pateiktais tyrimo rezultatais iš klinikinio tyrimo ELEVATE-RR (2021). Šiame tyrime buvo atliktas iš anksto

numatyta pacientų su 17p delecija ir TP53 mutacija IBLP ir BI analizė. Pateikti tiesioginio palyginimo rezultatai parodė, jog pacientai, turėję 17p deleciją ar TP53 mutaciją vartoję akalabrutinibą, turėjo tokią pačią riziką patirti ligos progresiją, kaip ir pacientai, kurie vartojo ibrutinibą (10 pav.). Bendrojoje populiacijoje, akalabrutinibą vartoję asmenys taip pat turėjo tokią pačią ligos progresijos riziką, kaip ir pacientai gydyti ibrutinibu. ELEVATE-RR tyrime buvo stebimi statistiškai reikšmingi skirtumai tarp akalabrutinibo ir ibrutinibo, vertinant prieširdžių virpėjimo ir hipertenzijos pasireiškimui atvejus: vartojant akalabrutinibą prieširdžių virpėjimo rizika buvo mažesnė nei ibrutinibą.

### Netiesioginis palyginimas

Netiesioginis palyginimas buvo atliktas taikant tinklinę meta-analizę (*angl. Network meta-analysis*) ir sutapatintą netiesioginį gydymo palyginimą (*angl. Matching-adjusted indirect treatment comparison, MAIC*).

Tinklinė analizė 1 (Network 1, pagrindinio atvejo analizė) parodė, kad monoterapija akalabrutinibu yra pranašesnė nei gydymas vien ibrutinibu ar venetoklakso+obinutuzumabo deriniu. Tačiau, jautrumo analizė (Network 2 analizė) neparodė akalabrutinibo pranašumo prieš ibrutinibą ir jo derinius, vertinant IBLP. Taip pat tinklinių analizių rezultatai neparodė akalabrutinibo monoterapijos pranašumo prieš kitus gydymo režimus, vertinant bendro išgyvenamumo rezultatus. Tikėtina, kad BI rezultatai nėra patikimi dėl nebrandžių BI duomenų visuose klinikinio tyrimuose, kurie buvo panaudoti tinklinėje analizėje (Network 1 ir 2), bei nepakankamai ilgų stebėjimo laikotarpių. Pograpių analizė pagal IGHV mutaciją ir 17p deleciją neparodė akalabrutinibo pranašumo prieš ibrutinibą ar venetoklakso+obinutuzumabo derinį, vertinant IBLP.

Netiesioginio palyginimo analizė (MAIC) palygino gydymo akalabrutinibu efektyvumą ir saugumą palyginus su ibrutinibu ir jo deriniu su obinutuzumabu, chemoterapija bei venetoklakso ir obinutuzumabo deriniu. Akalabrutinibo monoterapija neparodė pranašumo prieš ibrutinibo monoterapiją arba ibrutinibo derinį su obinutuzumabu (Paraiška, 39 punktą). Nepaisant metodikos privalumų (pvz. atitikties metodinėms NICE14 gairėms) MAIC neparodė akalabrutinibo monoterapijos pranašumo prieš kitus gydymo režimus šiai pacientų grupei (sergantieji simptomine aktyviosios stadijos LLL), vertinant bendrą išgyvenamumą. Klinikinių tyrimų heterogeniškumas (baigčių apibrėžimai, stebėjimo trukmė, gydymo trukmė, atsako kriterijai ir nepageidautinų reiškinių apibrėžimas dėl infekcijos ir t.t.) bei specifinių grupių duomenų trūkumas neleidžia teigti, kad akalabrutinibas yra pranašesnis, nei šiuo metu esantys gydymo pasirinkimai: ibrutinibas arba venetoklakso ir obinutuzumabo derinys.

Įvertinus papildomai pateiktus duomenis, nėra pagrindo manyti, kad akalabrutinibo klinikinis efektyvumas yra statistiškai reikšmingai mažesnis nei ibrutinibo – nėra. Akalabrutinibas ir ibrutinibas priklauso vienai terapinei grupei – Brutono tirozinkinazės inhibitoriams (BTKis), jų klinikinis efektyvumas yra panašus.

### **Privalumai medicininėms paslaugoms ar pacientams**

Akalabrutinibas vartojamas per burną, todėl nereikėtų papildomų apsilankymų sveikatos priežiūros įstaigoje. Šis vaistinis preparatas padidintų pasirinkimo galimybes, gydant pacientus, sergančius LLL ankstyvoje stadijoje. Tikėtina, kad akalabrutinibas turi švelnesnį nepageidaujamą poveikį širdies pralaidumo sistemai, nei ibrutinibas.

### Trūkumai medicininėms paslaugoms ar pacientams

Akalabrutinibo efektyvumas ir saugumas buvo įvertintas per trumpesnę stebėjimo laiką (4 metai), palyginus su ibrutinibu (5 metai).

## 2. EKONOMINIO VERTINIMO APIBENDRINIMAS

Pateikta kaštų mažinimo analizė. Analizės populiaciją sudaro LLL sergantys anksčiau negydyti pacientai arba suaugę pacientai, kuriems yra LLL gydymo indikacijos, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kuriems netinka chemoimunoterapija. Lietuvoje sergantys LLL pagal savo amžiaus rodiklius atitinka klinikinio tyrimo ELEVATE-TN populiaciją, dalis šio klinikinio tyrimo pacientų buvo Lietuvos Respublikos gyventojai (tyrime dalyvavo Kauno, Vilniaus ir Klaipėdos medicinos centrai).

Analizėje taikoma 2 metų laiko perspektyva. Tarnyba palygino kaštus 1 - 4 gydymo metais.

Gydymo trukmė analizėje laikoma vienoda, nes akalabrutinibas ir ibrutinibas pacientams pagal preparato charakteristikų santrauką yra skiriami iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiško vaistų poveikio. Analizėje taip pat laikomasi prielaidos, jog kiti su gydymu susiję kaštai taip pat nesiskirs tarp grupių, todėl pateiktoje analizėje lyginami tik vaistų įsigijimo kaštai, bei kaštai nepageidaujamų reakcijų valdymui.

### Ekonominės analizės rezultatas

Tarnyba atliko analizės rezultatų perskaičiavimą su:

- ibrutinibo \*\*\*\*\*% nuolaida nuo bazinės kainos, Ibrutinibo kaina = \*\*\*\*\* eur.
- atnaujinta PGS akalabrutinibui (PGS pateikimo data 2022-09-22). Pareiškėjas siūlytų Sutarties sąlygas vaistiniam preparatui Acalabrutinibum (Calquence) apibrėžti taip: *siekiant sumažinti dabartines PSDF išlaidas: (neviešinama).*

<b>Rezultatai</b>	
Kaštų skirtumas (pirmi metai)	- *****
Kaštų skirtumas (antri metai)	- *****
Kaštų skirtumas (treči metai)	- *****
Kaštų skirtumas (vėlesni metai)	- *****

## 3. PACIENTŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Pacientų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Pacientų organizacijos pozicija nepateikta.

## 4. GYDYTOJŲ ORGANIZACIJŲ PATEIKTI DUOMENYS

- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija pateikta. Žr. priedą.
- Gydytojų specialistų organizacijos pozicija nepateikta.

## 5. IŠVADA

<b>Rekomenduojama kompensuoti</b>	<b>Rekomenduojama nekompensuoti</b>
-----------------------------------	-------------------------------------

<b>Palyginamasis efektyvumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.1. yra didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 32.1. iš esmės nesiskiria, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra mažesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra neįrodytas kaip toks pat, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1 yra neįrodytas kaip didesnis, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. pateikti duomenys apie palyginamąjį efektyvumą yra netinkami vertinti
<b>Klinikinis veiksmingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input checked="" type="checkbox"/> 32.2. yra įvertintas kaip pagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimą, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis papildomos naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.1. yra įvertintas kaip nepagrindžiantis nesiskiriančios naudos pacientų sveikatai sukūrimo, lyginant su įprasta klinicine praktika
<b>Kaštų naudingumas</b>	
<input type="checkbox"/> 32.3. atitinka referencinę naudingumo vertę, <taikant PGS> <netaikant PGS>  <input checked="" type="checkbox"/> 32.3. gydymo juo kaštai yra mažesni ar tokie patys esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, taikant PGS, lyginant su įprasta klinicine praktika	<input type="checkbox"/> 33.3. neatitinka referencinės naudingumo vertės Lietuvos Respublikoje  <input type="checkbox"/> 33.3. gydymo juo kaštai yra didesni esant iš esmės nesiskiriančiam palyginamajam efektyvumui, <taikant PGS> <netaikant PGS>, lyginant su įprasta klinicine praktika  <input type="checkbox"/> 33.3. pateikti duomenys apie kaštų naudingumą yra netinkami vertinti

## 6. REKOMENDACIJA

Vadovaujantis Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo, patvirtinto Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. V-159 „Dėl vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, punktu

34.3. kompensuoti vaistinį preparatą pagal paraiškoje nurodytą indikaciją indikacijos dalį su skyrimo sąlygomis, taikant PGS, dėl iš esmės nesiskiriančio gydymo efektyvumo ir sukuriamos naudos

pacientų sveikatai, lyginant su įprasta klinikiška praktika, ir dėl mažesnių gydymo kaštų dydžio (kaštų minimizavimas).

## **8. SIŪLOMOS KOMPENSUOTI TERAPINĖS INDIKACIJOS IR SKYRIMO SĄLYGOS**

### **Terapinės indikacijos**

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją be pakeitimų.

Calquence vienas (monoterapija) suaugusių pacientų anksčiau neįgydytos lėtinės limfocitinės leukemijos (LLL) gydymui.

Siūloma kompensuoti Pareiškėjo teikiamą indikaciją su pakeitimais.

### **Skyrimo sąlygos**

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos priimtinos.

Pareiškėjo siūlomos skyrimo sąlygos nepriimtinos.

Siūlomos skyrimo sąlygos:

LLL sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems yra LLL gydymo indikacijos, kurie anksčiau nebuvo gydyti ir kuriems netinka chemoimunoterapija.\*

\*Pagal ibrutinibo skyrimo sąlygų formuluotę, patvirtintą Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymu „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ Nr. 49.