

Farmakoeconomická analýza pro léčivý přípravek

CALQUENCE

K terapií pacientů s chronickou lymfocytární leukémií

v 2. linií léčby nebo s mutací TP53 nebo del17p

Celý název: CALQUENCE 100MG CPS DUR 56**Účinná látka:** AKALABRUTINIB**mechanismus účinku:** inhibitor Brutonovy kinázy**Výrobce:** AstraZeneca

indikace dle SPC: Přípravek Calquence v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.

Stav LP v ČR: Registrován, **stanovena úhrada v dané indikaci**

Úhradové omezení: Akalabrutinib v monoterapii je hrazen u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

(a) jsou refrakterní na poslední léčbu;

(b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby;

(c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemo-imunoterapii;

(d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p.

Přípravek je hrazen do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity. Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A/P-gp.

Relevantní komparátory:

Dle aktuálních doporučení Červené knihy, NCCN a ESMO jsou relevantními komparátory^{2,3,4}:

	indikace	úhrada
Ibrutinib	✓	✓
Rituximab + venetoklax	✓	✓
Rituximab + Idelalisib	✓	✓

Specifikace analýzy:

- Byla realizována **cost-minimization analýza** a orientační **cost-effectiveness analýza**.
- Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice

- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.

Výsledky:

Účinnost a bezpečnost:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti akalabrutinibu byly čerpány ze studie ASCEND (publ. 2020)⁵ a Byrd *et al.* 2021⁶. Studie ASCEND je prospektivní, randomizovaná, nezaslepená studie fáze III. Pacienti v aktivním rameni (n=155) dostávali akalabrutinib v dávce 200 mg denně, pacienti v kontrolním rameni (n=155) dostávali jeden ze dvou režimů dle volby lékaře – idelalisib + rituximab (77 % pacientů)/ bendamustin + rituximab). V této studii byla prokázána vyšší účinnost akalabrutinibu ve všech sledovaných parametrech (PFS, ORR) oproti kontrole. Akalabrutinib byl také intervencí bezpečnější. Tato práce byla jedním ze stěžejních podkladů ve správním řízení SUKLu při rozhodování o úhradě LP CALQUENCE. Studie a Byrd *et al.* 2021. je prospektivní, randomizovaná, nezaslepená studie fáze III. V aktivním rameni (n=268) byl podáván akalabrutinib v dávce 200 mg denně a v kontrolním rameni (n=265) byl podáván ibrutinib v dávce 420 mg denně. Účinnost obou látek ve sledovaných parametrech (PFS, ORR) byla prakticky stejná. K hodnocení celkového přežití nejsou data dostatečně zralá, nicméně i v tomto parametru, zdá se, budou obě látky srovnatelné. Data o účinnosti a bezpečnosti režimu venetoklax + rituximab byla čerpána ze studie MURANO (publ. 2018)⁷. Je to prospektivní, randomizovaná, nezaslepená studie fáze III. Pacienti v aktivním rameni (194) dostávali režim venetoklax + rituximab a v kontrolním rameni (n=196) režim bendamustin + rituximab). Dávkovací schéma bylo stejné jako v části „Náklady“ této analýzy. Výsledky této práce však nelze použít k naivnímu nepřímému srovnání se studií Byrd (akalabrutinib), protože vstupní charakteristiky pacientů nejsou podobné (v neprospěch akalabrutinibu) a výsledek by byl tedy zkreslený. Studie MURANO a ASCEND byly výchozími podklady pro tvorbu MAIC⁸ (matched-adjusted indirect comparison), které je součástí správního řízení o stanovení úhrady. Zde se porovnávala účinnost a bezpečnost akalabrutinibu oproti režimu venetoklax + rituximab. Účinnost V+R byla statisticky nesignifikantně vyšší v parametrech PFS a OS, bezpečněji se jevil akalabrutinib.

tab. 1: komparativní účinnost a bezpečnost akalabrutinibu

Akalabrutinib oproti	Ibrutinib	Byrd <i>et al.</i> 2021
	Rituximab + venetoklax	MAIC, vychází z MURANO 2018
	Rituximab + Idelalisib	ASCEND 2020 (orientačně)

Akalabrutinib oproti ibrutinibu⁶:

	PFS (měsíce)	HR (PFS)	ORR (%)	NÚ grade 3 a 4 (%)
Akalabrutinib	38,4	1	81	68,8
Ibrutinib	38,4	-	77	74,9

Ibrutinib má větší sklon vyvolávat fibrilaci nebo flutter síní (HR 1,7), má vyšší četnost kardiologických NÚ (HR 1,2), riziko infekcí stupně 3 a 4 je srovnatelné.

Akalabrutinib oproti rituximabu + venetoklaxu⁸:

	HR (PFS)	HR (OS)	ORR (%)	NÚ grade 3 a 4 (%)
Akalabrutinib	1,35	1,47	96	46,9
Rituximab + venetoklax	-	-	93,3	82

Hodnoty HR jsou statisticky nesignifikanční.

Akalabrutinib oproti rituximabu + idelalisibu⁵:

	PFS v 12 měsíci (%)	HR (PFS)	ORR (%)	NÚ grade 3 a 4 (%)
Akalabrutinib	88 (81-92)	0,31	81	45
Rituximab + Idelalisib	68 (58-76)	CI 95 (0,2 - 0,49)	75	86*

- týká se podskupiny pacientů léčených jen kombinací R + I (nikoli rituximab + bendamustin)

Tato data pochází ze studie ASCEND, kde v kontrolním rameni byla podávána kombinace R+I u 77 % pacientů. Výsledky studie lze tedy použít pouze jako **orientační** srovnání účinnosti akalabrutinibu oproti R+I režimu.

N á k l a d y :

Dávkovací schémata použitá v této analýze byla v souladu s příslušnými SPC a příslušnými zdrojovými studiemi.

dávkovací schéma	
Akalabrutinib	100 mg dvakrát denně
Ibrutinib	420 mg jedenkrát denně
Rituximab + venetoklax	čtyři týdny titrace venetoklaxu, poté standardní dávkování. po titraci venetoklaxu 1. den 375 mg/m ² rituximabu. Za 28 dní 500 mg/m ² rituximabu celkem 6 cyklů
Rituximab + Idelalisib	idelalisib 150 mg dvakrát denně 1. den 375 mg/m ² rituximabu. Za 14 dní 500 mg/m ² rituximabu (4 cykly) za 28 dní 500 mg/m ² rituximabu (3 cykly)

Dávkování akalabrutinibu, ibrutinibu a idelalisibu je fixní bez ohledu na hmotnost BSA pacienta. Rituximab je dávkován dle hmotnosti, nicméně vzhledem k jeho nízké ceně v kontextu celého režimu nebyla provedena analýza scénářů, tj. pro výpočet dávky byl použit pouze jeden modelový pacient o hmotnosti 70 kg s BSA 2 m².

Náklady na terapeutické možnosti jsou následující:

účinná látka	celý název LP	cena za balení vč.DPH k 5.12.2021	cena za první rok terapie vč. DPH k 5.12.2021	cena za 2. rok terapie vč. DPH k 5.12.2021
Akalabrutinib	CALQUENCE 100MG CPS DUR 56	113 726,83 Kč	1 482 997,86 Kč	1 482 997,86 Kč
Ibrutinib	IMBRUVICA 140MG CPS DUR 90	135 268,65 Kč	1 646 219,47 Kč	1 646 219,47 Kč
Rituximab + venetoklax	RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X100ML	3 002,30 Kč	1 703 636,77 Kč	1 717 848,52 Kč
	VENCLYXTO 100MG TBL FLM 112	131 736,85 Kč		
Rituximab + Idelalisib	RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X100ML	3 002,30 Kč	1 075 497,16 Kč	958 407,46 Kč
	ZYDELIG 150MG TBL FLM 60	78 751,64 Kč		

Veškeré další cenové kalkulace vychází z ceny za 1. rok terapie.

Nákladová efektivita:

Akalabrutinib oproti ibrutinibu:

Akalabrutinib je téměř stejně tak účinný jako ibrutinib, má však příznivější bezpečnostní profil. Cena roční terapie na jednoho pacienta je za současných cenových podmínek o 163 000 Kč nižší (o 10 %),

akalabrutinib je tedy nákladově efektivnější než ibrutinib.

Akalabrutinib oproti rituximabu + venetoklaxu:

Z výsledků MAIC vychází statisticky nevýznamné tendence k vyšší účinnosti režimu R+V oproti akalabrutinibu. R+V má ovšem dvakrát tak vyšší četnost nežádoucích účinků grade 3 a 4. Cena roční terapie na jednoho pacienta je za současných cenových podmínek o 220 000 Kč nižší (o 23 %),

nákladovou efektivitu akalabrutinibu a režimu R+V lze považovat za obdobnou.

Akalabrutinib oproti rituximabu + idelalisibu:

Toto srovnání vychází ze studie ASCEND, kde režim R+I byl podáván v kontrolním rameni u 77 % pacientů (23 % rituximab + bendamustin). Jedná se tedy pouze o orientační srovnání. V parametru PFS je akalabrutinib o 69 % účinnější, v otázce bezpečnosti (NÚ grade 3 a 4) je téměř dvakrát tak výhodnější, náklady na roční terapii jsou o 407 000 Kč (37 %) vyšší než náklady na terapii R+I.

Akalabrutinib je tedy nákladově efektivnější než režim R+I.

Závěr:

Tato farmakoekonomická analýza hodnotí nákladovou efektivitu léčivého přípravku CALQUENCE v terapiích pacientů s chronickou lymfocytární leukémií v druhé linii nebo s mutací TP53 nebo del17p. CALQUENCE má v dané indikaci stanovenou úhradu. Jako vhodné komparátory byly identifikovány ibrutinib, režim rituximab + venetoklax a režim rituximab + idelalisib. Cena za první rok terapie akalabrutinibem je přibližně 1,5 mil. Kč, vzhledem k fixnímu dávkování cena za další leta terapie zůstává stejná. V porovnání s ibrutinibem je účinnost srovnatelná, akalabrutinib je bezpečnější a levnější. Akalabrutinib je oproti ibrutinibu nákladově efektivnější. Režim rituximab + venetoklax má statisticky nesignifikantně vyšší účinnost, horší bezpečnostní profil a je nákladnější. Nákladovou efektivitu nelze přesně hodnotit, pravděpodobně bude však srovnatelná. Oproti režimu rituximab idelalisib má akalabrutinib vyšší přínos ze stran účinnosti a bezpečnosti, je však nákladnější. I přesto lze akalabrutinib považovat za nákladově efektivnější než režim R+I.

Zdroje:

1. [www.sukl.cz](https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=559943160) , hodnotící zpráva dostupná online:
<https://www.sukl.cz/modules/procedures/doc.php?id=559943160>
2. www.nccn.org
3. „Červená kniha“, dostupné online:
https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2021/08/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf
4. www.esmo.org
5. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-2861. doi:10.1200/JCO.19.03355
6. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441-3452. doi:10.1200/JCO.21.01210
7. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-1120. doi:10.1056/NEJMoa1713976
8. AstraZeneca, Matched-indirect comparison. Výsledky analýzy jsou dostupné jako součást spisu ke správnému řízení LP CALQUENCE:
<https://verso.sukl.cz/>