



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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 C.91.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.2.2016

Data ukończenia: 1 kwietnia 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIHA	autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. Autoimmune Hemolytic Anemia)
AIN	autoimmunizacyjna neutropenia (ang. Autoimmune Neutropenia)
AKL	analiza kliniczna
ALC	bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCR	receptor komórek B (ang. B-Cell Antigen Receptor)
bd	brak danych
BIA/AWB	analiza wpływu na budżet (ang. Budget Impact Analysis)
B-PLL	B-komórkowa białaczka prolimfocytowa (ang. B-Cell Prolymphocytic Leukemia)
BR	bendamustyna, rytuksymab
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. Cost Effectiveness Analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. Cost Effectiveness Ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis)
CR	całkowita odpowiedź/remisja (ang. complete response/remission)
CRi	całkowita odpowiedź/remisja bez całkowitej regeneracji szpiku kostnego (ang. Complete Response/Remission with Incomplete bone marrow recovery)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. Cost Utility Analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. Cost Utility Ratio)
CZN	cena zbytu netto
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FC	schemat chemioterapii zawierający: fludarabinę i cyklofosfamid
FCR	schemat chemioterapii zawierający: fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FR	fludarabina, rytuksymab
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HDMP	wysokie dawki metyloprednizolonu
HL	chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin Lymphoma)
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. Human Leukocyte Antigens)
HR	iloraz hazardów (ang. Hazard Ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
i.v.	dożylne podanie leku (intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. Incremental Cost Effectiveness Ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. Incremental Cost Utility Ratio)
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
ITP	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. Immune Thrombocytopenic Purpura)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. Lactate Dehydrogenase)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MRD	choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Treat)
NPP	program prowadzony przez wnioskodawcę umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją (ang. Named Patient Program)
nPR	częściowa odpowiedź z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi (ang. Nodular Partial Response)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
OFAR	oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. Overall Response Rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
p.o.	doustne podanie leku (per os)
PBL/CLL	przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression Free Survival)

PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź/remisja (ang. Partial Response/Remission)
PR+L	częściowa odpowiedź/remisja z limfocytozą (ang. Partial Response/Remission with Lymphocytosis)
PRCA	czystoczerwonokrwinkowa aplazja szpiku (ang. Pure Red Cell Aplasia)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years)
R/R CLL	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia)
R+HDMP	rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu
RB	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
RCHOP	rytuksymab+cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
SLL	mały chłoniak z komórek B (ang. Small Lymphocytic Lymphoma)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TP53	gen kodujący białko p53, umiejscowiony na chromosomie 17 w locus 17p13.1
TRM	odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (ang. Treatment-Related Mortality)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WM	makroglobulinemia Waldenströma
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	63
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	65
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	83
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	84
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	86
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11.	Opinie ekspertów klinicznych	90
12.	Kluczowe informacje i wnioski	91
13.	Źródła.....	96
14.	Załączniki.....	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.01.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2991.4.2015.BR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Imbruvica (ibrutynib)**, kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Ilżecka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.01.2016 r. (data wpływu do AOTMiT 22.01.2016 r.), znak PLR.4600.2991.4.2015.BR, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia 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)**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.02.2016 r., znak OT.4351.2.2016.AZa.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.03.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2991.2015.5.BR z dnia 21.03.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Analiza kliniczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Imbruvica:
 - Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016 r.;
 - Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). [REDACTED] HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2016 r.;
 - Załącznik: Stanowisko Wnioskodawcy odnośnie poszczególnych uwag.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137
Kod ATC	L01XE27: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	brutynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”
Dawkowanie	<u>Przewlekła białaczka limfocytowa i makroglobulinemia Waldenströma (WM)</u> Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. <i>Dostosowanie dawki</i> Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A zwiększają ekspozycję na ibrutynib. Należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małącząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-Cell Antigen Receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że brutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Źródło: ChPL Imbruvica

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 (pozwolenie nr EU/1/14/945/001)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL). Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię , lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt IMBRUVICA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów leczonych

	po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.
Status leku sierocego	tak – decyzja EU/3/12/984 z dnia 26 kwietnia 2012 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe. Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone jest symbolem czarnego trójkąta).

Źródło: ChPL Imbruvica

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA substancji czynnej **ibrutynib** (produkt leczniczy **Imbruvica**) 13 listopada 2013 r. Wnioskowane wskazanie (leczenie CLL) zostało zaakceptowane przez FDA w lipcu 2014 r.

Źródło: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm406916.htm>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – opis programu lekowego

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”
Schemat dawkowania leku w programie	Zalecana dawka ibrutynibu w PBL – 420 mg (3 kapsułki) podawane 1 x na dobę. Zmiana dawkowania leku powinna być prowadzona zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u> Chorzy z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), którzy spełniają poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia 2. stan sprawności według WHO 0–2 3. wiek powyżej 18 r.ż. <p><u>Badania przed włączeniem leczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym 2. Ocena wydolności wątroby (AST, ALT, bilirubina całkowita) 3. EKG
Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym	<p><u>Kryteria wykluczające udział w programie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witaminy K 2. niewydolność wątroby klasa C wg Child-Pough 3. niewydolność serca stopień III i IV wg NYHA 4. aktywne ciężkie zakażenie 5. ciąża 6. nadwrażliwość na ibrutyn b lub którąkolwiek substancję pomocniczą <p><u>Kryteria zakończenia udziału w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. progresja choroby w trakcie leczenia 2. wystąpienie objawów nadwrażliwości na ibrutynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą 3. stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
Czas leczenia w programie lekowym	<p>Leczenie w programie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p>
Monitorowanie leczenia	<p><u>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia:</u></p> <p>Badania przeprowadzane 1 x w miesiącu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfologia krwi ze wzorem odsetkowym <p>Badania przeprowadzane co 3 miesiące:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania biochemiczne (aktywność AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej) - badania pozwalające na ocenę skuteczności leczenia, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL) z uwzględnieniem kategorii odpowiedzi częściowej z limfocytosą.

Źródło: program lekowy uzgodniony „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”

Komentarz analityka AOTMiT:

Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica zaleca monitorowanie **stężenia kreatyniny** w surowicy oraz przeprowadzanie okresowych badań w celu wykrycia **migotania przedsionków**. Obydwu tych zapisów brak jest we wnioskowanym programie lekowym.

Jako jedno z kryteriów wykluczających z udziału w programie podano stwierdzenie niewydolności wątroby klasy C według skali Child-Pough. **Brak** jest jednak wśród badań wymienionych w programie większości badań stosowanych w ocenie wg skali Child-Pough, w której bierze się pod uwagę pięć parametrów:

- obecność encefalopatii wątrobowej,
- obecność wodobrzusza,
- stężenie bilirubiny,
- poziom albumin,
- czas protrombinowy lub INR.

Badania wykonywane przed włączeniem do programu i związane z monitorowaniem leczenia powinny korelować i **stanowią odzwierciedlenie** kryteriów włączenia i wykluczenia z programu oraz kryteriów zakończenia udziału w programie. Powinny też umożliwiać monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego („oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia” oraz „stan sprawności według WHO 0–2”) zawężają populację docelową w porównaniu z tą określoną przez Charakterystykę Produktu Leczniczego. W ChPL Imbruvica znajduje się zapis, że „(lek) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną

wcześniejszą terapię”. Określenie czasu, w którym ma wystąpić nawrót (na 24 miesiące od zakończenia wcześniej terapii) ma duże znaczenie, ponieważ czas do nawrotu jest ważnym czynnikiem rokowniczym. Zaproponowany zapis jest zgodny z wytycznymi ESMO z 2015 r. Był jednak kwestionowany przez NFZ, ponieważ w raporcie nr AOTM-OT-431-5/2014 (Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)) inaczej określono kryteria kwalifikacji do drugiej linii leczenia („wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem 1 roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu”) (więcej w Rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego*). Zapis z raportu nr AOTM-OT-431-5/2014 jest zgodny – zgodnie z ustaleniami analityków Agencji - z wytycznymi PUO z 2013 r. Można więc uznać, że wytyczne ESMO z 2015 r. oddają najnowsze ustalenia w tym zakresie.

Stan sprawności jest w uzgodnionym programie lekowym oceniany wg skali WHO. Opis skali zamieszczono w tabeli 17. Określenie stanu sprawności przy kwalifikacji jako „WHO 0-2” jest zgodne z kryteriami włączenia do badań uwzględnionych w analizie. Zgodnie z materiałami, które wnioskodawca przedłożył do NICE w ramach oceny rozważanego produktu leczniczego m. in. w rozważanym wskazaniu,¹ ibrutynib powinien być stosowany u pacjentów wysokiego ryzyka, zarówno w złym jak i dobrym stanie zdrowia (high risk patients, fit or unfit), natomiast w przypadku pacjentów niskiego ryzyka powinien być stosowany tylko u pacjentów w złym stanie zdrowia (unfit). Zastosowane pojęcia (fit/unfit, low/high risk) nie zostały jednak ściśle zdefiniowane, a ocena NICE dotyczyła zarówno pierwszej jak i kolejnych linii leczenia.

Należy też zwrócić uwagę, że w części badań klinicznych w kryteriach wyłączenia z badania była: transformacja choroby (do bardziej agresywnego chłoniaka). Kryterium to nie znajduje odzwierciedlenia w proponowanym programie lekowym.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z opornością na leczenie stwierdzoną w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub z nawrotem w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia.

Uwagi analityków Agencji do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 3.1.2.2.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia w warunkach polskich. Proponowany RSS zakłada, iż

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Można więc przypuszczać, że zaimplementowany do modelu RSS nie odpowiada zapisom propozycji RSS z załącznika do wniosku refundacyjnego. Treść RSS powinna zostać doprecyzowana.

[Redacted text]

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers>

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa

Definicja

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Epidemiologia

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Etiologia i patogenez

Wśród krewnych chorych na CLL stwierdza się około 7-krotny wzrost zachorowań na CLL i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego, zwłaszcza na chłoniaki limfoplazmocytowe i białaczkę włochatokomórkową. Poza predyspozycjami genetycznymi inne mechanizmy prowadzące do rozwoju choroby pozostają wciąż nieznanne.

Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy. **Okolo 30%** chorych w chwili rozpoznania **nie ma żadnych objawów choroby** i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. W rozmazie krwi stwierdza się charakterystyczne komórki białaczkowe, małe, dojrzałe limfocyty z wyraźną granicą cytoplazmy i gęstym jądrem i liczne fragmenty rozpadłych niedojrzałych limfocytów (cienie Gumprechta).

U pozostałych chorych na CLL objawy — zależnie od zaawansowania choroby — mogą być różne i niespecyficzne, w tym przede wszystkim występuje niebolesna uogólniona limfadenopatia (szyjna, nadobojczykowa, pachowa, pachwinowa) i zmęczenie. U innych chorych podstawowym problemem klinicznym mogą być powikłania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne (AIHA, ITP, zespół Evansa, AIN, PRCA), hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm. Cytopenie we krwi obwodowej częściej jednak związane są z wyparciem prawidłowego utkania szpikowego przez komórki białaczkowe, co wymaga potwierdzenia w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego. Zajęcie innych narządów (nerki, płuca, przewód pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy) rzadko jest objawowe i jest głównie obserwowane w materiale sekcyjnym.

Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (B-PLL, ang. *B-Cell Prolymphocytic Leukemia*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin Lymphoma*). Transformacja chłoniakowa pojawia się u 5–15% chorych na CLL przed i po leczeniu, a jej wystąpieniu towarzyszą często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *Lactate Dehydrogenase*). Każdy przypadek transformacji CLL wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

Leczenie i cele leczenia

Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego CLL oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet, lub zaproponowanej ostatnio zmodyfikowanej klasyfikacji Rai. Wyróżniają one wczesny okres choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), pośredni (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i zaawansowany (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C).

Tabela 5. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai

Okres	Klasyfikacja Rai	Średnie przeżycie lata
0	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l	>12,5

I	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i limfadenopatia	8
II	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i spleno+ i/lub hepatomegalia	6
III	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i Hb ;11,0 g/dl	1,5-2
IV	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i małopłytkowość, Plt < 100 G/l	1,5-2
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai		
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l	Niskie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i Hb ;11,0 g/dl, i/lub małopłytkowość, Plt < 100 G/l	Wysokie ryzyko

Tabela 6. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Bineta

Okres		Srednie przeżycie lata
A	Zajęcie do dwóch obszarów tkanki chłonnej*	>10
B	Zajęcie więcej niż dwóch obszarów tkanki chłonnej*	5
C	Niedokrwistość, Hb < 10,0 g/dl i/lub małopłytkowość, Plt < 100 X10 ⁹ /l	2

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

U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, ang. *Complete Remission*), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, ang. *Progression-Free Survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *Overall Survival*).

U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego del17p, zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub tylko objawowe.

W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) przedstawionych w poniższej tabeli nr 3, chory może pozostać jedynie w obserwacji.

W przypadku pojawienia się wskazań do leczenia jego rodzaj i intensywność powinny być dostosowane do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących i prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby i statusu TP53, występowania cytopenii obwodowych i powikłań autoimmunohemolitycznych, a także przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia.

W większości badań klinicznych wykazano, że im lepsza była początkowa odpowiedź na leczenie cytoredukcyjne, mierzona m.in. odsetkiem uzyskanych CR i jakością MRD, tym korzystniejsze były odległe efekty terapii i rokowanie. Z tego powodu zaleca się, że gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnych dawkach, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS, bez względu na wiek.

Jako leczenie pierwszej linii zaleca się wówczas immunochemioterapię opierającą się na schemacie **FCR** (fludarabina 25 mg/m²/d. i cyklofosfamid 250 mg/m²/d. w dniach 2.–4. pierwszego cyklu oraz w dniach 1.–3. w cyklach od 2. do 6. oraz rytuksymab 375 mg/m² w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m² w 1. dniu w cyklach od 2. do 6.), podawanym co 28 dni, do 6 cykli łącznie. Strategie wykorzystujące leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem rytuksymabu lub konsolidujące za pomocą alemtuzumabu w tym wskazaniu klinicznym są przedmiotem badań i nie są obecnie zalecane.

Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach, zaleca się podawanie chlorambucilu (10 mg/m²/d. w dniach 1.–7. co 4 tygodnie, przez 6–12 miesięcy), zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-Lite) lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.

Chorzy wykazujący jedynie stabilizację choroby lub szybką progresję po immunochemioterapii za pomocą FCR są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wymagającej alternatywnego postępowania. Do grupy tej zalicza się także chorych na CLL z obecnością del17p. Są oni kandydatami do leczenia indukującego remisję opierającego się na alemtuzumabie w połączeniu z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizolon lub deksametazon) podawanych w pulsach.

W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (< 55. rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, celem takiej terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR, wydłużenie PFS i OS, ale także wyleczenie. Dlatego w przypadku posiadania zgodnego dawcy należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT, tym bardziej że odpowiedzi uzyskiwane po alemtuzumabie są zwykle przejściowe i krótkotrwałe.

Pomimo pełnej zgodności w zakresie antygenów HLA między dawcą i biorcą, odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (TRM, ang. *Treatment-Related Mortality*) po mieloablacyjnym allo-HSCT jest bardzo wysoki i wynosi 20–50%.

Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT inną opcją terapeutyczną w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od poprzedniego cyklu jest kolejne zastosowanie alemtuzumabu. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w CLL z wykorzystaniem innych przeciwciał monoklonalnych.

Przeciwciałem nowej generacji jest humanizowane przeciwciało anty-CD20 — ofatumumab.

Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach białaczkowych, których przykładem jest inhibitor kinazy cyklinozależnej (flawopirydynol) lub inhibitory kinaz zależnych od BCR, w tym zwłaszcza kinazy Brutona (**ibrutynib**).

Tabela 7. Wskazania do rozpoczęcia leczenia CLL wg IWCLL

Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)	
1.	Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości
2.	Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
3.	Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
4.	Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy, który występując jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej wartości limfocytozy < 30 × 10 ⁹ /l, nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia
5.	Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość odporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie
6.	Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> – gorączka (> 38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji – poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji – chudnięcie, tj. utrata ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy – upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na CLL stosuje się kryteria zaproponowane przez IWCLL. Definiują one nawrót choroby (ang. *relapse*) jako progresję CLL, która wystąpiła po upływie co najmniej 6 miesięcy od uzyskania CR lub PR. Choroba oporna na leczenie (ang. *refractory*) oznacza brak odpowiedzi lub progresję w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia indukującego remisję. Nie określono jednoznacznie przedziału czasowego, jaki musi upłynąć od zakończenia terapii do nawrotu lub progresji CLL w celu wyboru leczenia kolejnej linii. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem 1 roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. Warto również podkreślić, że izolowana wysoka limfocytoza, bez współistniejących cech szybkiego jej narastania i/lub cech leukostazy, nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia, tak samo jak ponowne jej wystąpienie bez innych objawów towarzyszących nie przesądza o progresji lub nawrocie CLL. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze określonego schematu leczenia nawrotowej postaci CLL kolejnej linii należy każdorazowo brać pod uwagę status TP53.

Zaburzenia cytogenetyczne i mutacje genowe jako markery prognostyczne

Dzięki rozwojowi technik biologii molekularnej w praktyce klinicznej pojawiły się nowe, czułe i specyficzne markery predykcyjne CLL, a przydatność kolejnych biomarkerów jest weryfikowana w licznych badaniach naukowych.

Obecność anomalii cytogenetycznych stwierdza się u około 80% chorych na CLL. Stwierdzenie nieprawidłowości jest istotną wskazówką rokowniczą i służy do monitorowania skuteczności leczenia. Rozwój technik cytogenetycznych w tym fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ oraz porównawczej hybrydyzacji genomowej, znacznie poprawił wykrywalność aberracji chromosomowych w komórkach białaczkowych. **Zmiany powszechnie występujące w przebiegu CLL to: trisomia chromosomu 12, delecja ramienia krótkiego chromosomu 17 oraz delecje ramion długich chromosomów 13, 11 i 6.** Defekty te mogą pojawiać się wtórnie jako wynik progresji choroby, a u części pacjentów obserwuje się równoczesne występowanie kilku anomalii.

Delecja ramienia krótkiego chromosomu 17 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, związanym z szybszą progresją choroby i skróceniem mediany czasu całkowitego przeżycia. U chorych z del 17p

zaobserwowano skłonności do występowania trombocytopenii oraz niskiego stężenia hemoglobiny. Anomalia ta polega na utracie genu supresorowego TP53, odgrywającego kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego i w procesie apoptozy. Chorzy z del 17p tracą gen supresorowy TP53 i w konsekwencji stają się odporni na leczenie chemioterapeutykami, których mechanizm działania zależny jest od białka p53. Do środków takich zaliczamy między innymi powszechnie stosowane w terapii CLL analogi puryn. Oporność na tradycyjne leki zmusza do poszukiwania nowych form terapii, na czele z terapią immunologiczną.

Źródło: Matysiak 2014

Rokowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

Źródła: Warzocha 2013 (PUO 2013), Robak 2008

Na podstawie danych przekazanych Agencji przez NFZ pismem znak: DGL.036.20.2016.W.06855.PD z dnia 15.03.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili analizę przeżycia pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 (CLL, przewlekła białaczka limfocytowa). Dane uwzględnione w analizę dotyczą pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 raportowanym jako rozpoznanie główne oraz współistniejące. Uwzględniono dane dotyczące 26 641 pacjentów z okresu od 2012 do 2015 roku (łącznie 4 lata), u których wykonano co najmniej jedno świadczenie związane z rozpoznaniem ICD-10 C91.1. Poniższy wykres uwzględnia wszystkich leczonych w Polsce pacjentów z CLL bez względu na ciężkość choroby czy linie leczenia i można go traktować jako ogólną informację na temat przeżycia w Polsce pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Poniżej przedstawiono uzyskaną krzywą Kaplana-Meiera.



Wykres 1. Krzywa przeżycia pacjentów z CLL w Polsce, na podstawie danych NFZ

Przebieg naturalny

CLL uważa się za chorobę o łagodnym przebiegu, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w której zgonu głównie są związane z progresją. Taki przebieg występuje jednak u <30% chorych. U pozostałych choroba może przebiegać od początku agresywnie i doprowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończyć się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach).

Źródło: Szczeklik 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2013 roku w Polsce zarejestrowano 2 234 przypadków białaczki limfatycznej (ICD-10: C91, nie wyszczególniono podkodu C91.1). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba zachorowań – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono podkodu C91.1).

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2010		2011		2012		2013	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
Białaczka limfatyczna	710	904	630	925	691	968	977	1257

Źródło: Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://85.128.14.124/km>

Zgodnie z danymi z literatury standaryzowany współczynnik zachorowalności na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Przy założeniu, że ludność Polski to 38,5 mln, oszacowana liczba nowych zachorowań zgłaszanych w ciągu roku powinna wynosić ok. 1600.

Źródło: Warzocha 2013

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ na potrzeby raportu **OT-431-5/2014** liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w Polsce wynosiła 10 272 w 2011 r.; 11 604 w 2012 r.; 12 276 w 2013 r.

Tabela 9. Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące

Rok	2012	2013	2014	2015
Suma	12 656	13 581	15 742	16 704

Źródło: dane NFZ (pismo znak DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r.)

Tabela 10. 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) w latach 2012 - 2015 (z podziałem na lata).

Rok	2012	2013	2014	2015
Suma	3 251	3 258	3 382	3 342

Źródło: dane NFZ (pismo znak DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE**;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN**;
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami CLL:
 - Polska Unia Onkologii, **PUO**;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, **PTHiT**
 - Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia, **PALG-CLL**
 - European Society for Medical Oncology, **ESMO**;
 - National Comprehensive Cancer Network, **NCCN**;
 - British Society for Haematology, **BSH**.

Wyszukiwanie przeprowadzono 3 marca 2016 r. Odnaleziono 11 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z CLL.

Wg wytycznych NCCN z 2015 r. lekiem rekomendowanym jako pierwszy 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 ibrutynibem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje	Ibrutynib
<p>PUO 2013 (Polska)</p>	<p>U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, <i>complete aremission</i>), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, <i>progression-free survival</i>) i całkowitego czasu przeżycia (OS, <i>overall survival</i>). U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del17p), zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tyko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytoredukcyjne i/lub tyko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.</p> <p>W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), chory może pozostać jedynie w obserwacji.</p> <p>I linia leczenia: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) a w przypadku gdy nie można zastosować FCR w pełnych dawkach zaleca się podawanie chlorambucylu, zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.</p> <p>W przypadku stabilizacji choroby lub progresji po schemacie FCR i pacjentów z del 17p są kandydatami do leczenia alemtuzumabem z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizon lub deksametazon) podawanych w pulsach.</p> <p>W przypadku osób młodszych (< 55. rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT.</p> <p>Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy można zastosować alemtuzumab. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych (ofatumumab i ibrutynib).</p>	<p>Ibrutynib wymieniony jako lek obecnie w trakcie badań klinicznych</p>
<p>PTHIT + PALG-CLL 2014 (Polska)</p>	<p><u>Chorzy oporni na terapię pierwszej linii i w nawrocie</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesięcy w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w I linii. W przypadku wcześniejszego nawrotu lub odpornej postaci CLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w I linii.</p> <p>Dostępными opcjami terapeutycznymi, które można zastosować w kolejnych liniach leczenia CLL są: FCR, FA (fludarabina + alemtuzumab), bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, alemtuzumab w monoterapii, ofatumumab lub rytuksymab w zagęszczonych dawkach w monoterapii lub w połączeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizon, deksametazon). Z powodu ograniczonej skuteczności istniejących schematów leczenia chorych z oporną CLL należy kwalifikować do badania klinicznych nowych leków. U chorych szczególnie źle rokujących warto rozważyć allo-HSCT.</p> <p>Ponieważ rekomendacje przygotowane przez Grupę Roboczą PTHIT oraz PALG-CLL ukazały się przed rejestracją ibrutynibu i idelalazybu, leki te nie znalazły się w wytycznych, jednak podkreślono ich skuteczność u wcześniej leczonych chorych. Zaznaczono również, że w grupie chorych z del17p ibrutynib i idelalazyb mogą być wkrótce najlepszą opcją terapeutyczną.</p>	<p>Ibrutynib wymieniony jako lek obecnie w trakcie badań klinicznych</p>

NICE (Wielka Brytania)	2009	Rytuksymab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia CLL u pacjentów, którzy mogą przyjmować fludarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Rytuksymab powinien być jedynie stosowany w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem. Rytuksymab nie jest rekomendowany w skojarzeniu z żadnym innym schematem chemioterapii jako pierwsza linii leczenia CLL.	Rekomendacja nie wymienia ibrutinibu		
	2010	NICE rekomenduje stosowanie skojarzenia rytuksymabu, fludarabiny i cyklofosfamidu jako opcja u niektórych pacjentów z R/R CLL. Przeciwwskazania do stosowania ww. skojarzenia: <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia rytuksymabem wcześniejsza terapia fludarabiną, która nie poprawiła kondycji pacjenta lub pogorszenie stanu w ciągu 6 miesięcy od zastosowania leczenia 	Rekomendacja nie wymienia ibrutinibu		
		NICE nie rekomenduje ofatumumabu u pacjentów z CLL, którzy wykazali oporność na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem.	Rekomendacja nie wymienia ibrutinibu		
	2015	Idelalizyb (produkt leczniczy Zydelig) w skojarzeniu z rytuksymabem jest rekomendowany jako opcja u dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> wcześnie nieleczonych z CLL (jedynie w przypadku niektórych cech genetycznych) wcześnie leczonych z nawrotem w ciągu 2 lat. 	Rekomendacja nie wymienia ibrutinibu		
2016	Aktualnie agencja NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą stosowania ibrutinibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na czerwiec 2016 r. ²	W trakcie oceny			
ESMO 2015 (Europa)	<p>Leczenie odpornej/nawrotowej postaci CLL: podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL; terapia I linii może być ponownie zastosować jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiły co najmniej 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii i jeśli nie stwierdzono mutacji/delecji <i>TP53</i>. Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w przypadku odpornej/nawrotowej postaci CLL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> antagoniści BCL2 w monoterapii lub w skojarzeniu w ramach badania klinicznego, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib, PI3K inhibitor idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji <i>TP53</i>. <p>Pacjentom, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ani progresji choroby po leczeniu inhibitorami kinaz można zaproponować terapię innym inhibitorem kinaz lub antagonistą BCL2 jeśli będą dostępne. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inh bitorem powinni być poddani allo-HSCT.</p>	Stosowanie ibrutinibu rekomendowane w leczeniu odpornej/nawrotowej postaci CLL			
NCCN 2016 (Stany Zjednoczone)	<p>Sugerowane schematy leczenia (w kolejności preferowanej chyba że zaznaczono inaczej):</p> <p>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Chemioimmunoterapia </td> <td> <p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Chemioimmunoterapia </td> <td> <p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Metyloprednizolon w wysokich </td> </tr> </table>	<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Chemioimmunoterapia 	<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Chemioimmunoterapia 	<p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Metyloprednizolon w wysokich 	Stosowanie ibrutinibu rekomendowane w leczeniu nawrotu choroby lub w przypadku oporności na leczenie u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> - bez del(11q) lub del(17p) - z del(17p)
<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Chemioimmunoterapia 	<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Chemioimmunoterapia 	<p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib Idelalizyb ± rytuksymab Metyloprednizolon w wysokich 			

² Leukaemia (chronic lymphocytic) - ibrutinib [ID749]. Anticipated publication date: June 2016. <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag492>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR w mniejszych dawkach ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ▪ Rytuksymab + chlorambucyl ○ Ofatumumab ○ Obinutuzumab ○ Lenalidomid + rytuksymab ○ Alemtuzumab + rytuksymab ○ Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> <p>Chorzy z del(11q) Pacjenci w wieku ≥70 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ibrutinib ○ Idelalizyb ± rytuksymab ○ Chemioimmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR w mniejszych dawkach ▪ PCR w mniejszych dawkach ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab ▪ Rytuksymab + chlorambucyl ○ Ofatumumab ○ Obinutuzumab ○ Lenalidomid ± rytuksymab ○ Alemtuzumab ± rytuksymab ○ Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FCR ▪ PCR ▪ Bendamustyna ± rytuksymab ▪ Fludarabina + alemtuzumab ▪ RCHOP ▪ OFAR ○ Ofatumumab ○ Obinutuzumab ○ Lenalidomid ± rytuksymab ○ Alemtuzumab ± rytuksymab ○ Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab <p>Chorzy z del(11q) Pacjenci w wieku <70 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib • Idelalizyb ± rytuksymab • Chemioimmunoterapia <ul style="list-style-type: none"> ○ FCR ○ PCR ○ Bendamustyna ± rytuksymab ○ Fludarabina + alemtuzumab ○ OFAR • Ofatumumab • Obinutuzumab • Lenalidomid ± rytuksymab • Alemtuzumab ± rytuksymab • Metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab 	<p>- z del(11q)</p>
<p>BSH 2015³ (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Terapia w przypadku nawrotu choroby</u> - terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutinib (w przypadku obu leków pacjenci przed rozpoczęciem leczenia muszą spełnić określone kryteria – zgodne z publikacją Byrd 2014/badanie RESONATE) - pacjenci z nawrotem CLL, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do leczenia idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutinibem powinni być leczeni chemioterapią +/- rytuksymab, głównie schematem BR lub FCR. Chlorambucyl jest opcją terapeutyczną jeśli potrzebna jest opieka paliatywna.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia ibrutinibem zgodnie wytycznymi BSH (kryteria włączenia do badania Byrd 2014):</u> Co najmniej jedna wcześniejsza terapia nakierowana na CLL/SLL oraz brak możliwości zastosowania pierwszy lub kolejny raz schematu leczenia zawierającego analogii puryn poprzez spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak odpowiedzi na leczenie (stabilna choroba lub progresja choroby w trakcie terapii) lub okres bez progresji choroby krótszy niż 3 lata po leczeniu schematem zawierającym analogii puryn lub co najmniej 2 cyklami chemioimmunoterapii zawierającej przeciwciała anty- 		<p>Stosowanie ibrutinibu rekomendowane w przypadku leczenia nawrotu CLL</p>

³ aktualnie wytyczne są dostępne w formie „sprawozdania wstępnego” (interim statement). Zakończenie prac nad dokumentem planowane było na koniec 2015 r., jednak do dnia oddania AWA na stronie http://www.bcshguidelines.com/4_HAEMATOLOGY_GUIDELINES.html nie udostępniono ostatecznie zatwierdzonej wersji wytycznych.

	<p>CD20;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 70 lat, lub ≥ 65 lat w przypadku występowania chorób współistniejących (Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] ≥ 6 lub klirens kreatyniny < 70 ml/min), które mogłyby narazić pacjenta na nieakceptowalne ryzyko toksyczności związanej z leczeniem analogami puryn, pod warunkiem że pacjent otrzymał wcześniej co najmniej jedną terapię składającą się z co najmniej 2 cykli leczenia schematem chemioimmunoterapii zawierającym przeciwciało anti-CD20 i lek alkilujący lub analog puryny; • przebyta autoimmunologiczna niedokrwistość związana z analogiem puryny lub autoimmunologiczna małopłytkowość; • wynik hybrydyzacji fluorescencyjnej wskazujący na występowanie del17p w przypadku $\geq 20\%$ komórek, również w połączeniu z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi, pod warunkiem że pacjent otrzymał co najmniej jedną wcześniejszą terapię. 	
--	--	--

FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab. **BR** – bendamustyna, rytuksymab. **RCHOP** – rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon. **OFAR** – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab. **PCR** – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab. **R/R CLL** – oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinie od 2 z nich. Obydwie opinie decyzją Prezesa AOTMiT nie zostały dopuszczone do dalszych prac.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Szczegółowe dane przedstawia tabela 56 w rozdziale 14. *Załączniki* niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Komparatory wskazane w AKL Wnioskodawcy

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ofatumumab	„Ofatumumab nie jest refundowany w Polsce w ramach Katalogu Chemioterapii, ale stanowi komparator w jedynym kontrolowanym randomizowanym badaniu klinicznym ibrutynibu w CLL opublikowanym do tej pory.”	<p>Wybór niezasadny.</p> <p>Ofatumumab nie jest technologią medyczną aktualnie refundowaną w Polsce, w związku z czym został on odrzucony jako komparator w niniejszej AWA.</p> <p>Analitycy AOTMiT nie uznają wyznaczenia ofatumumabu jako głównego komparatora za prawidłowe.</p> <p>Zgodnie z rekomendacją nr 5/2012⁴ z dnia 23 stycznia 2012 r. Prezes AOTM(iT) rekomendował usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej podanie ofatumumabu we wskazaniu „leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) opornej na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
schemat BR (bendamustyna, rytuksymab)	„Jedynie dwa schematy (...) wskazane przez wszystkich czterech Ekspertów, którzy udzielili odpowiedzi na pytanie (dotyczące komparatorów).”	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Schemat BR jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu CLL w przypadku „<u>leczenia II i następnych linii</u> u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, <u>opornych na wcześniej zastosowane leczenie</u>, które nie obejmowało bendamustyny”.</p> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego MabThera rytuksymab stosuje się u dorosłych (m.in.) w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych chorych na <u>przewlekłą białaczkę limfocytową</u> oraz <u>chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby</u>.</p> <p>Schemat leczenia wymieniony w wytycznych, takich jak PTHiT + PALG-CLL z 2014 r., NCCN z 2016 r. oraz BSH z 2015 r.</p>
schemat R+HDMP (rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu)	„Jedynie dwa schematy (...) wskazane przez wszystkich czterech Ekspertów, którzy udzielili odpowiedzi na pytanie (dotyczące komparatorów).”	<p>Wybór zasadny.</p> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Depo-Medrol⁵ metyloprednizolon stosuje się (m.in.) w leczeniu paliatywnym białaczki i chłoniaków u dorosłych.</p> <p>Schemat leczenia wymieniony w rekomendacjach PTHiT + PALG-CLL z 2014 r. oraz NCCN z 2016 r.</p>

⁴ http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-05-2012-Ofatumumab/RP_5_2012_Ofatumumab.pdf (dostęp 16.03.2016 r.)

⁵ http://leki.urpl.gov.pl/files/25_DepoMedrol_zaw_do_wstrz_40mg_ml.pdf (dostęp 16.03.2016 r.)

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
„wybór lekarza” (ang. Physician's Choice, PC)	„Ze względu na ograniczone możliwości wykonania zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego ze wskazanymi przez klinicystów komparatorami, zdecydowano się na przedstawienie porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza” jako komparatorem. „Wybór lekarza” odzwierciedla szeroki wachlarz innych opcji terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku, dla których nie ma wystarczających dowodów naukowych.”	Wybór zasadny, jednak nieuwzględniony przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Para- metr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.	Pacjenci z CLL nieleczeni wcześniej.	Nie uwzględniono w PICOS zapisu z PL o konieczności wykluczenia pacjentów, którzy byli jednocześnie leczeni warfaryną.
Interwencja	Ibrutynib	-	Nie włączano badań w których ibrutyn b był stosowany w skojarzeniu z innym leczeniem.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> BR* (bendamustyna, rytuksymab) R+HDMP* (rytuksymab, metyloprednizolon w dużych dawkach) Ofatumumab* 	Inne terapie stosowane w CLL; BR, R+HDMP, ofatumumab stosowane jako terapia podtrzymująca.	Uwagi dotyczące oceny wyboru komparatora przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdziale 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.</i>
Punkty końcowe	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite przeżycie (OS) przeżycie bez progresji (PFS) całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) <ul style="list-style-type: none"> stabilizacja choroby progresja choroby <p>Ocena bezpieczeństwa na podstawie wszystkich raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.</p>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych; kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji; <ul style="list-style-type: none"> badanie kliniczne niekontrolowane; prospektywne badania obserwacyjne i opisowe; badania obserwacyjne i opisowe niewskazujące jednoznacznie na retrospektywny charakter badania; <ul style="list-style-type: none"> liczba pacjentów z CLL/SLL w badaniu kontrolowanym oraz niekontrolowanym musiała wynosić co najmniej 10 osób. 	<ul style="list-style-type: none"> badanie retrospektywne, artykuły przeglądowe i poglądowe. 	Brak uwag.

Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w formie pełnotekstowej; • badania nieopublikowane, których wyniki skuteczności lub bezpieczeństwa zamieszczono na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych; • badania, których wyniki opublikowano w liście do redakcji; <ul style="list-style-type: none"> • raporty badań klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2009 roku włącznie; • badania opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych. 	Pomimo uwzględnienia w kryteriach wyłączenia „badań opublikowanych w postaci abstraktów konferencyjnych” w analizie wnioskodawcy uwzględniono zaktualizowane wyniki badania RESONATE oraz Österborg 2014 zaprezentowane w postaci plakatu konferencyjnego.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski.	Brak uwag.

* w AKL wnioskodawcy założono, że dawkowanie może się nieznacznie różnić od zalecanego w ChPL (dla ofatumumabu) lub wskazanego przez ekspertów podczas panelu (dla BR i R+HDMP) jeśli liczba podanych dawek/cykli leczenia będzie stanowiła co najmniej połowę zalecanych dawek/cykli leczenia.

SLL – chłoniak z małych limfocytów

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania dla ocenianej interwencji podano 11.09.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 03.03.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Odnaleziono jedynie publikację O'Brien 2014, która dotyczyła, uwzględnionej w analizie, badania NCT01744691.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i zakwalifikowano do analizy klinicznej w AKL wnioskodawcy:

- 4 badania ibrutynibu: 1 badanie RCT, w którym komparatorem był ofatumumab (badanie RESONATE/Byrd 2014) oraz 3 niekontrolowane badania kliniczne fazy II i Ib/II (Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691);
- 4 badania ofatumumabu: 1 badanie RCT (NCT01313689/Österborg 2014), w którym komparatorem była dowolna terapia CLL (inna niż ofatumumab) zastosowana z wyboru lekarza oraz 3 niekontrolowane badania kliniczne fazy II, I/II i I (Ogawa 2013, Patton 2015 i Wierda 2011);
- 3 badania schematu BR: 1 badanie RCT (NCT01056510), w którym komparatorem był chlorambucyl + rytuksymab, 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (Fischer 2011) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Dzięczenia 2011);
- 3 badania schematu R+HDMP: 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (Pileckyte 2011), 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną leczoną HDMP (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Castro 2008).

Analitycy AOTMIIT nie uznają ofatumumabu jako głównego komparatora dla ibrutynibu. Jedyne badanie RCT bezpośrednio porównujące ibrutynib z aktywnym leczeniem dotyczy właśnie porównania z ofatumumabem.

Ibrutynib

W randomizowanym badaniu klinicznym ibrutynibu – **RESONATE** (Byrd 2014) wzięło udział 392 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na oporność na chemioimmunoterapię zawierającą analogi puryn (definicja oporności w Tabeli 16) oraz obecność delecji 17p13.1. Randomizacja skutkowałą utworzeniem dwóch grup różniących się istotnie odsetkiem pacjentów z masywną limfadenopatią i medianą czasu od ostatniej terapii. Badanie przeprowadzono metodą otwartą. Ocena w skali Jadad wyniosła 3. Komparatorem w badaniu był ofatumumab. W publikacji Byrd 2014 przedstawione są wyniki dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca. W powyższym badaniu ibrutynib w dawce 420 mg/dobę przyjmowało 195 pacjentów do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego toksycznego efektu, natomiast ofatumumab stosowano przez 24 tygodnie. W przypadku progresji choroby, potwierdzonej przez niezależną komisję, pacjenci z grupy ofatumumabu mogli przejść do grupy ibrutynibu. Do czasu pośredniej analizy danych z badania (publikacja Byrd 2014) do grupy ibrutynibu przeszło 57 pacjentów zrandomizowanych do grupy ofatumumabu.

Niekontrolowane badanie kliniczne fazy I-IIb **Byrd 2013** składało się z 3 kohort. Do I i II kohorty kwalifikowano osoby z CLL/SLL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn, natomiast do kohorty III włączano osoby z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Pierwsza i trzecia kohorta (odpowiednio 27 i 24 pacjentów) otrzymała dawkę ibrutynibu 420 mg/dobę natomiast druga kohorta (34 pacjentów) otrzymała dawkę 840 mg/dobę. Mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy. Leczenie ibrutynibem przerwało 31 (36%) pacjentów. W badaniu Byrd 2013 parametry oceny skuteczności terapii, tam gdzie było to możliwe, ekstrahowano dla dawki 420 mg/dobę. Bezpieczeństwo z badania Byrd 2013 ekstrahowano dla dawki 420-840 mg/dobę ze względu na brak oddzielnych danych dla poszczególnych dawek.

W niekontrolowanym badaniu klinicznym II fazy **Farooqui 2015** wzięło udział 51 pacjentów, z czego 16 z oporną/nawrotową postacią CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1. Dawka ibrutynibu wynosiła 420 mg/dobę. Mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy. W przypadku badania Farooqui 2015, ze względu na brak oddzielnych danych dla pacjentów wcześniej leczonych, ekstrahowano wyniki bezpieczeństwa dla populacji pacjentów wcześniej leczonych i nieleczonych łącznie.

Badanie **NCT01744691** jest trwającym badaniem II fazy, w którym biorą udział pacjenci z oporną/nawrotową postacią CLL/SLL oraz del17p. Łącznie w badaniu brało udział 144 pacjentów. Dawka ibrutynibu wynosi 420 mg/dobę. Prezentowane wyniki z badania dotyczą okresu obserwacji wynoszącego m. 11,5 miesiąca (zakres 0,5-16,6).

Łącznie w badaniach ibrutynibu wzięło udział 405 pacjentów. Mediana wcześniejszych terapii w badaniach wynosiła od 3 do 4 (w badaniu NCT01744691 mediana ≥ 1). Odsetek pacjentów leczonych wcześniej przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 wynosił od 88 do 98% (badania RESONATE, Byrd 2013 i Farooqui 2015). Oporność na analogi puryn wystąpiła u około połowy pacjentów w badaniu Byrd 2014 i Byrd 2013. Delecję 17p stwierdzono u ok. 30% pacjentów w badaniach RESONATE/Byrd 2014 i Byrd 2013, natomiast w

badaniu Farooqui 2015 i badaniu NCT01744691 u wszystkich pacjentów występowała mutacja TP53/delecja 17p.

Schemat BR

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT schematu BR (**NCT01056510**), 1 niekontrolowane badanie kliniczne (**Fischer 2011**) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Dzięczenia 2011). W badaniach Fischer 2011 i **Dzięczenia 2011** wzięli udział wyłącznie pacjenci z nawrotową i/lub oporną postacią CLL, natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci z R/R CLL stanowili podgrupę badanych.

W badaniu Dzięczenia 2011 liczba wcześniejszych terapii wyniosła śr. 3 (zakres 2-6), w badaniu Fischer 2011 mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (zakres 1-5), natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci przyjmowali wcześniej 1 terapię. Dawkowanie schematu BR nieznacznie różniło się w badaniu Dzięczenia 2011 dawką rytuksymabu. Ponadto w badaniu Dzięczenia 2011 jeden pacjent przyjmował bendamustynę w monoterapii.

Odsetek pacjentów z del17p w badaniu Dzięczenia 2011 wynosił 13% a z del11p wynosił 6%, natomiast w badaniu Fischer 2011 te same delecje odnotowano u 18% i 21% pacjentów.

Szczegółowy opis dawkowania bendamustyny i rytuksymabu w badaniach przedstawiono w Tab. 73 AKL wnioskodawcy.

Schemat R+HDMP

Do analizy klinicznej włączono 1 niekontrolowane badanie kliniczne schematu R+HDMP (**Pileckyte 2011**), 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną (**Dungarwalla 2008**) oraz 1 prospektywną serię przypadków (**Castro 2008**).

We wszystkich badaniach schematu R+HDMP wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci chorzy na CLL. Dawkowanie schematu R+HDMP nieznacznie różniło się między badaniami dawką rytuksymabu. Szczegółowy opis dawkowania schematu R+HDMP w badaniach przedstawiono w Tab. 83 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja
<u>Ibrutynib</u>		
RESONATE / Byrd 2014 Źródło finansowania: Pharmacytics, Janssen	Wieloośrodkowe (67 ośrodków), międzynarodowe (USA, Europa i Australia), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą Czas obserwacji (miesiące): mediana okresu obserwacji 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6); czas przyjmowania ibrutynibu m. 8,6 miesiąca, czas przyjmowania ofatumumabu m. 5,3 miesiąca Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), ITT/ACA (analiza bezpieczeństwa) Ocena w skali Jadad: 3 na 5 pkt. Hipoteza: <i>superiority</i>	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • CLL lub SLL wymagające leczenia; • co najmniej jedna wcześniejsza terapia; • brak możliwości leczenia analogami puryn z powodu: krótkiego okresu (mniej niż 3 lata) bez progresji choroby po immunochemioterapii (co najmniej 2 cykle) lub chorób współistniejących, skończonego 70 r.ż. lub delecji chromosomu 17p13.1; • stan sprawności w skali ECOG <2; • bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 750/\mu\text{l}$; • liczba płytek krwi $\geq 30000/\mu\text{l}$; • brak zaburzeń nerek i wątroby. Kryteria wyłączenia: konieczność stosowania warfaryny lub silnych inhibitorów CYP3A4/5. Liczebność populacji: 391 ibrutynib (dawka 420 mg/dobę; doustnie), N=195 vs ofatumumab; N=196 Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 103 (26%), w tym 27 (14%) z grupy ibrutynibu i 76 (39%) z grupy ofatumumabu
Byrd 2013 Źródło finansowania: Pharmacytics, Janssen, Leukemia and Lymphoma Society	Wieloośrodkowe (8 ośrodków), USA, niekontrolowane badanie kliniczne fazy Ib-II Czas obserwacji: mediana okresu obserwacji 20,9 miesiąca Typ analizy: ITT/ACA Populacja: oporna lub nawrotowa postać CLL/SLL (kohorta I i II - pacjenci po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, włączając analogi puryn; kohorta III - pacjenci z CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemo-immunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza nawrotowej lub odpornej CLL/SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 oraz klasyfikacją WHO; • konieczność zastosowania leczenia; • brak zaburzeń nerek i wątroby; • brak aktywnej infekcji; • bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 750/\text{mm}^3$ i liczba płytek krwi $\geq 50000/\text{mm}^3$ (zmiana protokołu badania pozwoliła na włączenie 22 pacjentów z cytopenią wtórną do zajęcia szpiku kostnego). Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> • inny nowotwór, który mógłby potencjalnie ograniczyć przeżycie pacjenta poniżej 2 lat; • zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogłyby wpłynąć na absorpcję leku; • przyjmowanie leków powodujących <i>torsades de pointes</i>. Liczebność populacji: 85 ibrutynib w dawce 420 mg/dobę N=51 (kohorta I i III) i 840 mg/dobę N=34 (kohorta II) Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 31 (36%) pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem
Farooqui 2015 Źródło finansowania: Intramural Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute, National Institutes of Health, Danish Cancer Society, Novo Nordisk Foundation, National Institutes of Health Medical Research Scholars Program, Pharmacytics	jednośrodkowe, USA, niekontrolowane badanie kliniczne II fazy Czas obserwacji: mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL 26 miesięcy Typ analizy: ITT/ACA Populacja: wcześniej nieleczona CLL lub oporna/nawrotowa postać CLL z del(17p13.1) lub mutacją TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza CLL włączając SLL zgodnie z klasyfikacją WHO; • obecność del(17p13.1) potwierdzona za pomocą metody FISH lub mutacja TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1; • aktywna postać choroby wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL 2008; • wiek ≥ 18 lat; • stan sprawności wg ECOG 0-2; • liczba neutrofilii $\geq 500/\mu\text{l}$; liczba płytek krwi $\geq 30000/\mu\text{l}$; • u pacjentów wcześniej leczonych wymagany 4-tygodniowy okres wyciszenia. Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> • transformacja choroby; • autoimmunologiczna anemia hemolityczna; • trombocytopenia wymagająca leczenia steroidami; • zaburzone funkcjonowanie wątroby lub nerek; • stosowanie kortykosteroidów równoważnych terapii prednizonem w dawce >20 mg/dobę;

		<ul style="list-style-type: none"> leczenie przeciwwkrzepliwie <u>warfaryną</u>. <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 9 (18%) pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem</p>
Schemat BR		
<p>Fischer 2011 <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche, Mundipharma, German Cancer Aid.</p>	<p>Wieloośrodkowe (32 ośrodki, Niemcy), badanie kliniczne II fazy, przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Czas obserwacji: mediana okresu obserwacji 24 miesiące</p> <p>Typ analizy: ITT/ACA</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> diagnoza CLL zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG; nawrotowa i/lub oporna postać CLL (oporność zdefiniowana jako brak całkowitej lub częściowej remisji po leczeniu lub progresja w ciągu 6 miesięcy); co najmniej 1 wcześniejsza terapia, ale nie więcej niż 3; wiek ≥ 18 lat; stan sprawności wg WHO 0-2; przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; brak zaburzeń funkcji nerek i wątroby. <p>Kryteria wyłączenia: brak</p> <p>Liczebność populacji: 78 BR (dawkowanie: bendamustyna 70 mg/m² 1. i 2. dnia każdego cyklu; rytuksymab 375 mg/m² dnia 0 pierwszego cyklu i 500 mg/m² dnia 1. kolejnych cykli; maksymalna liczba cykli 6; cykl trwał 28 dni)</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%): 18 (27) pacjentów otrzymało mniej niż 3 cykle BR; 34 (44) otrzymało mniej niż 6 cykli BR</p>
Ofatumumab		
<p>NCT01313689* <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>wieloośrodkowe, międzynarodowe (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Włochy, Polska, Rosja, Singapur, Słowacja, Szwecja, Ukraina, Wielka Brytania), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą</p> <p>Czas obserwacji: 24 tygodnie (ok. 6 miesięcy); następnie 2 faza randomizowana u pacjentów z co najmniej stabilizacją choroby z grupy ofatumumabu (ofatumumab vs brak leczenia); przewidywany okres obserwacji wynosił do 60 miesięcy po pierwszej randomizacji</p> <p>Typ analizy: ITT/ACA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2 na 5 pkt.</p> <p>Hipoteza: bd</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; potwierdzona diagnoza aktywnej CLL wymagającej leczenia; masywna limfadenopatia zdefiniowana jako co najmniej jeden węzeł chłonny >5 cm; oporność na fludarabinę; co najmniej 2 wcześniejsze terapie CLL; stan sprawności wg ECOG 0-2. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyty allo-SCT; przebyty auto-SCT na 6 miesięcy przed włączeniem do badania; stosowanie terapii eksperymentalnych podczas 4 tygodni poprzedzających badanie; transformacja CLL, białaczka prolimfocytowa, zajęcie OUN przez CLL; aktywna autoimmunologiczna anemia hemolityczna wymagająca leczenia oprócz AIHA związanej z progresją CLL wymagającą leczenia; choroba infekcyjna wymagająca leczenia układowymi antybiotykami, lekami przeciwgrzybicznymi lub przeciwwirusowymi. <p>Liczebność populacji: 122 ofatumumab (dawkowanie: dawka pierwsza 300 mg, dawki 2.-12. 2000 mg; iniekcje raz na tydzień przez 8 tygodni, następnie co miesiąc przez 4 miesiące; łącznie 12 dawek leku; dożylnie); N=79 po 2 randomizacji pacjenci w grupie ofatumumabu otrzymali kolejne 6 dawek 2000 mg leku co 4 tygodnie vs dowolna terapia CLL (inna niż ofatumumab) zastosowana z wyboru lekarza; N=43</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, : 29 (24%), w tym 19 (24%) z grupy ofatumumabu i 10 (23%) z grupy komparatora</p>

* badanie w toku

ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat). ACA – analiza dostępnych przypadków (ang. Available Case Analysis)

Charakterystyka badań dotyczących stosowania ibrutynibu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została opisana w rozdziałach 4.2.1-4.2.3 AKL wnioskodawcy, natomiast pełną charakterystykę badań komparatorów przedstawiono w aneksach: 8.9, 8.10 i 8.11 AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ibrutynib		
RESONATE / Byrd 2014	przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję (IRC) zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (uwzględniając aktualizację z 2012 r.*)	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 po uwzględnieniu aktualizacji z 2012 r.*: ORR, CR; PR; SD; PD; • przeżycie całkowite (OS); • bezpieczeństwo.
Byrd 2013	bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS) • odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 uwzględniając aktualizację z 2012 r.* : ORR, CR; PR; SD; PD; • farmakodynamika i farmakokinetyka; • rozpoznawcze punkty końcowe: przypuszczalne biomarkery odpowiedzi i przeżycie całkowite.
Farooqi 2015	całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniony po 24 tygodniach terapii zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (uwzględniając aktualizację z 2012 r.*) .	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo; • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie bez progresji choroby (PFS); • najlepsza odpowiedź; • odpowiedź węzłowa (odpowiedź potwierdzona badaniem radiologicznym) (ang. <i>node response</i>)
NCT01744691 **	całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniony przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 z uwzględnieniem aktualizacji z 2012 r.*	bezpieczeństwo
schemat BR		
Fischer 2011	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG dla CLL, z oceną szpiku kostnego i radiograficznym potwierdzeniem CR: ORR (wystąpienie odpowiedzi na leczenie i progresji choroby oceniali badacze a następnie weryfikowała niezależna komisja); • odpowiedź na leczenie uzyskana po zaprzestaniu terapii musiała trwać co najmniej 2 miesiące. 	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo; • toksyczność; • czas trwania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako okres pomiędzy pierwszym potwierdzeniem odpowiedzi na leczenie a wstępnym potwierdzeniem progresji choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny; • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>), zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia BR do wystąpienia progresji choroby, rozpoczęcia innej terapii z powodu dowolnego nowotworu układu krwiotwórczego lub śmierci z dowolnej przyczyny; • choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease, MRD</i>) w surowicy; • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w podgrupach pacjentów
Dzietczenia 2011	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (CR, PR); • bezpieczeństwo 	
NCT01056510	CR po 6 cyklach terapii oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 w subpopulacji leczonych I linią	<ul style="list-style-type: none"> • CR po 6 cyklach terapii oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 w subpopulacji leczonych II linią; • CR po 6 cyklach terapii oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 w łącznej populacji; • odpowiedź na leczenie w subpopulacji leczonych I linią; • PFS w subpopulacji leczonych I linią; • OS w subpopulacji leczonych I linią; • czas trwania odpowiedzi na leczenie w subpopulacji leczonych I linią; • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>) w subpopulacji leczonych I linią.
schemat R+HDMP		
Pileckyte 2011	odpowiedź na leczenie (CR, PR) oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG , z potwierdzeniem najlepszej odpowiedzi badaniem CT	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • zmiana parametrów krwi; • choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease, MRD</i>); • odpowiedź związana z poprawą węzłów chłonnych (ang. <i>lymph node response</i>); • bezpieczeństwo.
Dungarwalla 2008	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG; • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie bez progresji choroby (PFS); • odpowiedź całkowita i częściowa (CR, PR). 	
Castro 2008	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie oceniona zgodnie z kryteriami 1996 NCI-WG (CR, PR, nPR); • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie bez progresji choroby (PFS); • bezpieczeństwo. 	
Ofatumumab vs „wybór lekarza”		

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
NCT01313689	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję; • odpowiedź na leczenie ocenione zgodnie z kryteriami IWCLL 2008. 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez badaczy; • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • przeżycie całkowite (OS); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowany jako czas do wystąpienia CR, CRi, PR lub nPR; • czas do wystąpienia progresji choroby; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do zastosowania następnej terapii przeciwnowotworowej; • bezpieczeństwo.

* dotyczącej nieuznawania limfocytozy związanej z leczeniem jako jedyne go czynnik a świadczącego o progresji choroby (wymagane zastosowanie tomografii komputerowej do potwierdzenia odpowiedzi na leczenie)

** wymienione punkty końcowe badania NCT01744691 stanowią punkty, dla których wyniki zaprezentowano na stronie rejestru clinicaltrials.gov. Wszystkie punkty końcowe ustalono przed rozpoczęciem badania NCT01744691.

Definicje punktów końcowych zostały przedstawione w rozdziale 4.2.1.1. *Wyniki analizy skuteczności* niniejszej AWA.

Tabela 16. Definicja oporności na analogi puryn w badaniach ibrutynibu

Badanie	Typ oporności	Definicja oporności
RESONATE	oporność na chemioimmunoterapię zawierającą analog puryny	brak odpowiedzi na leczenie lub nawrót w ciągu 12 miesięcy od ostatniej dawki analogu puryny
Byrd 2013	oporność na analogi puryn	brak odpowiedzi na leczenie (stabilizacja lub progresja choroby) lub progresja choroby w ciągu 12 miesięcy po otrzymaniu schematu leczenia zawierającego analog puryny

W odnalezionych badaniach włączonych do analizy klinicznej w kryteriach włączenia (oraz w ocenianym programie lekowym) stan sprawności był oceniany wg skali ECOG/WHO. Opis skali w tabeli poniżej.

Tabela 17. Skala sprawności WHO/ECOG⁶

Stopień sprawności	Opis
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	zgon

OCENA HETEROGENICZNOŚCI POPULACJI PACJENTÓW W BADANIACH

Ibrutynib

W badaniu RESONATE/Byrd 2014 wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci z oporną lub nawrotową postacią CLL lub SLL. Pacjenci z SLL stanowili ok. 5% populacji badania. Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 3 w grupie ibrutynibu i 2 w grupie ofatumumabu. Lekami wcześniej stosowanymi były: leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i bendamustyna. Mediana czasu od ostatniej terapii wyniosła 8 miesięcy w grupie ibrutynibu i 12 miesięcy w grupie ofatumumabu. W obu grupach ok. 45% pacjentów było opornych na analogi puryn (definicja oporności w Tabeli 16).

⁶ http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf
http://www.npcrc.org/files/news/ECOG_performance_status.pdf [dostęp 22.03.2016 r.]

W badaniu Byrd 2013 grupę, w której stosowano dawkę ibrutynibu 420 mg/dobę stanowili pacjenci z kohorty I, czyli osoby z CLL/SLL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym również analogach puryn, oraz z kohorty III, czyli pacjenci CLL/SLL wysokiego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na chemioimmunoterapię lub u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Mediana wcześniejszych terapii w tej grupie wyniosła 3. Delecję 17p13.1 wykryto u 31% pacjentów a delecję 11q22.3 u 33% pacjentów z powyższej grupy. Oporność na analogi puryn stwierdzono u 43% osób.

W badaniu Farooqui 2015 u wszystkich kwalifikowanych pacjentów wymagana była obecność del(17p13.1) lub mutacja TP53 w przypadku braku delecji 17p13.1. Mediana wcześniejszych terapii w grupie z oporną lub nawrotową postacią CLL wyniosła 4. Tak jak w badaniach RESONATE i Byrd 2013 lekami stosowanymi wcześniej były: leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i bendamustyna.

Kryterium kwalifikacji do badania NCT01744691 było potwierdzenie del(17p13.1) oraz oporna/nawrotowa postać CLL/SLL po co najmniej 1 terapii układowej.

Schemat BR

W badaniach Fischer 2011 i Dzierżenia 2011 wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci z CLL, natomiast w badaniu NCT01056510 pacjenci kwalifikujący się do II linii leczenia CLL stanowili jedynie podgrupę badanych (dopuszczono wcześniejszą terapię jedynie z zastosowaniem rytuksymabu i/lub chlorambucylu). Dodatkowo w badaniu NCT01056510 wzięli udział pacjenci, u których nie można zastosować leczenia fludarabiną.

Schemat R+HDMP

We wszystkich badaniach schematu R+HDMP wzięli udział wcześniej leczeni pacjenci chorzy na CLL. Dawkowanie schematu R+HDMP nieznacznie różniło się między badaniami dawką rytuksymabu. Mediana wcześniejszych terapii wyniosła 2 w badaniach Castro 2008 i Dungarwalla 2008 oraz 1 w badaniu Pileckyte 2011. Najintensywniej leczeni przed terapią R+HDMP byli pacjenci z badania Dungarwalla 2008, w którym co najmniej 3 wcześniejsze terapie stosowało 43% pacjentów.

Szerszą charakterystykę pacjentów w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena homogeniczności populacji pacjentów włączonych do badań [opracowanie własne AOTMiT]

Badanie	Interwencja (liczba pacjentów, N)	Wiek [lata] średnia (±SD) lub mediana (zakres)	Płeć męska, n (%)	Nieprawidłowości cytogenetyczne, n (%)		Stan sprawności wg WHO/ECOG			Oporność na analogi puryn, n (%)	Wcześniejsze terapie	
				delecja 11q22.3	delecja 17p13.1	0	1	2		mediana (zakres)	≥3, n(%)
Ibrutynib											
RESONATE	Ibrutynib (N=195)	67 (30-86)	129 (66)	63 (32)	63 (32)	79 (41)	116 (59)	0 (0)	87 (45)	3 (1-12)	103 (53)
Byrd 2013	Ibrutynib 420-840 mg (N=85)	66 (37-82)	65 (76)	31 (36)	28 (33)	35 (41)	48 (56)	2 (2)	41 (48)	4 (1-12)	bd
	Ibrutyn b 420 mg (N=51)*	68 (37-82)	37 (73)	16 (31)	17 (33)	19 (37)	32 (63)	0 (0)	22 (43)	3 (1-11)	bd
Farooqui 2015	Ibrutynib (N=16)	62 (56-79)	8 (50)	bd	14 (88)	bd	bd	bd	13 (81)	4 (1-7)	bd
NCT01744691	Ibrutynib (N=144)****	64,4 (±9,9)	96 (67)	bd	144 (100)	bd	bd	bd	bd	≥1****	bd
BR											
Dzietczenia 2011	BR (N=16**)	60 (52-78)	9 (56)	1 (6)	2 (13)	bd	bd	bd	bd	śr. 3 (2-6)	bd
Fischer 2011	BR (N=78)	66.5 (42-86)	51 (65)	16 (21)	14 (18)	33 (42)	40 (51)	2 (3)	22 (28)	2 (1-5)	bd
NCT01056510	BR (N=178, w tym 57 z nawrotową CLL)	70,6 (±9,87)	105 (59)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	max. 1 u pacjentów z nawrotową CLL	0 (0)
R+HDMP											
Castro 2008	R+HDMP (N=14)	62 (39-76)	11 (79)	2 (14)	1 (7)	11 (79)	3 (21)	0 (0)	14 (100)	2 (1-4)	2 (14)
Dungarwalla 2008	R+HDMP (N=14)	62.5 (30-71)	8 (57)	5 (36)	1 (7)	bd	bd	bd	13 (93)	2 (2-5)	6 (43)
Pileckyte 2011	R+HDMP (N=29)	59 (45-76)	17 (59)	11 (38)	12 (41)	14 (49)	11 (38)	3 (10)	10 (34)	1 (1-4)	bd
„Wybór lekarza”											
NCT01313689	wybór lekarza (n=43)	61.8 (±9.87)^	29 (67,4)	12 (28)^	9 (20,9)^	bd	bd	bd	bd (100)***	3 (2-11)^	bd^^

*grupa otrzymująca ibrutynib w dawce 420 mg/dobę (zgodnie z zapisami PL); ** w tym 1 osoba (6%) przyjmująca bendamustynę w monoterapii; *** brak danych, z uwagi na kryteria włączenia założono 100%. **** według publ kacji O'Brien 2014 w badaniu uczestniczyło 144 pacjentów (z czego 137 z CLL, a 7 z SLL), mediana wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres 1-7). ^ zgodnie z danymi z clinicaltrials.gov. ^^ zgodnie z abstraktem konferencyjnym Österborg 2014

Komentarz analityka AOTMiT:

Populacja włączona do badań charakteryzuje się dużą heterogenicznością (szczególnie istotne jest to w przypadku % pacjentów z delecją 17p13.1, ilością [procentem] pacjentów w danym stanie sprawności wg WHO/ECOG, opornością na analogi puryn oraz ilością wcześniejszych terapii), w związku z czym odstąpiono od przedstawiania zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy metaanaliz. Dodatkowo w badaniach NCT01744691 oraz NCT01056510 część pacjentów miała SLL, a nie CLL. Badania różniły się także kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie (IWCLL z 2008 r. vs NCI-WG z 1996 r.; zestawienie zawiera Tabela 15., natomiast opis znajduje się w Rozdziale 4.2.1.1. *Wyniki analizy skuteczności* – Odpowiedź na leczenie. Opis punktów końcowych). Badania oceniające schemat R+HDMP charakteryzowały się małą liczebnością (14-29 pacjentów) w porównaniu z innymi badaniami (np. badanie RESONATE, n=195). Brak jest badań umożliwiających porównanie bezpośrednie między interwencjami. Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera oraz metodą MAIC pomiędzy ibrutynibem a komparatorami, jednak z powodu bardzo dużej heterogeniczności oraz różnic w kryteriach włączenia wyniki tego porównania są obarczone dużą niepewnością.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Na cztery włączone badania dotyczące stosowania ibrutynibu (RESONATE, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691) – tylko badanie RESONATE było kontrolowanym badaniem RCT III fazy, pozostałe 3 były niekontrolowanymi badaniami fazy II i Ib/II.

Liczebność populacji pacjentów włączonych do badań ibrutynibu wahała się od 16 do 195. Średni wiek pacjentów wynosił od 62 do 68 lat. Dokładne dane zawarte w tabeli 18.

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano w przypadku badań RCT – skalę Jadad. Opis skali umieszczono w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 8.4 *Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.*

Randomizowane badanie ibrutynibu RESONATE zostało ocenione na 3 (na 5) pkt. w skali Jadad. W badaniu tym nie zastosowano zaślepienia, co wpłynęło na niższą ocenę wiarygodności badania. Pozostałe dwa badania randomizowane: ofatumumabu (NCT01313689) oraz oceniające schemat BR (NCT01056510) zostały ocenione na 2 pkt. w skali Jadad. W badaniach nie zastosowano zaślepienia oraz brak jest opisu metody randomizacji (informacje na temat badań pochodzą jedynie ze strony clinicaltrials.gov, brak jest publikacji pełnotekstowych).

Wśród badań włączonych do analizy są 2 przeprowadzone w polskiej populacji – badanie ibrutynibu RESONATE (2 ośrodki – Łódź, Gdańsk) oraz ofatumumabu NCT01313689 (3 ośrodki – Chorzów, Łódź i Wrocław).

Definicje punktów końcowych zostały przedstawione w rozdziale 4.2.1.1. *Wyniki analizy skuteczności* niniejszej AWA.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie ibrutynibu ze schematami leczenia BR i R+HDMP. Z tego względu do oceny skuteczności i bezpieczeństwa powyższych schematów posłużyły wyniki badań prospektywnych niekontrolowanych oraz kontrolowanych, w których jedna z grup przyjmowała schemat leczenia będący komparatorem w niniejszej analizie.”
- „Kolejnym ograniczeniem jest brak badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Z tego względu do analizy kwalifikowano badania, w których populację stanowili pacjenci z CLL/SLL wcześniej leczeni co najmniej 1 terapią nakierowaną na CLL, bez ograniczenia do 24-miesięcznego okresu w którym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, musiał wystąpić nawrót choroby.”
- „Populacja w zakwalifikowanych badaniach pierwotnych różniła się wyjściowym ryzykiem CLL. Należy mieć to na uwadze, gdyż w CLL wcześniej zastosowane terapie oraz obecność innych czynników ryzyka ma bardzo duży wpływ na skuteczność leczenia kolejnymi liniami, co można zaobserwować na przykładzie badań ofatumumabu włączonych do niniejszego raportu.”
- „Kolejnym ograniczeniem jest stosowanie różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w odnalezionych badaniach (IWCLL 2008, NCI-WG 1996) oraz różnic w podmiocie oceniającym odpowiedź

na leczenie, co wraz z różnicami populacji w poszczególnych badaniach może przekładać się na dużą niejednorodność uzyskiwanych wyników.”

- „Kolejnym ograniczeniem analizy jest różne dawkowanie w odnalezionych badaniach schematów BR i R+HDMP co dodatkowo mogło przekładać się na niejednorodność uzyskanych wyników skuteczności. Ponadto w badaniu ofatumumabu (NCT01313689) 30% leczonych ofatumumabem w wyniku ponownej randomizacji otrzymało dodatkowe 6 dawek leku co mogło przełożyć się na zwiększenie skuteczności leku.”
- „Dodatkowe ograniczenie analizy klinicznej wynika z ograniczeń przeprowadzonego na zlecenie firmy Janssen porównania pośredniego ibrutynibu i „wyboru lekarza” przez firmę Evidera. Jednym z ograniczeń jest uwzględnienie ORR ocenionego przez badaczy w badaniu RESONATE i przez niezależną komisję w badaniu NCT01313689. Nie można ocenić jakimi kryteriami kierowała się niezależna komisja w ocenie ORR w badaniu NCT01313689 i na ile były one zbieżne z kryteriami badaczy RESONATE. Ponadto istnieją różnice w projektach porównywanych badań, które mogą zaburzać wiarygodność wyników porównania pośredniego. W badaniu NCT01313689, po 24 tygodniach badania, [redacted]. Może to prowadzić to przeszacowania skuteczności ofatumumabu względem ‘wyboru lekarza’.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Jako adekwatny komparator dla analizowanej interwencji w AKL wnioskodawcy uznano ofatumumab. Ofatumumab, pomimo posiadania wskazania rejestracyjnego zbieżnego z wnioskowanym („produkt leczniczy Arzerra wskazany jest w leczeniu pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem”), nie jest refundowany w Polsce oraz nie został wskazany przez żadnego z ekspertów, na opinie których powoływał się wnioskodawca.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono żadnych wyników odnośnie jakości życia pacjentów.
- W większości badań jest relatywnie krótki (biorąc pod uwagę jednostkę chorobową) okres obserwacji.
- Przy stosowaniu ibrutynibu „jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witamy K” jest jednym z kryteriów wykluczających z udziału w uzgodnionym programie lekowym. Jedynie 2 z 4 badań ibrutynibu włączonych do analizy mają w kryteriach wyłączenia zapis uwzględniający ten wymóg (RESONATE i Farooqui 2015).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Autorzy AKL wnioskodawcy przeprowadzili syntezę jakościową oraz ilościową wyników badań włączonych do analizy. Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, odsetka pacjentów z danym punktem końcowym, wartości średnich) prezentowano za pierwotnymi publikacjami zarówno tabelarycznie, jak i opisowo. Błędy przy ekstrahowaniu danych były sporadyczne. Można więc uznać, że przeprowadzona jakościowa synteza danych była poprawna. Natomiast przeprowadzona synteza ilościowa (metaanaliza) została uznana za niewiarygodną ze względu na dużą heterogeniczność porównywanych badań.

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, mediany, wartości odchylenia standardowego, przedziały ufności, współczynniki istotności statystycznej, wartości hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR)) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera.

Parametr ORR z badań, w których raportowano odsetek pacjentów z PR+L (częściowa odpowiedź/remisja z limfocytosą) obliczano dodając go do CR/CRi i PR/nPR. Zgodnie z aktualizacją wytycznych IWCLL w przypadku nowych leków stosowanych w CLL limfocytosą nie jest decydującym kryterium progresji choroby ani braku skuteczności leczenia.

Ponadto, jeśli w publikacjach przedstawiano odpowiedź na leczenie (CR, PR) jako „*best response*” i jako wynik na koniec badania - ekstrahowano „*best response*”.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych z badania randomizowanego obliczano iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD).

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy raportowano w więcej niż jednym badaniu, prze-prowadzano metaanalizę proporcji przy użyciu programu statystycznego StatsDirect. Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii poddano metaanalizie. gdy częstość występowania zdarzenia w przynajmniej jednym badaniu wynosiła 4%. Zdarzeń

niepożądanych występujących u mniej niż 4% pacjentów i raportowanych w jednym badaniu, poza zdarzeniami niepożądanymi z badania Byrd 2014, nie prezentowano w niniejszym dokumencie. Dla każdej metaanalizy obliczono heterogeniczność danych przedstawianą naj-częściej parametrem statystycznym I^2 . W przypadku metaanalizy dwóch badań (brak statystyki I^2) przedstawiano wynik testu Q Cochran.

W przypadku gdy odpowiedź na leczenie w badaniu była oceniana zarówno przez niezależną komisję jak i przez badaczy metaanalizę danych przeprowadzano w dwóch wariantach: w pierwszym uwzględniano ocenę badaczy a w drugim niezależnej komisji.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$; Cochran Q $p = 0,1$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Oszacowana niejednorodność $I^2 > 75\%$ i/lub wynik testu Q Cochran $p < 0,05$ świadczy o bardzo dużej heterogeniczności danych, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Ze względu na brak badań, w których porównano bezpośrednio ibrutynib z BR lub R+HDMP oraz brak możliwości przeprowadzenia porównaniu pośredniego między terapiami, wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji zestawiono w tabelach. Wyniki przedstawionych porównań (zestawień) należy interpretować bardzo ostrożnie ze względu na liczne ograniczenia. Wnioskodawca przedstawił także porównanie pośrednie metodą MAIC (porównanie pośrednie z dopasowaniem) dla porównania ibrutynibu ze schematem BR. Porównanie to zostało wykonane przez firmę Evidera na zlecenie firmy Janssen. Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wyborem lekarza” zostało wykonane zarówno metodą Buchera jak i dodatkowo również za pomocą metody MAIC.

Porównanie metodą MAIC (ang. Matching-Adjusted Indirect Comparison) - skorygowane porównanie pośrednie

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego MAIC dla ibrutynibu i schematu BR oraz ibrutynibu i „wyboru lekarza” przeprowadzone na zlecenie firmy Janssen przez firmę Evidera. Porównania metodą MAIC zostały wykonane w programie SAS wersja 9.2 zgodnie z opisem z publikacji Signorovitch 2012.

Celem metody MAIC jest porównanie pośrednie interwencji poprzez skorygowanie efektu o różnice wynikające z rozbieżności pomiędzy populacjami badań. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów (IPD, ang. Individual Patient-Level Data) przynajmniej jednej interwencji.

Brytyjska agencja oceny technologii medycznych NICE zaakceptowała złożone przez wnioskodawców analizy (m.in. NICE TA251⁷), w których zastosowane było porównanie pośrednie za pomocą metody MAIC⁸. Należy jednak zwrócić uwagę, że do tej pory agencja NICE nie wydała jeszcze wytycznych zatwierdzających tę metodę jako standard postępowania⁹.

Autorzy publikacji Signorovitch 2012 rekomendują aby kryteria włączenia do porównywanych badań były zbliżone lub węższe dla interwencji bez IPD tak aby populacja komparatora (badanie bez IPD) zawierała się w populacji badania ibrutynibu. Dlatego pierwszym krokiem było porównanie kryteriów włączenia i wyłączenia pomiędzy badaniem RESONATE a badaniem komparatora. IPD pacjentów, którzy byliby wyłączeni z badania komparatora zostały wykluczone z puli IPD.

Pozostałe IPD z badania RESONATE dopasowano do charakterystyki populacji komparatora. Proces ten uwzględniał wazenie puli pacjentów tak by końcowa charakterystyka odpowiadała tej z badania komparatora. Wpływ wazenia na informację statystyczną dostępną z IPD, zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy, był sprawdzany poprzez oszacowanie efektywnej liczebności próby badanej. Wartość była liczona na podstawie kwadratu sumy wag podzielonej przez sumę kwadratów wag. Maksymalna efektywna liczebność próby badanej pojawia się w przypadku, gdy wszyscy pacjenci mają podobne wagi.

W pierwszej kolejności analiza MAIC została wykonana przy wykorzystaniu wszystkich raportowanych parametrów populacji. Perfekcyjne dopasowanie dla wszystkich parametrów jest trudne do osiągnięcia, szczególnie gdy w badaniu raportowano znaczną liczbę parametrów. Generalnie im więcej uwzględnionych parametrów tym mniejsza efektywna liczebność próby badanej. Gdy efektywna liczebność próby badanej jest

⁷ Dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA251]. Published date: 25 April 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta251>

⁸ Single Technology Appraisal. Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID749]. Committee Papers. Issue date: January 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers> (data dostępu 29.03.2016 r.)

⁹ Batson S, King D, Mitchell SA. The use and acceptance of novel statistical analyses to support technology submissions to health technology assessment authorities. http://www.ispor.org/research_pdfs/48/pdf/PRM190.pdf (data dostępu 29.03.2016 r.)

za małą, upodobnioną populacją nie zawiera dostatecznej informacji statystycznej do wykonania porównania. Tym samym zasadne jest wtedy wykorzystanie w MAIC mniejszej liczby parametrów. Z tego względu parametry raportowane w badaniach uszeregowano zgodnie z wpływem parametru na skuteczność leczenia. Następnie wykonywano analizę z opuszczaniem kolejnych parametrów (zaczynając od najmniej ważnych) do osiągnięcia zadowalającej – zdaniem wnioskodawcy - efektywnej liczebności próby badanej oraz do dobrego dopasowania populacji.

Komentarz analityków Agencji dotyczący wyników porównania metodą MAIC został przedstawiony w 4.2.1.1. *Wyniki analizy skuteczności* – Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji choroby (PFS). Wyniki porównań ibrutynibu z komparatorami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badania pierwotne zakwalifikowane do analizy klinicznej umożliwiły porównanie bezpośrednio ibrutynibu tylko z jednym komparatorem – ofatumumabem (badanie RESONATE). Analitycy AOTMiT nie uznają ofatumumabu jako głównego komparatora dla ibrutynibu. Badanie RESONATE jest jednak jedynym badaniem RCT bezpośrednio porównującym ibrutynib z aktywnym leczeniem.

Odnalezione badania schematów BR i R+HDMP nie umożliwiły przeprowadzenia porównania pośredniego z ibrutynibem. Ibrutynib z BR i R+HDMP porównano jakościowo (zestawienie danych). Przedstawiono także wyniki analizy MAIC ibrutynibu i schematu BR oraz porównanie pośrednie ibrutynibu oraz „wyboru lekarza” (porównanie pośrednie przez ofatumumab metodą Buchera oraz dodatkowo także metodą MAIC).

Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej przedstawiono w tabeli 15 w rozdziale 4.1.3.1. *Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* niniejszej analizy.

Porównywalność danych

Pomiędzy badaniami ibrutynibu i badaniami komparatorów istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości i charakterystyki populacji (Tabela 18) oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie – IWCLL 2008 i NCI-WG-96; różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz; Tabela 15).

Populacja w badaniach ibrutynibu i komparatorów różniła się w zakresie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL m.in.: wieku, liczby i rodzaju wcześniejszych terapii oraz obecności zmian cytogenetycznych (np.: delecji 17p i mutacji *TP53*; Tabela 18).

Nie odnaleziono badań kontrolowanych dla schematów BR i R+HDMP, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównań bezpośrednich. Ze względu na powyższe wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu i komparatorów zestawiono w formie tabelarycznej. **Wyniki takiach „porównań” (zestawień) należy interpretować rozważnie, biorąc pod uwagę wszystkie ograniczenia wynikające m.in. z różnic w populacjach, kryteriach oceny punktów końcowych czy liczebności badanych grup.**

Ze względu na ograniczone możliwości wykonania zarówno porównania bezpośredniego jak i pośredniego ze wskazanymi przez klinicystów komparatorami zdecydowano się na przedstawienie porównania ibrutynibu ze schematem BR z zastosowaniem metody MAIC (skorygowane porównanie pośrednie) przeprowadzonego na zlecenie firmy Janssen przez firmę Evidera. Do przeprowadzenia porównania posłużyły wyniki z badania ibrutynibu RESONATE oraz badania schematu BR Fischer 2011.

Ponadto przedstawiono wyniki innej analizy wykonanej przez firmę Evidera dotyczącej porównania pośredniego ibrutynibu z „wybozem lekarza”. „Wybór lekarza”, stanowiący komparator w porównaniu pośrednim, odzwierciedla szerokie spektrum innych możliwości terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku, dla których nie ma wystarczających dowodów naukowych. „Wybór lekarza” w badaniu NCT01313689 stanowią najczęściej przepisywane przez lekarzy terapie stosowane w opornej/nawrotowej postaci CLL, m.in.: alemtuzumab, bendamustyna + rytuksymab i inne schematy leczenia zawierające rytuksymab. Do przeprowadzenia porównania pośredniego posłużyły wyniki z badania ibrutynibu RESONATE (Byrd 2014, Hillmen 2014) oraz dodatkowego badania ofatumumabu NCT01313689 (Österborg 2014, dane ze strony clinicaltrials.gov).

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS) I PRZEŻYCIE BEZ PROGRESJI CHOROBY (PFS)Opis punktów końcowych

Zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (Hallek 2008) **PFS** definiowano jako „czas od rozpoczęcia leczenia w badaniu do czasu obiektywnie określonej progresji choroby lub śmierci”, a **OS** jako „czas od rozpoczęcia leczenia w badaniu do czasu śmierci, niezależnie od powodu” mierzony w populacji ITT.

Wyniki analizy danych z wszystkich badań ibrutynibu oraz zestawienie z komparatorami

W żadnym z badań ibrutynibu nie została osiągnięta mediana czasu całkowitego przeżycia ani mediana czasu przeżycia bez progresji. Mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniach wynosiła od 9,4 miesiąca do 26 miesięcy.

W badaniu schematu BR mediana PFS wyniosła 15,2 miesiąca a mediana OS 33,9 miesiąca.

Mediana PFS w badaniach R+HDMP wyniosła 7 i 12 miesięcy, natomiast mediana OS wyniosła 20 i 31 miesięcy. W jednym badaniu, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące, mediana OS nie została osiągnięta.

Tabela 19. Zestawienie skuteczności ibrutynibu i komparatorów: przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

Lek	Badanie	N	OS (miesiące)	PFS* (miesiące)	
Ibrutyn b	RESONATE	195	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	
	Byrd 2013 (420-840 mg/ dobę)	85	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 20,9 miesięcy)	
	Farooqui 2015	16	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji pacjentów z R/R CLL wyniosła 26 miesięcy)	
	NCT01744691	144	bd	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 13 miesięcy)**	
Ofatumumab	RESONATE	196	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 9,4 miesiąca)	8,1 miesiąca	
BR	Fischer 2011	78	33,9 miesiąca (95%CI: 25,5; 42,1)	15,2 miesiąca (95%CI: 12,5; 17,9)	
R+HDMP	Pileckyte 2011	29	31 miesięcy (95%CI: 20; 42)	12 miesięcy (95%CI: 8; 16)	
	Dungarwalla 2008	14	20 miesięcy	7 miesięcy	
	Castro 2008	14	mediana nie została osiągnięta (mediana okresu obserwacji wyniosła 22 miesiące)	bd	
Wybór lekarza	NCT01313689	43	14,5 miesiąca	ocena badacza	4,5 miesiąca
				IRC	3,6 miesiąca

*dla oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez badacza (jeśli możliwy wybór między oceną badacza a oceną niezależnej komisji). **źródło: O'Brien 2014

R/R CLL – oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej. **bd** – brak danych. **IRC** – ocena niezależnej komisji

Wyniki porównań ibrutynibu z komparatorami**Tabela 20. Wyniki porównania ibrutynibu komparatorami**

Porównanie		HR (95% CI)	
		PFS	OS
z ofatumumabem* [badanie RESONATE]	bezpośrednie	0,22 (0,15; 0,32); p<0,001	0,43 (0,24; 0,79); p=0,005
ze schematem BR [badanie Fisher 2011]	z korektą MAIC		
	pośrednie		
z wyborem lekarza [badanie NCT01313689]	metodą Buchera**	0,07 (0,04; 0,13); p<0,0001	0,27 (0,12; 0,58); p=0,0009
	z korektą MAIC		

* Porównanie ibrutynibu z ofatumumabem, który nie jest właściwym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, oparto na wynikach badania RESONATE. To porównanie zostało przedstawione ponieważ stanowi główne źródło danych o efektywności klinicznej, na którym oparto analizę ekonomiczną.

** Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wyborem lekarza” wykonano metodą Buchera oraz dodatkowo w celu zmniejszenia wpływu rozbieżności pomiędzy badaniami na wynik porównania pośredniego zastosowano korektę MAIC.

Ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005). Ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z

ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 78% (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32; p<0,001). Mediana PFS w grupie leczonych ibrutynibem nie została osiągnięta dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

Porównanie metodą MAIC wykazało istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad schematem BR pod względem poprawy OS, PFS. Natomiast w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego (zarówno klasycznego jak i z korektą MAIC) wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad „wyboorem lekarza” pod względem poprawy całkowitego przeżycia (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS).

Do przeprowadzenia porównania posłużyły wyniki badania ibrutynibu RESONATE oraz wyniki badania schematu BR Fischer 2011. Pomiedzy badaniem ibrutynibu a badaniem schematu BR stwierdzono dużą niejednorodność pod względem charakterystyki populacji. Różnice dotyczyły znaczących parametrów, do których należy wiek, odsetek >65. r.ż., liczba wcześniejszych terapii, odsetek chorych z >3 wcześniejszymi terapiami, występowanie mutacji del 17p lub 11q. W związku można stwierdzić, że populacja badania Fischer 2011 charakteryzuje się lepszym rokowaniem niż w badaniu RESONATE: mniejsza mediana wcześniejszych terapii (2 vs 3), mniejszy odsetek pacjentów z ≥3 wcześniejszymi terapiami (43% vs 53%) oraz mniejszy odsetek pacjentów z mutacją 17p (19% vs 32%).

Komentarz analityka AOTMiT:

Ze względu na brak dostępu do danych poszczególnych pacjentów z badania ibrutynibu RESONATE i brak możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń przedstawiono wyniki analizy MAIC z raportu wnioskodawcy, uznając je jako najlepsze dostępne dane. Należy jednak podkreślić iż populacje porównywaniach badań charakteryzują się dużą heterogenicznością oraz różnicami w kryteriach włączenia/wyłączenia. Pomimo zastosowania korekcji MAIC (łącznie z ważeniem danych w celu dopasowania populacji) stopień dopasowania populacji jest niewielki. **Wyniki są obarczone dużą niepewnością.**

Wyniki dopasowania populacji z badania ibrutynibu, uwzględniającego wszystkie parametry raportowane w publikacji Fischer 2011 przedstawiono w tabeli poniżej. Proces dopasowania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu (RESONATE) do populacji badania schematu BR Fischer 2011, czyli wykluczenia z populacji badania RESONATE pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania Fischer 2011,

Tabela 21. Proces dopasowywania charakterystyki pacjentów z badania ibrutynibu RESONATE do populacji badania schematu BR Fischer 2011.

Parametr	BR	Ibrutynib		Wielkość korekty
		Bez korekty	Z korektą*	
	■	■	■	■
			■	
			■	
	■	■	■	
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	■
	■	■	■	

Parametr	BR	Ibrutynib		Wielkość korekty
		Bez korekty	Z korektą*	

Do przeprowadzenia porównania pośredniego z „wyborem lekarza” posłużyły wyniki badania porównującego ibrutynib z ofatumumabem – badanie RESONATE z obserwacji 9-miesięcznej (Byrd 2014, Hillmen 2014),

Za główne źródło wyników z badania porównującego ofatumumab z „wyborem lekarza” (badanie NCT01313689) posłużył plakat i abstrakt konferencyjny Österborg 2014. W publikacji Österborg 2014 nie zamieszczono wartości HR dla OS, z tego względu autorzy porównania wykorzystali dane z rejestru clinicaltrials.gov.

Wyniki badań klinicznych RESONATE i NCT01313689 wykorzystane w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wartości HR z badania RESONATE i NCT01313689 wykorzystane w porównaniu pośrednim

Porównanie	Parametry		HR (95%CI)	
			PFS	OS
Ibrutynib vs ofatumumab	Źródło		Hillmen 2014	Byrd 2014
	Oceniający		Badacz	-
	Wartość	Dane wykorzystane w klasycznym porównaniu pośrednim	0,13 (0,085; 0,209)	0,39 (0,22; 0,70)
		Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim z korektą MAIC		
Ofatumumab vs „wybór lekarza”	Źródło		Österborg 2014	clinicaltrials.gov
	Oceniający		Badacz	-
	Wartość	Dane wykorzystane w klasycznym porównaniu pośrednim	0,56 (0,382; 0,821)	0,68 (0,41; 1,15)
		Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim z korektą MAIC		

*skorygowane wyniki z badania RESONATE (ibrutynib vs ofatumumab) po zastosowaniu niektórych kryteriów włączenia z badania NCT01313689 oraz ważeniu danych w celu dopasowania populacji

ODPOWIEDŹ NA LECZENIE

Opis punktów końcowych

Odpowiedź na leczenie we wszystkich badaniach ibrutynibu oceniono zgodnie z kryteriami IWCLL (ang. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) z 2008 roku (Hallek 2008), z uwzględnieniem najnowszej aktualizacji dotyczącej częściowej odpowiedzi z limfocytozą (Hallek 2012).

Zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 ORR (całkowity odsetek odpowiedzi, ang. overall re-sponse rate) definiowano jako liczbę pacjentów, którzy uzyskali CR (całkowitą odpowiedź, ang. complete response), CRi (całkowitą odpowiedź bez całkowitej regeneracji szpiku kostnego, ang. complete response with incomplete bone marrow recovery), nPR (częściową odpowiedź z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi, ang. no-dular partial response) lub PR (częściową odpowiedź, ang. partial response).

Kryteriabrane pod uwagę przy ocenie odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej. Odpowiedź na leczenie w badaniach ibrutynibu oceniano zgodnie z następującymi wymaganiami:

- Całkowita odpowiedź (CR) – spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych w tabeli poniżej oraz brak objawów podmiotowych związanych z chorobą; do po-twierdzenia CR wymagana jest biopsja szpiku kostnego;
- Częściowa odpowiedź (PR) – spełnienie wszystkich kryteriów z grupy A (dla parametrów nieprawidłowych przed rozpoczęciem leczenia) oraz min. 1 z kryteriów z grupy B wymienionych w tabeli poniżej; (w przypadku poprawy wszystkich parametrów wymaganych dla PR z wyjątkiem bezwzględnej liczby limfocytów stwierdza się PR z limfocytozą);
- Stabilna choroba (SD) – brak progresji choroby oraz niezyskanie CR, CRi, nPR, PR ani PR z limfocytozą (PR+L);
- Progresja choroby (PD) – spełnienie co najmniej jednego z kryteriów grupy A lub grupy B wymienionych w tabeli poniżej lub transformacja CLL do bardziej agresywnej formy.

Tabela 23. Kryteria przejęte dla poszczególnych kategorii skuteczności lub braku skuteczności leczenia [IWCLL 2008].

Parametr	CR	PR	PD
Grupa A – ocena stopnia obciążenie organizmu przez chorobę nowotworową			
Limfadenopatia	brak; ≤1,5 cm	zmniejszenie o ≥50%	zwiększenie o ≥50%
Hepatomegalia	brak	zmniejszenie o ≥50%	zwiększenie o ≥50% lub nowa hepatomegalia
Splenomegalia	brak	zmniejszenie o ≥50%	zwiększenie o ≥50% lub nowa hepatomegalia
Limfocyty we krwi	<4000/μl	zmniejszenie o ≥50% względem wartości początkowej	zwiększenie o ≥50% względem wartości początkowej
Badanie szpiku kostnego	- zdrowy szpik (normocellular), limfocyty <30%, brak guzków limfatycznych typu B, brak nacieków; - w przypadku małej liczby komórek szpiku stwierdza się CRi.	50% zmniejszenie nacieków na szpiku lub guzków limfatycznych typu B	-
Grupa B – ocena funkcji układu krwiotwórczego			
Płytki krwi	>100 000/μl	>100 000/μl lub zwiększenie o ≥50% względem wartości początkowej	zmniejszenie o ≥50% względem wartości początkowej wórnio do CLL
Hemoglobina	>11 g/dl	>11 g/dl lub zwiększenie o ≥50% względem wartości początkowej	zmniejszenie o >2 g/dl względem wartości początkowej wórnio do CLL
Neutrofile	>1500/μl	>1500/μl lub zwiększenie o ≥50% względem wartości początkowej	n/d

CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, PD – progresja choroby, n/d – nie dotyczy. [na podstawie Hallek 2008]

Odpowiedź na leczenie w badaniu Dzierżenia 2011 i NCT01056510 oceniono zgodnie z kryteriami IWCLL 2008, a w badaniu Fischer 2011 zgodnie z kryteriami NCI-WG z 1996 roku. W badaniu NCT01056510 tylko jeden punkt końcowy (CR po 6 cyklach terapii) dotyczył podgrupy pacjentów leczonych BR w II linii.

We wszystkich badaniach dla schematu R+HDMP odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z kryteriami NCI-WG z 1996 roku.

W badaniu NCT01313689 (ofatumumab vs „wybór lekarza”) odpowiedź na leczenie oceniono zgodnie z kryteriami IWCLL z 2008 r.

Tabela 24. Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej według NCI-WG z 1996 roku

Parametr	CR	PR	PD
Badania lekarskie (ang. Physical exam) (węzły i/lub wątroba, śledziona)	Bez zmian	Zmniejszenie o $\geq 50\%$	Zwiększenie o $\geq 50\%$ lub nowe
Symptomy	Brak	-	
Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej	$\leq 4,0$ G/l	-	Zwiększenie o $\geq 50\%$
Liczba granulocytów we krwi obwodowej	$\geq 1,5$ G/l	$\geq 1,5$ G/l*	
Liczba płytek we krwi obwodowej	> 100 G/l	> 100 G/l*	
Hemoglobina	$> 11,0$ g/dl	$> 11,0$ g/dl lub poprawa o $50\%*$	
Limfocyty w szpiku kostnym	$< 30\%$ utkania, nietworzące grudek	-	
Inne	-	-	zespół (lub transformacja) Richtera

* jeden lub więcej z tych kryteriów musi być spełniony

[źródło: Warzocha 2009, NCI-WG 1996]

Wyniki analizy danych z wszystkich badań ibrutynibu oraz zestawienie z komparatorami

Włączone do analizy klinicznej badania ibrutynibu i komparatorów różnią się między sobą wielkością i charakterystyką populacji, kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie (kryteria IWCLL 2008 i NCI-WG-1996) oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie (niezależna komisja, badacz). Również w obrębie badań dla pojedynczych komparatorów nie ma spójności pod względem tych parametrów. Z tego względu w niniejszym dokumencie ograniczono się do zestawienia wyników z odnalezionych badań oraz możliwie jak najbardziej dokładnego wskazania różnic między badaniami, szczególnie w zakresie ocenianych populacji.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono metaanalizy badań dla poszczególnych interwencji, jednak w niniejszej AWA nie zostały one przedstawione z powodu znacznej heterogeniczności populacji badań.

Tabela 25. Zestawienie skuteczności ibrutynibu i komparatorów: odpowiedź na leczenie

Lek	Badanie	Ocena	N (%)					
			ORR*	CR/CRi	PR/nPR	PR+L	SD	PD
ibrutynib	RESONATE N=195	badacza	166 (85,1%)	4 (2,1%)	132 (67,7%)	30 (15,4%)	22 (11,3%)	2 (1,0%)
		komisji	122 (62,6%)	0 (0%)	83 (42,6%)	39 (20,0%)	63 (32,3%)	5 (2,6%)
	Byrd 2013 (420mg) N=51	badacza	46 (90,2%)	2 (3,9%)	34 (66,7%)	10 (19,6%)	-	-
	Farooqui 2015 N=15**	badacza	13 (86,7%)	1 (6,7%)	9 (60,0%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	-
NCT01744691 N=144^	badacza	119 (82,6%)	3 (2,1%)	-	25 (17,4%)	-	-	
	komisji	92 (63,9%)	-	-	-	-	-	
ofatu- mumab	RESONATE N=196	badacza	46 (23,5%)	1 (0,5%)	41 (20,9%)	4 (2,0%)	106 (54,1%)	27 (13,8%)
		komisji	8 (4,1%)	-	8 (4,1%)	0 (0%)	153 (78,1%)	20 (10,2%)
BR	Dzietczenia 2011; N=16	badacza	14 (87,5%)	6 (37,5%)	8 (50%)	-	-	2 (12,5%)
	Fischer 2011 N=78	badacza	46 (59,0%)	7 (9,0%)	39 (50,0%)	-	20 (25,6%)	5 (6,4%)
	NCT01056510 N=57	badacza	-	9 (15,8%)	-	-	-	-
R+HDMP	Pileckyte 2011 N=29	badacza	18 (62,1%)	-	18 (62,1%)	-	8 (27,6%)	-
	Dungarwalla 2008 N=14	badacza	13 (92,9%)	2 (14,3%)	11 (78,6%)	-	-	-
	Castro 2008 N=14	badacza	13 (92,9%)	5 (35,7%)	8 (57,1%)	-	-	1 (7,1%)
Wybór lekarza	NCT01313689 N=43	komisji	16%	-	-	-	-	-
		badacza	37%	-	-	-	-	-

* różnie definiowany w zależności od badania – w niektórych jako „CR; PR; PR+L” a w innych jako „CR lub PR”. ** w badaniu brało udział 16 pacjentów z R/R CLL, jednak jeden pacjent zmarł z powodu infekcji nie związanej z leczeniem. ^według publikacji O'Brien 2014 w badaniu uczestniczyło 144 pacjentów (z czego 137 z CLL, a 7 z SLL)

Zestawienie odpowiedzi na leczenie w zakwalifikowanych badaniach zestawiono w tabeli powyżej.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) uzyskanych w badaniach ibrutynibu obliczono na podstawie raportowanych w publikacjach odsetków pacjentów z CR/CRi, PR/nPR oraz PR+L. W badaniu RESONATE odpowiedź na leczenie została oceniona zarówno przez niezależną komisję jak i badaczy. Metaanaliza danych

przeprowadzona przez wnioskodawcę z 4 badań ibrutynibu, uwzględniająca ocenę przeprowadzoną przez badaczy badania RESONATE wykazała dużą heterogeniczność danych ($I^2=88,5\%$) oraz ORR na poziomie 81% (95%CI: 67; 92%). Również metaanaliza uwzględniająca ocenę komisji w badaniu RESONATE, wykazała dużą heterogeniczność danych ($I^2=86,0\%$) oraz ORR na poziomie 74% (95%CI: 61; 86%).

Należy zwrócić uwagę, że włączone do analizy klinicznej badania ibrutynibu i komparatorów różnią się między sobą wielkością i charakterystyką populacji, kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie (kryteria IWCLL 2008 i NCI-WG-96) oraz podmiotem oceniającym odpowiedź na leczenie (niezależna komisja, badacz). Również w obrębie badań dla pojedynczych komparatorów nie ma spójności pod względem tych parametrów.

Zestawienia wyników z odnalezionych badań pokazuje iż:

- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) [oceniony przez badaczy] jest w zakresie: 82.6%-90,2% (dla ibrutynibu; 4 badania), 23,5% (dla ofatumumabu; 1 badanie), 59,0%-87,5% (dla BR; 2 badania), 62,1%-92,9% (dla R+HDMP; 3 badania) oraz 37% (dla „wyboru lekarza”; 1 badanie);
- odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią (CR/CRi) – 2,1%-6,7% (dla ibrutynibu; 4 badania), 0,5% (dla ofatumumabu; 1 badanie); 9,0%-37,5% (dla BR; 3 badania); 14,3%-35,7% (dla R+HDMP; 2 badania);
- odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią (PR/nPR) – 60,0%-67,7% (dla ibrutynibu; 3 badania); 20,9% (dla ofatumumabu; 1 badanie); 50% (dla BR; 2 badania); 57,1%-78,6% (dla R+HDMP; 3 badania);
- odsetek pacjentów z stabilizacją choroby (SD) – 11,3%-13,3% (dla ibrutynibu; 2 badania); 54,1% (dla ofatumumabu; 1 badanie); 25,6% (dla BR; 1 badanie); 27,6% (dla R+HDMP; 1 badanie);
- odsetek pacjentów z progresją choroby (PD) – 1,0% (dla ibrutynibu; 1 badanie); 13,8% (dla ofatumumabu; 1 badanie); 6,4%-12,5% (dla BR; 2 badania); 7,1% (dla R+HDMP; 1 badanie).

Wyniki porównań ibrutynibu z komparatorami

Do przeprowadzenia porównania posłużyły wyniki badania ibrutynibu RESONATE oraz wyniki badania schematu BR - Fischer 2011. Pomiedzy badaniem ibrutynibu a badaniem schematu BR stwierdzono dużą niejednorodność pod względem charakterystyki populacji. Porównanie metodą MAIC wykazało istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad schematem BR pod względem poprawy całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR). Natomiast brak statystycznie istotnej różnicy między terapiami pod względem szansy uzyskania CR.

Natomiast w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego (zarówno klasycznego jak i z korektą MAIC) wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu (wyniki badania RESONATE) nad „wybozem lekarza” (badanie NCT01313689) pod względem poprawy ORR.

Tabela 26. Wyniki porównania ibrutynibu z komparatorami

Porównanie pośrednie		OR (95% CI)		Liczba uwzględnionych parametrów populacji	Efektywna liczebność próby badanej
		ORR**	CR		
ze schematem BR [badanie Fisher 2011]	z korektą MAIC				
z wyborem lekarza (PC) [badanie NCT01313689]	metodą Buchera*	OR=58,79 (20,33; 169,91); p<0,0001	-	-	-
	z korektą MAIC*				

* Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wybozem lekarza” wykonano metodą Buchera oraz dodatkowo w celu zmniejszenia wpływu rozbieżności pomiędzy badaniami na wynik porównania pośredniego zastosowano korektę MAIC.

** różnie definiowany w zależności od badania

Komentarz analityka AOTMiT:

Tak samo jak w przypadku komentarza dotyczącego porównania MAIC wyników OS i PFS (Tabela 20.) – w związku z dużą heterogenicznością populacji badań wyniki porównania pośredniego w zakresie ORR/CR ibrutynibu vs BR obarczone są dużą niepewnością.

Wyniki badań klinicznych RESONATE i NCT01313689 wykorzystane w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż pomiędzy badaniami ibrutynibu i „wyboru lekarza” istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości (odpowiednio 195 i 43 pacjentów) oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz; inne sposoby definiowania ORR).

Tabela 27. Wartości OR z badania RESONATE i NCT01313689 wykorzystane w porównaniu pośrednim

Porównanie	Parametry		OR (95%CI)	
			ORR (CR/CRi + PR/nPR + PR z L)	ORR (CR/CRi + PR/nPR)
Ibrutynib vs ofatumumab [badanie RESONATE]	Źródło		Byrd 2014	
	Oceniający		Badacz	
	Wartość	Dane wykorzystane w klasycznym porównaniu pośrednim	18,66 (11,158; 31,224)	
		Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim z korektą MAIC	[redacted]	
Ofatumumab vs „wybór lekarza” [badanie NCT01313689]	Źródło		-	
	Oceniający		-	
	Wartość	Dane wykorzystane w klasycznym porównaniu pośrednim	-	
		Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim z korektą MAIC	-	

*skorygowane wyniki z badania RESONATE (ibrutynib vs ofatumumab) po zastosowaniu niektórych kryteriów włączenia z badania NCT01313689 oraz ważeniu danych w celu dopasowania populacji

WYNIKI ANALIZY DANYCH DLA MEDIANY OKRESU OBSERWACJI WYNOŚĄCEJ 16 MIESIĘCY

Zaktualizowane wyniki badania RESONATE zaprezentowano w postaci plakatu konferencyjnego na 11. konferencji HOPA w marcu 2015 oraz na XVI kongresie *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* we wrześniu 2015. Na plakatach przedstawiono dane dotyczące skuteczności z 16-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) wraz z uwzględnieniem wpływu czynników genetycznych oraz wcześniejszych terapii, a także zaktualizowane wyniki bezpieczeństwa.

Tabela 28. Wyniki badania RESONATE: PFS i ORR z podziałem na podgrupę.

Podgrupa		ibrutynib (N=195)	
		12-miesięczne PFS*	ORR*
Liczba wcześniejszych terapii (mediana)	1	35 (94%)†	35 (100%)†
	2	57 (84%)†	45/57 (79%)†
	≥3	103 (80%)†	80/103 (78%)†
Del17p	Tak	63 (79%)	54/63 (86%)
	Nie	132 (86%)	106/132 (80%)

*p<0,001 dla 12-miesięcznego PFS i ORR; † p<0,05 w stosunku do całkowitego PFS i ORR

W 12. miesiącu obserwacji 85% pacjentów z grupy ibrutynibu było nadal leczonych i nie doświadczyło progresji. Mediana okresu obserwacji pacjentów z grupy ibrutynibu wyniosła 16 miesięcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy danych z wszystkich badań ibrutynibu oraz zestawienie z komparatorami

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie leczenia)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, n (%)	
zgony	Ibrutynib	RESONATE N=195	8 (4,1%)	
		Byrd 2013 N=85	8 (9,4%)	
		Farooqui 2015 N=51*	w trakcie badania	3 (6%)
			follow-up	8 (16%)
		NCT01744691 N=144	bd	
	Ofatumumab	RESONATE N=191	9 (4,7%)	
		NCT01313689 N=78	13 (16,7%)	
		Dzietczenia 2011 N=16	2 (12,5%)	
	Schemat BR	Fischer 2011 N=78	w trakcie badania	4 (5,1%)
			follow-up	28 (35,9%)
NCT01056510 N=178		29 (16,3%)		

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, n (%)
	Schemat R+HDMP	Pileckyte 2011 N=29	3 (10%)
		Dungarwalla 2008 N=14	8 (57,2%)
		Castro 2008 N=14	5 (35,7%)
zdarzenia niepożądane (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	194 (99,5%)
		NCT01744691 N=144	144 (100%)
	Ofatumumab	RESONATE N=191	187 (97,9%)
		NCT01313689 N=78	71 (91%)
	Schemat BR	NCT01056510 N=177	165 (93,2%)
zdarzenia niepożądane (stopień ≥3)	Ibrutynib	RESONATE N=195	99 (50,8%)
	Ofatumumab	RESONATE N=191	74 (38,7%)
	Schemat BR	Fischer 2011 N=78	40 (51,3%)
ciężkie zdarzenia niepożądane	Ibrutynib	RESONATE N=195	81 (41,5%)
		NCT01744691 N=144	58 (40,28%)
	Ofatumumab	RESONATE N=191	58 (30,4%)
		NCT01313689 N=78	42 (53,8%)
	Schemat BR	NCT01056510 N=177	73 (41,2%)
przerwanie leczenia	Ibrutynib	RESONATE N=195	27 (13,8%)
		Byrd 2013 N=85	7 (8,2%)
		Farooqui 2015 N=51*	9 (18%)
		NCT01744691 N=144	43 (29,9%)
	Ofatumumab	RESONATE N=191	71 (37,2%)
	Schemat BR	Fischer 2011 N=78	15 (19,2%)
	Schemat R+HDMP	Dungarwalla 2008 N=14	5 (35,7%)

* pacjenci z CLL wcześniej leczeni (n=35) oraz z R/R CLL (n=16)

W badaniu RESONATE leczenie ibrutynibem przerwało 27 (14%) pacjentów, natomiast w grupie ofatumumabu - 71 (37%). Głównymi przyczynami przerwania leczenia ibrutynibem były: progresja choroby (9 pacjentów), zdarzenia niepożądane/nieakceptowalna toksyczność i zgon (po 8 pacjentów), natomiast głównymi przyczynami przerwania leczenia ofatumumabem były: progresja choroby (38 pacjentów), decyzja badacza (11 pacjentów) i zgon (9 pacjentów).

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań – zdarzenia niepożądane zaobserwowane u ponad 20% pacjentów

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, n (%)
Biegunka (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	93 (47,7%)
		NCT01744691 N=144	52 (36,11%)
Zmęczenie (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	54 (27,7%)
		NCT01744691 N=144	44 (30,56%)
	Ofatumumab	RESONATE N=191	57 (29,8%)
	Schemat R+HDMP	Castro 2008 N=14	3 (21,4%)
Nudności (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	51 (26,2%)
		Schemat BR	Dzietczenia 2011 N=16
			NCT01056510 N=177
Gorączka (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	46 (23,6%)
Niedokrwistość (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	44 (22,6%)
		Schemat BR	NCT01056510 N=177
	Schemat R+HDMP	Pileckyte 2011 N=29	7 (24,1%)
Neutropenia (ogółem)	Ibrutynib	RESONATE N=195	42 (21,5%)
		Schemat BR	NCT01056510 N=177
	Schemat R+HDMP	Pileckyte 2011 N=29	12 (41,4%)
Neutropenia (stopień ≥3)	Schemat BR	Fischer 2011 N=78	18 (23,1%)
		Pileckyte 2011 N=29	8 (27,6%)
Kaszel (ogółem)	Ibrutynib	NCT01744691 N=144	34 (23,61%)
		Ofatumumab	RESONATE N=191
	Schemat R+HDMP	Castro 2008 N=14	3 (21,4%)
Infekcje (ogółem)	Ofatumumab	NCT01313689 N=78	46 (59,0%)
		Schemat R+HDMP	Dungarwalla 2008 N=14
			Pileckyte 2011 N=29
Infekcje bakteryjne	Schemat R+HDMP	Dungarwalla 2008 N=14	5 (35,7%)
Reakcje na podanie leku (ogółem)	Ofatumumab	RESONATE N=191	53 (27,7%)
		NCT01313689 N=78	33 (42,3%)
Leukopenia (ogółem)	Schemat BR	Dzietczenia 2011 N=16	5 (31,0%)
		NCT01056510 N=177	42 (23,7%)
Małopłytkowość (stopień ≥3)	Schemat BR	Fischer 2011 N=78	22 (28,2%)
Choroba refluksowa przełyku / niestrawność	Schemat R+HDMP	Castro 2008 N=14	3 (21,4%)
Hiperglikemia	Schemat R+HDMP	Castro 2008 N=14	3 (21,4%)

Punkt końcowy	Interwencja	Badanie, N	Liczba pacjentów, n (%)
		Pileckyte 2011 N=29	29 (100%)
Hypokalemia	Schemat R+HDMP	Pileckyte 2011 N=29	11 (37,9%)
Zatrzymanie płynów	Schemat R+HDMP	Castro 2008 N=14	6 (42,9%)

Bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną i/lub nawrotową postacią CLL opisano na podstawie danych z 4 badań: RESONATE (publikacja Byrd 2014), Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691. Dane dotyczące bezpieczeństwa z badania Byrd 2013 dotyczą dwóch dawek ibrutynibu 420 i 840 mg/dobę.

Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyli wszyscy pacjenci leczeni ibrutynibem w badaniu Byrd 2013 oraz 99,5% pacjentów w badaniu RESONATE. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (41,5% w badaniu RESONATE, 40,28% w badaniu NCT01744691).

Analiza danych z badań ibrutynibu RESONATE, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były:

- biegunka (48% - RESONATE; 36% - NCT01744691);
- zmęczenie (28% - RESONATE; 31% - NCT01744691);
- nudności (26% - RESONATE; 30% - NCT01744691);
- gorączka (24% - RESONATE);
- niedokrwistość (23% - RESONATE);
- neutropenia (22% - RESONATE);
- kaszel (24% - NCT01744691).

Bezpieczeństwo schematu BR oceniono na podstawie wyników 1 randomizowanego badania klinicznego (NCT01056510), 1 niekontrolowanego badania klinicznego (Fischer 2011) oraz 1 prospektywnej serii przypadków (Dzietchenia 2011). Wyniki bezpieczeństwa z badania NCT01056510 dotyczą bezpieczeństwa chorych leczonych schematem BR w I i II linii.

Zdarzeń niepożądanych doświadczyło 93% pacjentów (NCT01056510) pacjentów leczonych BR, natomiast zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia nasilenia wg NCI-CTCAE wystąpiły u 51% pacjentów (Fischer 2011).

Analiza danych z badań schematu BR wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- leukopenia (31% - Dzietchenia 2011, 24% - NCT01056510);
- neutropenia (23% - Fischer 2011, 55% - NCT01056510);
- niedokrwistość (21% - NCT01056510);
- nudności (25% - Dzietchenia 2011; 30% - NCT01056510);
- małopłytkowość (28% - Fischer 2011).

Zdarzeniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia nasilenia (wg skali NCI-CTCAE) występującymi najczęściej w badaniach schematu BR były:

- małopłytkowość (28%; Fischer 2011);
- neutropenia (23%; Fischer 2011).

Bezpieczeństwo schematu R+HDMP oceniono na podstawie wyników 1 niekontrolowanego badania klinicznego (Pileckyte 2011), 1 badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywnej serii przypadków (Castro 2008).

Analiza danych z badań schematu R+HDMP wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były (bez podziału na stopnie nasilenia):

- choroba refluksowa przełyku/niestrawność (21% - Castro 2008);
- hiperglikemia (100% - Pileckyte 2011; 21,4% - Castro 2008);
- hipokaliemia (38% - Pileckyte 2011);
- infekcje (50% - Dungarwalla 2008, 34,5% - Pileckyte 2011);
- infekcje bakteryjne (36% - Dungarwalla 2008);
- kaszel (21% - Castro 2008);
- neutropenia (41% - Pileckyte 2011);
- zmęczenie (21% - Castro 2008);
- niedokrwistość (24% - Pileckyte 2011);

- zatrzymanie płynów (43% - Castro 2008).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dane NFZ na temat skuteczności praktycznej

Brak jest danych na temat skuteczności praktycznej ibrutynibu.

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 420 pacjentów przyjmujących produkt Imbruvica w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i jednym randomizowanym badaniu 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica w dawce 560 mg raz na dobę a pacjenci leczeni na CLL lub WM w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były neutropenia, niedokrwistość, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenie górnych dróg oddechowych, siniaki, wysypka, nudności i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych ibrutynibu.

Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych leku (ADR) u pacjentów z MCL, CLL lub WM leczonych ibrutynibem (N=420)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/1\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc* Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok* Zakażenie skóry*	Posocznica*
Zaburzenie krwi i układu chłonnego	Neutropenia Małopłytkowość Niedokrwistość	Neutropenia z gorączką Leukocytoza Limfocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-	Odwodnienie Hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy	-
Zaburzenia oka	-	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	-	Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok* Krwawienie z nosa Siniaczenie* Wybroczyny	Krwiak podtwardówkowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej* Nudności Zaparcia	Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy*	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy	-

*obejmuje wiele terminów działań niepożądanych

Źródło: ChPL Imbruvica

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- **Zdarzenia związane z krwawieniem**

Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem Imbruvica, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne takie jak uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

Pacjenci wymagający zastosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K byli wykluczani z uczestnictwa w badaniach fazy 2 i 3 produktu Imbruvica. Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Imbruvica. Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E. Stosowanie produktu Imbruvica u pacjentów wymagających innych leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi może zwiększać ryzyko krwawienia i należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania terapii przeciwzakrzepowej. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

- **Leukostaza**

Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem Imbruvica. Duża liczba krążących limfocytów (> 400 000/ μ l) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu Imbruvica. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

- **Zakażenia**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano zakażenia (w tym posocnicę, posocnicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwniektoryjne.

- **Cytopenie**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano związane z leczeniem cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

- **Migotanie/trzepotanie przedsionków**

U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano migotanie przedsionków i trzepotanie przedsionków, szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, ostrymi zakażeniami, i migotaniem przedsionków w wywiadzie. Należy okresowo badać wszystkich pacjentów w celu wykrycia migotania przedsionków. Pacjentów, u których wystąpią objawy niemierności lub duszność po raz pierwszy należy zdiagnozować klinicznie i w razie potrzeby wykonać elektrokardiogram (EKG).

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu Imbruvica. U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem Imbruvica należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu Imbruvica, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

- **Zespół rozpadu guza**

Podczas leczenia produktem Imbruvica stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza. Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

- **Wpływ na odstęp QT**

W badaniu fazy 2, oceny EKG wykazały, że produkt IMBRUVICA wywoływał łagodne skrócenie odstępu QTcF (średnio 7,5 ms). Chociaż mechanizm tego odkrycia i wpływ na bezpieczeństwo nie są znane, należy dokonać oceny klinicznej czy zalecać ibrutynib pacjentom zagrożonym dalszym skróceniem odstępu QTc (np. zespół wrodzonego krótkiego odstępu QT lub u pacjentów z tym zespołem w wywiadzie rodzinnym).

Komunikaty FDA, URPL, EMA

- **Komunikat ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)** – styczeń 2015 r.

Na stronie FDA odnaleziono informacje o ryzyku wystąpienia krwotoków (raportowano przypadki krwawień, które zakończyły się zgonem) oraz zespołu rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) podczas terapii ibrutynibem.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm433426.htm>

Informacje ze strony URPL

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ibrutynib.

4.3. Komentarz Agencji

Jako główne badanie w AKL wnioskodawcy wskazano badanie RCT RESONATE (Byrd 2014), w którym bezpośrednim komparatorem dla ibrutynibu był ofatumumab. W badaniu tym wzięło udział 392 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL. Należy jednak zauważyć, że ofatumumab nie jest prawidłowym komparatorem dla ibrutynibu. Do analizy włączono także wyniki 3 niekontrolowanych badań klinicznych ibrutynibu fazy II i Ib/II (Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691).

Jako główny komparator został uznany schemat BR (bendamustyna, rytuksymab). Jest to aktualnie refundowana opcja terapeutyczna w leczeniu CLL w przypadku „leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny”. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa BR włączono 3 badania: 1 badanie RCT (NCT01056510), w którym komparatorem był chlorambucyl + rytuksymab, 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (Fischer 2011) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Dzietczenia 2011).

Za dodatkowy komparator uznano stosowanie schematu R+HDMP (rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu). Jest to schemat leczenia wymieniony w rekomendacjach PTHiT + PALG-CLL z 2014 r. oraz NCCN z 2016 r. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa R+HDMP włączono 3 badania: 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (Pileckyte 2011), 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną leczoną HDMP (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Castro 2008).

Ze względu na ograniczone możliwości wykonania porównania pośredniego ze wskazanymi przez klinicystów komparatorami zdecydowano się na przedstawienie porównania ibrutynibu ze schematem BR z zastosowaniem metody MAIC (skorygowane porównanie pośrednie). Do przeprowadzenia porównania posłużyły wyniki z badania ibrutynibu RESONATE oraz badania schematu BR Fischer 2011. Biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność porównywanych populacji wynik porównania pośredniego MAIC trzeba w tym wypadku traktować z **dużą ostrożnością (wyniki obarczone dużą niepewnością)**. Porównanie metodą MAIC wykazało istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad schematem BR pod względem poprawy OS [redacted] oraz PFS [redacted].

Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza”. „Wybór lekarza”, stanowiący komparator w porównaniu pośrednim, odzwierciedla szerokie spektrum innych możliwości terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku, dla których nie ma wystarczających dowodów naukowych. „Wybór lekarza” w badaniu NCT01313689 stanowią najczęściej przepisywane przez lekarzy terapie stosowane w opornej/nawrotowej postaci CLL, m.in.: alemtuzumab, bendamustyna + rytuksymab i inne schematy leczenia zawierające rytuksymab. Do przeprowadzenia porównania pośredniego posłużyły wyniki z badania ibrutynibu RESONATE oraz dodatkowego badania ofatumumabu NCT01313689. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż pomiędzy badaniami ibrutynibu i „wyboru lekarza” istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości (odpowiednio 195 i 43 pacjentów) oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz; inne sposoby definiowania ORR), w związku z czym wyniki porównania pośredniego przeprowadzone za pomocą metody Buchera, jak i także tego z korektą MAIC są obarczone niepewnością. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego (zarówno klasycznego jak i z korektą MAIC) wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad „wyborem lekarza” pod względem poprawy całkowitego przeżycia (HR=0,27 [0,12; 0,58]; p=0,0009 [porównanie metodą Buchera] [redacted]) oraz przeżycia bez progresji choroby (HR=0,07 (0,04; 0,13); p<0,0001 [porównanie metodą Buchera] [redacted]).

Dodatkowo, ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, który **nie został uznany przez analityków AOTMiT za poprawnie dobrany komparator**, statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005) na podstawie badania RESONATE. Ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył także przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 78% (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32; p<0,001). Mediana PFS w grupie leczonych ibrutynibem nie została osiągnięta dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

Bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną i/lub nawrotową postacią CLL oceniono na podstawie danych z 4 badań: RESONATE (publikacja Byrd 2014), Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691.

Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyli wszyscy pacjenci leczeni ibrutynibem w badaniu Byrd 2013 oraz 99,5% pacjentów w badaniu RESONATE. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (41,5% w badaniu RESONATE, 40,28% w badaniu NCT01744691).

Analiza danych z badań ibrutynibu RESONATE, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, zmęczenie, nudności, gorączka, niedokrwistość, neutropenia i kaszel.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Ibrutynib porównywano z:

- ofatumumabem;
- bendamustyną z rytuksymabem (BR);
- rytuksymabem i metyloprednizolonem (R-HDMP).

Ofatumumab nie jest właściwym komparatorem dla ibrutynibu, ponieważ nie jest refundowany, zalecany ani stosowany w polskiej praktyce klinicznej. Wiele założeń analizy ekonomicznej wnioskodawcy opiera się jednak na badaniu RESONATE, bezpośrednio porównującym ibrutynib z ofatumumabem, dlatego to porównanie zostanie przedstawione. Za najbardziej relewantne w warunkach polskich należy tym niemniej uznać porównanie ibrutynibu z **rytuksymabem i bendamustyną**. Zgodnie z materiałami przedłożonymi przez wnioskodawcę do NICE ten komparator jest jednak najwłaściwszy w grupie pacjentów niskiego ryzyka, w złym stanie fizycznym (unfit, low risk patients)¹⁰, podczas gdy zgodnie z wnioskowanym programem lekowym ibrutynib ma być stosowany u pacjentów w stanie sprawności według WHO 0-2. Dobór komparatora jest utrudniony ponieważ opcje terapeutyczne dostępne dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową są ograniczone, a leczenie powinno być dobierane dość indywidualnie w zależności od stopnia sprawności pacjenta i czynników prognostycznych (jak obecność delekcji 17p czy mutacji TP53, liczba wcześniejszych terapii, występowanie oporności na analogi puryn, czas remisji po wcześniejszej terapii).

Adekwatne byłoby również porównanie ibrutynibu z rytuksymabem w skojarzeniu z metyloprednizolonem, jednak ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych dla R-HDMP dla tego porównania przyjęto założenie, że skuteczność R-HDMP jest taka sama jak skuteczność „wyboru lekarza” na podstawie badania NCT01313689, porównującego „wybór lekarza” z ofatumumabem. Nie wykazano przy tym, że skojarzenie R-HDMP wchodziło w skład „wyboru lekarza” w tym badaniu i u jakiego odsetka pacjentów było stosowane. Nie znajduje więc żadnego uzasadnienia przyjęcie w analizie ekonomicznej porównania z komparatorem, którego koszty określono jak dla rytuksymabu i metyloprednizolonu, a skuteczność jak dla innej terapii. Wyniki takiego porównania nie mogą być uznane za wiarygodne, a tym samym nie zostaną przedstawione. Warto przy tym podkreślić, że w materiałach przedłożonych do weryfikacji NICE w ramach oceny produktu Imbruvica m.in. we wnioskowanym wskazaniu, przedstawiono wyniki dla porównania ibrutynibu z „wybozem lekarza” złożonym z różnych terapii, dostosowanych zgodnie z praktyką kliniczną w Wielkiej Brytanii. Z abstraktu Österborg 2014 raportującego częściowo wyniki badania NCT01313689 wynika, że w ramach „wyboru lekarza” u znacznego odsetka pacjentów stosowany był schemat R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon) oraz alemtuzumab.¹¹ Na raportowano stosowania R-HDMP. Stanowi to dalszy argument za odrzuceniem założenia

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers>

¹¹ *Ibidem*.

wnioskodawcy, że skuteczność schematu R-HDMP można przyjąć za równą skuteczności „wyboru lekarza”. Wnioskodawca miał również możliwość przyjęcia jako komparatora właśnie „wyboru lekarza” - jako opcji złożonej z różnych schematów leczenia, najlepiej oddających praktykę kliniczną.

Należy również zauważyć, że rytuksymab jest zarejestrowany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej **w skojarzeniu z chemioterapią**, u pacjentów wcześniej nieleczonych lub opornych/z chorobą nawracającą.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

20-letni.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy podkreślić, że model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania RESONATE o stosunkowo krótkim okresie obserwacji. W modelu ekonomicznym dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Ekstrapolacji dokonano wykorzystując dane z badania RESONATE dla okresu 16-miesięcznego. Należy jednak wskazać, że negatywnie na wiarygodność ekstrapolacji wpływa fakt, że krzywe OS i PFS wyznaczono przy bardzo dużej ilości danych uciętych, ponieważ zdecydowana większość pacjentów została **utracona z obserwacji**. Ze 195 pacjentów otrzymujących ibrutynib na początku badania zgodnie z krzywą przeżycia w 15 miesiącu w obserwacji pozostało już tylko 5 (w 9 miesiącu krzywą wyznaczano w oparciu o dane dla jeszcze 115 pacjentów, ale w 12 już tylko 32). Tym samym oszacowania skuteczności klinicznej leku obarczone są bardzo dużą niepewnością.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Model

W celu porównania opłacalności ibrutynibu z ofatumumabem oraz BR przygotowano model zbudowany na bazie krzywych przeżycia (ang. area under the curve, AUC) ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji. Model wykonano w programie Microsoft Excel, na potrzeby rynku holenderskiego i dostosowano do warunków polskich.

W modelu wyróżniono 3 główne stany zdrowia: stan przed progresją, po progresji oraz stan absorbujący – zgon. Ponadto wyodrębniono:

- w ramach stanu przed progresją:

- brak odpowiedzi na leczenie;
- odpowiedź na leczenie;

- w ramach stanu po progresji:

- kolejną linię leczenia;
- leczenie objawowe.

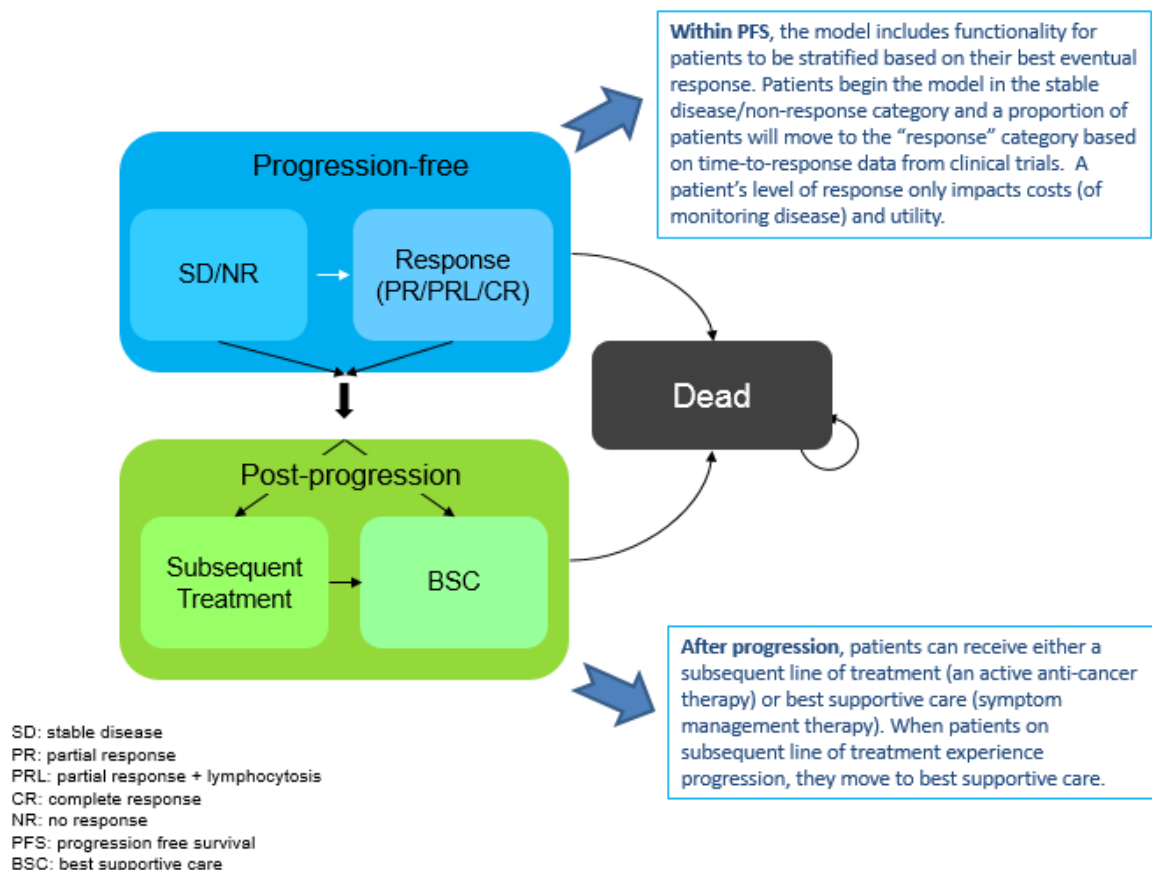
Przyjęto długość cyklu wynoszącą 4 tygodnie, uwzględniając przy tym korektę połowy cyklu, polegającą na uśrednieniu liczby pacjentów znajdujących się na początku i na końcu każdego z cykli.

Pacjenci wchodzą do modelu w stanie choroby stabilnej (inaczej brak odpowiedzi na leczenie, SD/NR). Moment wystąpienia odpowiedzi na leczenie był modelowany zgodnie z krzywą czasu do wystąpienia odpowiedzi. Określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wpływa na zróżnicowanie kosztów i użyteczności.

Ze stanu przed progresją pacjenci mogą przejść do stanu po progresji i rozpocząć kolejną linię leczenia lub leczenie objawowe. Odsetek rozpoczynających kolejną linię leczenia () został określony zgodnie z wynikami badania RESONATE i przyjęty jako jednakowy dla wszystkich ocenianych interwencji. Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia nie wpływają na przeżycie całkowite, ale kolejna linia leczenia może prowadzić do wystąpienia okresu bez progresji, a tym samym do zwiększenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów. Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie badania Furman 2014,

niewzględnionego w analizie klinicznej, dla ramienia rytuksymabu (badanie to porównywało idelalisib z rytuksymabem u pacjentów chorych na CLL). Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia skutkuje przejściem do stanu „leczenie objawowe”. Leczenie objawowe to regularne kontrolowanie stanu pacjenta, przetoczenia krwinek czerwonych i płytek, podanie immunoglobulin, czynników G-CSF zgodnie z częstością opartą o opinie ekspertów klinicznych. W każdym stanie zdrowia może wystąpić zgon pacjenta.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego [źródło: AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Porównanie ibrutynibu z ofatumumabem, który nie jest właściwym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, oparto na wynikach badania RESONATE (z medianą okresu obserwacji wynoszącą 9,4 miesiąca). To porównanie jest przedstawiane ponieważ stanowi główne źródło danych o efektywności klinicznej, na którym oparto analizę ekonomiczną.

Ze względu na brak bezpośredniego porównania pomiędzy ibrutynibem a schematem leczenia rytuksymab + bendamustyna (BR) i biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność badań dla ocenianych interwencji pod względem charakterystyki populacji (patrz analiza kliniczna), porównanie pomiędzy nimi wykonano metodą *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), w oparciu o badania RESONATE oraz Fischer 2011.

Odpowiedź na leczenie

Dane wykorzystane w modelu odnośnie odpowiedzi na leczenie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Interwencja	Odpowiedź całkowita (%)	Odpowiedź częściowa (%)	Odpowiedź (%)	Brak odpowiedzi (%)	Źródło
Ibrutynib	6%	84%	90%	10%	RESONATE

					(abstrakt konferencyjny)
Ofatumumab	1%	25%	25%	75%	RESONATE (abstrakt konferencyjny)
BR*					

*Odsetek z odpowiedzią na leczenie dla ibrutynibu i ofatumumabu zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego raportującego wyniki badania RESONATE dla 16-miesięcznego okresu obserwacji, dla BR natomiast odsetek był kalkulowany na podstawie wprowadzonej do modelu wartości OR osiągniętej metodą MAIC (OR dla ORR dla ibrutynibu vs BR wyniósł [redacted]).

Należy zwrócić uwagę, że w analizie klinicznej odnośnie odpowiedzi na leczenie dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem przedstawiono wyniki z publikacji Byrd 2014, a w analizie ekonomicznej posłużono się już bardziej korzystnymi wynikami z **abstraktu konferencyjnego** (Brown 2014), bez jasnego wskazania tego faktu w analizach. Odsetki odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza zgodnie z publikacją Byrd 2014 przedstawiały się następująco:

- dla ibrutynibu – CR/CRi – **2,1%**, PR – 67,7%, PR+L – 15,4% - łącznie **85,1%**;
- dla ofatumumabu – CR/CRi – **0,5%**, PR – 20,9%, PR+L – 2% - łącznie **23,5%**.

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Brown 2014 całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (ORR) wynosił zaś **90%** vs **25%** dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem, z odsetkiem odpowiedzi CR/CRi dla ibrutynibu równym **6%** (dla ofatumumabu **1%**). Wybrano więc dane bardziej korzystne dla ibrutynibu, z mniej wiarygodnego źródła, co ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, ponieważ określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie różnicuje koszty i użyteczności. Dodatkowo, można zauważyć, że w przypadku porównywanych interwencji odpowiedź całkowita na leczenie uzyskiwana była u znikomego odsetka pacjentów - główną składową odpowiedzi na leczenie stanowi odpowiedź częściowa.

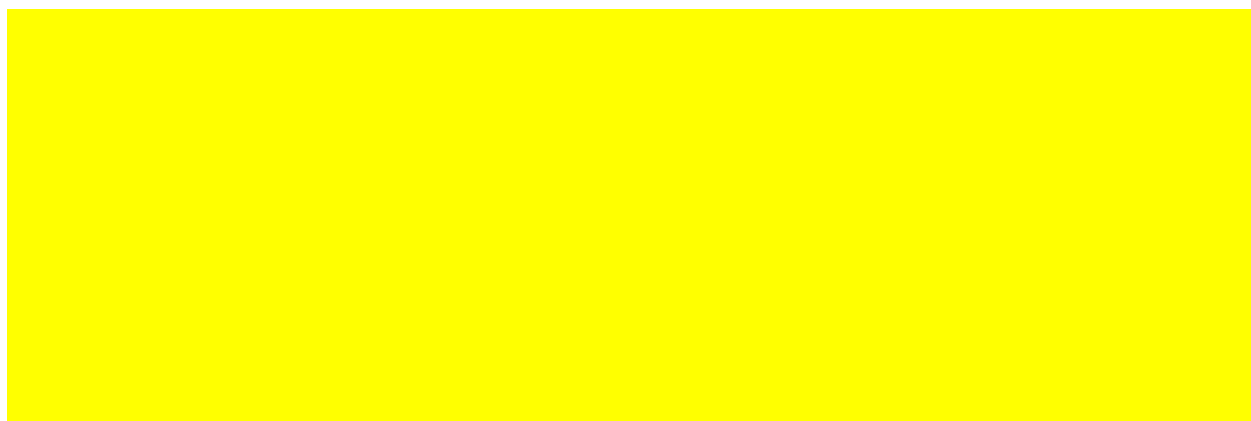
Wybrano też znacznie korzystniejsze dla wnioskodawcy wyniki pochodzące z oceny badacza a nie niezależnej komisji, w której ocenie odsetki odpowiedzi na leczenie były bardzo znacząco niższe. W przypadku ibrutynibu za odpowiedź na leczenie uznano też częściową odpowiedź z limfocytozą, powołując się na mechanizm działania leku – w przypadku ibrutynibu uznano, że limfocytoza nie wskazuje na progresję choroby, ale na redystrybucję limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia obwodowego.

Odnosnie porównania z BR do ustalenia odsetka odpowiedzi na leczenie posłużono się metodą MAIC – po tej „korekcie” odsetek odpowiedzi na ten schemat leczenia spadł z **59%** uzyskanych w badaniu Fischer 2011 (dla populacji o lepszym rokowaniu niż w badaniu RESONATE) do [redacted].

Czas do odpowiedzi

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wykorzystano by oszacować koszty i użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z odpowiedzią w okresie przed zarejestrowaniem odpowiedzi. Ze względu na dostępność informacji o czasie wystąpienia odpowiedzi tylko z badania RESONATE założono, że czas do wystąpienia odpowiedzi dla komparatorów będzie taki jak dla ofatumumabu, co jest bardzo dużym uproszczeniem.

Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi w badaniu RESONATE.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia odpowiedzi w badaniu [źródło: model wnioskodawcy]

Przeżycie bez progresji choroby

Model szacuje liczbę pacjentów będących w stanie PFS z odpowiedzią na leczenie (PR/CR) oraz liczbę pacjentów w stanie PFS bez odpowiedzi na leczenie (NR/SD – choroba stabilna) w każdym cyku modelu zgodnie z poniższą formułą:

NR/SD = PFS (bez odpowiedzi na leczenie) x % bez odpowiedzi + % jeszcze bez stwierdzonej odpowiedzi x % z odpowiedzią na leczenie.

PR/CR = PFS (ogółem) - NR/SD

% jeszcze bez stwierdzonej odpowiedzi został oszacowany na podstawie krzywej czasu do wystąpienia odpowiedzi.

PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie dla ofatumumabu i ibrutynibu określono na podstawie badania RESONATE. Dla pozostałych komparatorów upraszczająco przyjęto wartości jak dla ofatumumabu.

Dane z 16-miesięcznego okresu obserwacji ekstrapolowano z zastosowaniem rozkładu Weibulla. Dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem posłużono się krzywymi z badania RESONATE, dla porównania z BR wykorzystano HR wyznaczony za pomocą metody MAIC. W tabeli poniżej zamieszczono wartości parametrów dla ekstrapolowanej krzywej zgodnie z rozkładem Weibulla, a na rysunku poniżej same krzywe.

Tabela 33. Parametry rozkładu Weibulla dla przeżycia wolnego od progresji oraz wartości HR dla komparatorów

Interwencje	PFS dla całej populacji			PFS dla nieodpowiadających na leczenie	
	Stała regresji	Współczynnik regresji	HR vs ibrutynib*	Stała regresji	Współczynnik regresji
Ibrutynib			-		
Ofatumumab			-		
BR	HR na podstawie MAIC			Jak dla ofatumumabu	

*HR dla ibrutynibu vs BR wynosi



Rysunek 3. Krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby [źródło: model wnioskodawcy]

Należy podkreślić bardzo dużą liczbę **utraconych z obserwacji** pacjentów w badaniu RESONATE na podstawie którego ekstrapolowano powyższe krzywe. Szacunek HR dla porównania ibrutynibu z BR opiera się zaś na **niepewnych** wynikach porównania wykonanego metodą **MAIC**.

Ryzyko zgonu podczas PFS oszacowano na 0,57% na cykl na podstawie badania RESONATE dla połączonych grup ibrutynibu i ofatumumabu. Taką samą wartość przyjęto upraszczająco dla wszystkich ocenianych interwencji.

Przeżycie po progresji

Przeżycie po progresji jest wyznaczane jako różnica między OS a PFS.

W scenariuszu podstawowym OS na ibrutynibie z badania RESONATE ekstrapolowano zgodnie z rozkładem Weibulla (dane z dość krótkiego, 16-miesięcznego okresu obserwacji były ekstrapolowane na 20-letni horyzont czasowy, przy czym wiarygodność tego niepewnego oszacowania dodatkowo bardzo mocno ogranicza duża liczba danych uciętych). Przeżycie całkowite dla ofatumumabu zostało określone na podstawie ilorazu ryzyk (HR) z badania RESONATE po zastosowaniu korekty o efekt cross-over.

Dla porównania ibrutynibu z BR wykorzystano wartość HR wyznaczoną metodą MAIC.

Parametry krzywej OS oraz wartości HR dla komparatorów zebrano w poniższej tabeli. Wymodelowane krzywe przedstawia rysunek poniżej.

Tabela 34. Parametry krzywej OS przebiegającej zgodnie z rozkładem Weibulla oraz wartości HR dla komparatorów

Interwencja	Krzywa ogólna ze współmienną jako stosowaną terapią			Indywidualne dopasowanie krzywych*		
	Stała	Współczynnik	Współmienna dla	Stała	Współczynnik	HR vs ibrutynib

	regresji	regresji	stosowanej terapii (ofatumumabu)	regresji	regresji	
Ibrutynib						-
Ofatumumab	HR skorygowany o efekt cross-over					
BR	Na podstawie MAIC					

*W analizie podstawowej wybrano rozkład Weibulla z indywidualnie dopasowanymi krzywymi.

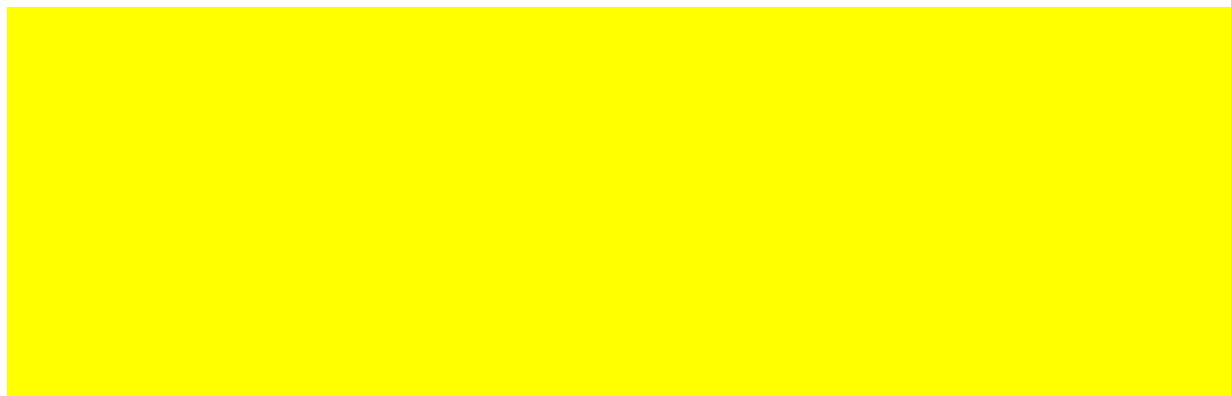


Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego [źródło: model wnioskodawcy]

Korekta HR o efekt cross-over dla porównania z ofatumumabem pogarsza wyniki dla tego leku – HR oszacowany zgodnie z intention to treat wynosił 0,43 (95% CI 0,24-0,79), podczas gdy po korekcie wynosi

Czas na leczeniu

Dla ibrutynibu nie określano maksymalnego czasu leczenia, ponieważ powinien być stosowany do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Czas leczenia określono na podstawie danych o zaprzestaniu leczenia z badania RESONATE, co powinno dobrze odzwierciedlać koszty stosowania leku i uwzględnić m. in. zaprzestanie leczenia z powodu toksyczności, co zakłada również wnioskowany program lekowy. W okresie poza horyzontem badania czas na leczeniu jest tożsamy z PFS.



Rysunek 5. Krzywa zaprzestania leczenia dla ibrutynibu [źródło: model wnioskodawcy]

Maksymalny czas leczenia dla komparatorów ustalono na 24 tygodnie (na podstawie badania RESONATE, Fischer 2011, ChPL rytuksymabu oraz opinii ekspertów).

Kolejna linia leczenia

Prawdopodobieństwo otrzymania kolejnej linii leczenia określono na podstawie danych z 9 miesięcy badania RESONATE. Tak oszacowany odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia wynosi [redacted] i taką samą wartość przyjęto dla wszystkich ocenianych interwencji. Przyjęto, że kolejną linię leczenia stanowi BR w 50% i R-HDMP w 50%. Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie nieuwzględnionego w analizie klinicznej badania Furman 2014 dla porównania idelalisibu z rytuksymabem. Wybrano badanie Furman 2014 (ramię rytuksymabu), powołując się na zbieżną charakterystykę populacji z badaniem RESONATE (w szczególności pod względem liczby wcześniejszych terapii). Mediana liczby wcześniejszych terapii w tym badaniu wynosiła 3. Krzywą PFS dla kolejnej linii leczenia przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji na kolejnej linii leczenia

Kolejna linia terapii nie ma wpływu na przeżycie całkowite, jednak ma wpływ na koszty (koszty terapii) i użyteczność (okres bez progresji na kolejnej linii leczenia wiąże się z większą użytecznością stanu zdrowia pacjenta). Pacjenci pozostają na leczeniu kolejną linią do momentu progresji, zgonu lub do osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Pacjenci niekorzystający z kolejnej linii leczenia otrzymują leczenie objawowe.

Leczenie objawowe

Na leczenie objawowe składa się regularne kontrolowanie stanu pacjenta, przetoczenia krwinek czerwonych i płytek, podanie immunoglobulin, czynników G-CSF zgodnie z częstością określoną przez ekspertów klinicznych. Dane od ekspertów zebrano podczas ankiety lub w czasie trwania spotkania ekspertów.

Leczenie objawowe jest rozpoczynane u pacjentów, u których nie zastosowano kolejnej linii leczenia lub po progresji na kolejnej linii leczenia.

Zgon

Zgon był szacowany według wzoru: $zgon = 1 - OS$. W celu zapewnienia, że przeżycie dla modelowanej krzywej OS nie przekracza przeżycia w populacji generalnej w modelu zaimplementowano ryzyko zgonu występujące w populacji generalnej. W przypadku, gdy ryzyko na podstawie OS było mniejsze niż ryzyko w populacji generalnej, model korzystał z ryzyka w populacji generalnej. Dane wprowadzone do modelu pochodziły z tablicy trwania życia z 2014 r. opublikowanej na stronie Głównego Urzędu Statystycznego.

Zdarzenia niepożądane

Uwzględniono najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 ibrutynibu ($\geq 4\%$) oraz zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów dla przynajmniej jednego komparatora. Jeśli zdarzenie niepożądane występujące w modelu nie było raportowane w badaniu dla danego komparatora założono, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia wynosi 0%. Występujące zdarzenia niepożądane mają wpływ na koszty oraz użyteczność stanu zdrowia.

Uwzględnione zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Odsetki pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia

Interwencja	Anemia	Biegunka	Gorączka neutropeniczna	Leukopenia	Neutropenia	Trombocytopenia	Infekcja*	Źródło
Ibrutynib	4,6%	4,1%	4,1%	2,6%	16,4%	5,6%	20,0%	RESONATE
Ofatumumab	7,9%	1,6%	2,6%	0,0%	13,6%	4,2%	6,8%	
BR	7,4%	NR	0,0%	6,5%	10,2%	11,9%	3,4%	Fischer 2011

*Wartości dla ibrutynibu i ofatumumabu nie pochodzą z badania RESONATE – przyjęto je za wprowadzonymi przez autorów modelu.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków;
- koszty podania;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty premedykacji;
- koszty leczenia objawowego;

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy cena kapsułki ibrutynibu wynosi [redacted] zł ([redacted] zł za 1 mg), a w wariantcie z RSS [redacted] zł ([redacted] za 1 mg) (koszt miesięcznego stosowania to [redacted] zł). Proponowany RSS zakłada, iż [redacted]

Komentarz analityka AOTMiT:

[redacted] Można więc przypuszczać, że zaimplementowany do modelu RSS nie odpowiada zapisom propozycji RSS z załącznika do wniosku refundacyjnego ([redacted]). Treść RSS powinna zostać doprecyzowana, aby usunąć wątpliwości interpretacyjne.

W modelu uwzględniono dla ibrutynibu zgodność stosowanej dawki leku z dawką zalecaną przez lekarza na [redacted] % na podstawie badania RESONATE (co wpływa na oszacowanie kosztu – koszt ibrutynibu byłby wyższy przy uwzględnieniu 100% zużycia). Dla ibrutynibu nie naliczono kosztu podania, ponieważ lek jest podawany drogą doustną. Uznano, że będzie przepisywany pacjentowi podczas porad monitorujących leczenie.

Koszt ofatumumabu (9,28 zł za mg) przyjęto na podstawie danych brytyjskich (ceny zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny we wniosku do NICE, z uwzględnieniem średniego kursu funta szterlinga z sierpnia 2015 r.). Tak oszacowany koszt można uznać za **wysoce niepewny i nieadekwatny do warunków polskich**.

Koszt rytuksymabu (12,84 zł za 1 mg) i bendamustyny (7,14 za 1 mg) oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów na podstawie danych NFZ o refundacji od czerwca 2014 do maja 2015 r.

Dawkowanie komparatorów ustalono na podstawie ChPL, opinii ekspertów oraz dawkowania w odnalezionych badaniach klinicznych.

Założono, że podanie ofatumumabu odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej, a bendamustyny i rytuksymabu w ramach hospitalizacji hematologicznej.

Koszt diagnostyki oszacowano w oparciu o koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla nowotworów układu krwiotwórczego (koszt miesięczny oszacowano na 234 zł). Dla ustalenia kosztów monitorowania przyjęto, że w ciągu roku pacjent odbywa 12 porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu.

Koszty premedykacji uwzględniono dla ofatumumabu.

Zużycie zasobów w modelu zostało zróżnicowane w zależności od:

- występowania i poziomu odpowiedzi na leczenie w okresie przed progresją:
 - w okresie całkowitej odpowiedzi na leczenie;
 - w okresie częściowej odpowiedzi na leczenie;
 - w okresie stabilnej choroby;
- stosowanego leczenia po progresji:
 - w okresie przeżycia wolnego od progresji na kolejnej linii leczenia;
 - w okresie leczenia objawowego.

Dlatego ważne jest ustalenie odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie (patrz sekcja *Odpowiedź na leczenie* powyżej). Zużycie zasobów oszacowano na podstawie opinii ekspertów, co obarcza to założenie dużą niepewnością (ankietę skierowano tylko do 3, wybranych przez wnioskodawcę ekspertów).

W modelu uwzględniono też koszty zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, oszacowane na podstawie danych NFZ, MZ i opinii ekspertów.

Za koszt opieki w fazie terminalnej przyjęto koszt opieki paliatywnej. Naliczany jest on w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Został oszacowany na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. Św. Wawrzyńca z 2012 r.

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby określenia użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie przeprowadzono przegląd wybranych baz danych (Medline oraz Cochrane Library). Z badania RESONATE były dostępne wartości użyteczności dla stanu PFS na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D (wyników dotyczących jakości życia nie przedstawiono w analizie klinicznej). Nie wyznaczano użyteczności dla stanu po progresji ze względu na małą liczbę dostępnych obserwacji.

Użyteczność na wejściu do modelu została określona na podstawie wyników badania RESONATE na [REDACTED]. Brak progresji skutkowało zwiększeniem wartości użyteczności do [REDACTED]. Zgodnie z danymi z zidentyfikowanej w przeglądzie publikacji Beusterien 2010 (brytyjska publikacja raportująca użyteczności dla populacji z CLL), pacjenci, którzy doświadczyli progresji mają zmniejszoną użyteczność o -12,8%, natomiast chorzy będący w okresie po progresji mogą doświadczyć zwiększenia użyteczności o +4,4% podczas PFS na kolejnej linii leczenia.

Zmniejszenie użyteczności wynikające ze zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie publikacji Beusterien 2010 oraz Tolley 2013. Wartości zmniejszenia oszacowano jako zmniejszenie względem wartości bazowej. Przyjęto, że zmniejszenie użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi trwa 14 dni. Założono, że zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia występują jednokrotnie, a ich koszt i zmniejszenie użyteczności naliczane są w pierwszym cyklu modelu.

Wartości użyteczności zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 36. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Parametr	PFS	Po progresji (na kolejnej linii leczenia)	Po progresji na BSC	Źródło
Bazowa wartość użyteczności (SE)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	RESONATE
Użyteczność w okresie PFS (SE)	[REDACTED]	-	-	RESONATE
Zmniejszenie użyteczności ze względu na progresję	-	-0,098 (0,010)	-0,098 (0,010)	Dekrement/inkrement oszacowany na podstawie % zmiany użyteczności w publikacji Beusterien 2010
Zwiększenie użyteczności wynikające z PFS na kolejnej linii leczenia	-	-	0,029 (0,003)	

Tabela 37. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Zdarzenie niepożądane	Średnia	SE	Źródło
Anemia	-0,088	0,009	Beusterien 201036
Biegunka	-0,195	0,020	Brak danych w publikacji, przyjęto jak największa wartość z tabeli (infekcja)
Gorączka neutropeniczna	-0,185	0,019	Brak danych, założono tę samą wartość jak dla trombocytopenii
Leukopenia	-0,185	0,019	Brak danych, założono tę samą wartość jak dla trombocytopenii
Neutropenia	-0,185	0,019	Tolley 2013
Trombocytopenia	-0,123	0,012	Tolley 2013
Infekcja	-0,195	0,020	Tolley 2013

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy odpowiednio w wariancie bez RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS.

Tabela 38. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib	Ofatumumab	BR
QALY	4,442	1,913	1,054
Koszt leków [zł]	900 868,98	191 584,84	58 550,56
Koszt podania [zł]	0,00	4 065,92	3 351,08
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie PFS [zł]	20 067,90	10 937,59	9 456,50
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]	1 525,16	852,43	706,15
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]	38 483,40	54 941,48	56 339,15
Koszt BSC [zł]	137 258,59	95 767,56	44 228,23
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]	3 511,99	4 980,84	5 126,28
Koszt opieki terminalnej [zł]	2 218,68	2 783,15	2 969,34
Koszt całkowity [zł]	1 103 934,70	365 913,83	180 727,29

Tabela 39. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Ibrutynib	Ofatumumab	BR
QALY	4,442	1,913	1,054
Koszt leków [zł]		191 584,84	58 550,56
Koszt podania [zł]		4 065,92	3 351,08
Koszt diagnostyki i monitorowania w stanie PFS [zł]		10 937,59	9 456,50
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]		852,43	706,15
Koszt kolejnej linii leczenia [zł]		54 941,48	56 339,15
Koszt BSC [zł]		95 767,56	44 228,23
Koszt diagnostyki i monitorowania po kolejnej linii leczenia [zł]		4 980,84	5 126,28
Koszt opieki terminalnej [zł]		2 783,15	2 969,34
Koszt całkowity [zł]		365 913,83	180 727,29

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	Porównanie ibrutynibu z			
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Ofatumumabem	BR	Ofatumumabem	BR
Efekt inkrementalny [QALY]	2,528	3,388	2,528	3,388
Koszt inkrementalny [zł]	738 020,88	923 207,41		
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	291 900,72	272 469,46		

Wnioskodawca oszacował, że ibrutynib przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 2,3 QALY dla porównania z ofatumumabem oraz 3,4 QALY dla porównania ze schematem BR. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł vs ofatumumab oraz 923 tys. zł vs BR w wariancie bez RSS. W wariancie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [] zł oraz [] zł.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ibrutynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł odpowiednio 291 900,72 zł oraz 272 469,46 zł dla

porównania ibrutynibu z ofatumumabem oraz BR w wariancie bez RSS. W wariancie z uwzględnieniem RSS wartości te wynoszą [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Powyższe wyniki dotyczą perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone (nieznaczne różnice dotyczą tylko kosztów w przypadku których dochodzi do współpłacenia – kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i kosztów opieki terminalnej). Z tej perspektywy wartość współczynnika ICUR wynosi 291 901,78 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 272 471,46 zł w porównaniu z BR w wariancie bez RSS. W wariancie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- 12 969,65 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 10 898,26 zł w porównaniu z BR w wariancie bez RSS,
- [redacted] zł w porównaniu z ofatumumabem oraz [redacted] zł w porównaniu z BR w wariancie z RSS;

- z perspektywy wspólnej:

- 12 969,58 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 10 898,08 zł w porównaniu z BR w wariancie bez RSS,
- [redacted] zł w porównaniu z ofatumumabem oraz [redacted] zł w porównaniu z BR w wariancie z RSS.

Oszacowana wartość progowa jest dość znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (schemat BR) wynosi 15 060,86 zł z perspektywy NFZ. Wnioskodawca dokonał oszacowania tej ceny w ramach uzupełnień przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań. Nie wyjaśnił przy tym przyjętej metodologii wyznaczenia ceny maksymalnej. Analitycy AOTMiT wykonali w tej sytuacji obliczenia własne, które wykazały, że cena maksymalna zrównująca koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją z kosztem już refundowanego schematu BR wynosi 15089,03 zł przy uwzględnieniu kosztów leków, kosztów podania i monitorowania leczenia w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym (założony maksymalny czas stosowania schematu BR). Cenę wskazaną przez wnioskodawcę można więc uznać za prawidłową, biorąc jednak pod uwagę fakt, że ibrutynib w praktyce ma być stosowany do czasu progresji, bez ograniczenia czasowego.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Ograniczona analiza wrażliwości przeprowadzona przez wnioskodawcę wskazuje na stabilność uzyskanych wyników. Badane scenariusze dotyczyły:

- horyzontu czasowego;
- rodzaju krzywej parametrycznej dla modelowania PFS i OS;
- złożań dotyczących kolejnej linii leczenia (brak kolejnej linii leczenia, wszyscy pacjenci korzystają z kolejnej linii leczenia, tylko schemat BR lub R-HDMP jako kolejna linia leczenia);
- wpływu odpowiedzi na użyteczność;
- stopy dyskontowej.

Największy wzrost współczynnika ICUR (o 31% dla porównania z ofatumumabem i o 25% dla porównania z BR) następuje w przypadku modelowania PFS ibrutynibu zgodnie z rozkładem wykładniczym. Największy spadek (odpowiednio o 23% i 21%) jest związany ze zmianą stopy dyskontowej na 0% dla efektów i 5% dla kosztów.

Wnioskodawca nie wykonał analizy probabilistycznej, a zakres wykonanej analizy wrażliwości jest niewystarczający dla oceny licznych niepewnych założeń modelu.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Ofatumumab nie jest właściwym komparatorem dla ibrutynibu, ponieważ nie jest stosowany w polskiej praktyce klinicznej. Schemat R-HDMP jest potencjalnym komparatorem, jednak przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że jego skuteczność może być uznana za zbieżną ze skutecznością „wyboru lekarza” jest nieuzasadnione.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Znaczna jest niepewność związana z ekstrapolacją przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu RESONATE, a zwłaszcza drastyczną utratę pacjentów z obserwacji w tym badaniu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK / ?	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK / ?	Wnioskodawca nie wykonał analizy probabilistycznej, a zakres wykonanej analizy wrażliwości jest niewystarczający dla oceny licznych niepewnych założeń modelu.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę.

Tym niemniej zastrzeżenia budzi samo założenie o doborze komparatorów do analizy. Jak wskazywano powyżej, ofatumumab nie jest właściwym komparatorem dla ibrutynibu, a dla innych terapii, stanowiących potencjalne komparatory, brak jest danych pozwalających wiarygodnie oszacować użyteczność kosztową ocenianej terapii (patrz zastrzeżenia poniżej odnośnie danych wejściowych do modelu). Nie do przyjęcia jest założenie wnioskodawcy, że skuteczność R-HDMP jest taka sama jak skuteczność „wyboru lekarza” na podstawie badania NCT01313689, porównującego „wybór lekarza” z ofatumumabem. Wyniki porównania ibrutynibu ze schematem R-HDMP nie są z tego powodu przedstawiane.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowe zastrzeżenia budzą dane przyjęte do oceny skuteczności klinicznej ibrutynibu względem rytuksymabu w skojarzeniu z bendamustyną (porównanie podstawowe dla oceny rozważanej interwencji), które obciążone są **skrajną niepewnością**.

Porównanie ibrutynibu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) opiera się na porównaniu metodą MAIC, która obarczona jest **licznymi ograniczeniami**. Pomimo, iż należy zgodzić się z wnioskodawcą, że porównanie naiwne ibrutynibu z BR, wykorzystujące dane bezpośrednio z heterogennych badań, byłoby mało wiarygodne, ponieważ obserwowane różnice pomiędzy interwencjami dla PFS i OS mogłyby być wynikiem heterogeniczności badań a nie rzeczywistej różnicy w skuteczności leków, nie zmienia to faktu, że oszacowania uzyskane metodą MAIC obciążone są w rozpatrywanym przypadku bardzo dużą niepewnością.

Do analizy MAIC kwalifikują się badania raportujące wyniki dla PFS i OS w formie krzywej Kaplana-Meiera oraz o podobnych kryteriach włączenia i wyłączenia. Uznano, że warunki te spełnia badanie Fischer 2011 dla BR (pomimo, iż kryteria włączenia i wyłączenia do tego badania były nieco inne niż do badania RESONATE). Uczestniczyli w nim pacjenci o lepszym rokowaniu niż w badaniu RESONATE (mniejsza ilość pacjentów z delecją 17p (18% vs 32%), niższa mediana liczby wcześniejszych terapii (2 vs 3), mniejszy odsetek pacjentów z liczbą wcześniejszych terapii ≥ 3 (23% vs 53%)). W badaniu Fischer 2011 posługiwano się „przeżyciem wolnym od zdarzeń”, definiowanym jako czas od pierwszego leczenia BR do dnia progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia w związku z nowotworem układu krwiotwórczego lub śmierci z jakiegokolwiek powodu, co uznano za zbieżne z definicją PFS w badaniu RESONATE.


Porównanie metodą MAIC zostało wykonane zgodnie z zasadami opisanymi w publikacji Signorovitch 2012 (choć nie wydaje się by populacja w badaniu Fischer 2011 była węższa (zawierała się) ze względu na kryteria włączenia i wyłączenia od populacji badania dla ibrutynibu). Pierwszym krokiem metody MAIC jest dopasowanie kryteriów włączenia i wyłączenia badań tak aby pacjenci wykluczeni z jednego badania byli również wykluczeni z drugiego. Następnie dokonuje się ważenia puli pacjentów i ich wyniku zdrowotnego, tak by końcowa charakterystyka populacji odpowiadała tej z badania komparatora (czyli z badania o lepszym rokowaniu). Po wykonaniu ważenia uzyskane wyniki można porównywać pomiędzy upodobnionymi populacjami.

Wpływ ważenia na informację statystyczną dostępną z indywidualnych danych pacjentów jest sprawdzany poprzez oszacowanie **efektywnej liczebności próby badanej**. Wartość ta jest liczona na podstawie kwadratu sumy wag podzielonej przez sumę kwadratów wag. Maksymalna efektywna liczebność próby badanej pojawia się w przypadku, gdy wszyscy pacjenci mają podobne wagi.

W pierwszej kolejności analiza MAIC została wykonana przy wykorzystaniu **wszystkich** raportowanych parametrów populacji. Potem eliminowano po jednym parametrze, aż pozostał tylko jeden.

Poniżej zestawiono parametry w kolejności od najważniejszego do najmniej ważnego dla rokowania zgodnie z opiniami klinicystów.

1. Występowanie delecji 17p
2. Liczba wcześniejszych terapii
3. Występowanie oporności na analogi puryn
4. Wiek
5. Stopień zaawansowania Binet/RAI
6. Występowanie niezmutowanych genów IgVH
7. Choroba z obecnością dużej masy guza („bulky disease”)
8. Stężenie beta-2-mikroglobuliny (>3,5 mg/l)
9. Występowanie mutacji 11q
10. ECOG 0 vs 1
11. Klirens kreatyniny
12. Płytki krwi
13. Rasa
14. Płeć męska
15. Występowanie delecji 13q
16. Poziom hemoglobiny
17. Liczba limfocytów
18. Trisomia 12
19. Liczba leukocytów

Z analizy wnioskodawcy wynika, że wybrane zostały wyniki przy dopasowaniu  parametrów (były to parametry 1-6, 8-9, 11-12, 14, 16 i 17 z powyższej listy), co nie zostało uzasadnione (w zależności od uwzględnionej liczby parametrów wyniki **bardzo znacznie się różnią – patrz tabela nr 42 poniżej**). Należy zwrócić uwagę, że

efektywna liczebność próby badanej dla przyjętego wyniku wynosi [redacted]. Mała wielkość próby sugeruje, że części pacjentów przyznano ekstremalne wagi, a moc statystyczna aby wykryć różnice pomiędzy interwencjami jest znikoma. Biorąc pod uwagę znaczne różnice efektywności w zależności od wariantu wyniku analizy MAIC i bardzo małą efektywną liczebność próby badanej w przypadku przyjętego wyniku, wyniki porównania ibrutynibu z bendamustyną i rytuksymabem, który to schemat uznano za prawidłowy komparator w przeciwieństwie do ofatumumabu, trudno uznać za wiarygodne. **Oszacowana różnica w skuteczności porównywanych interwencji jest skrajnie niepewna.** Wnioskodawca nie przetestował przyjętych wyników analizy MAIC w analizie wrażliwości.

Tabela 42. Wyniki analizy MAIC dla porównania ibrutynibu z BR

Scenariusz	Liczba uwzględnionych parametrów	Efektywna liczebność próby badanej	OR (95% CI)		HR (95% CI)	
			ORR	CR	PFS	OS
Bez korekty*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz podstawowy#	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Alternatywna analiza\$	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Na podstawie danych NICE^	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Dopasowanie populacji poprzez odjęcie IPD pacjentów, którzy byli wykluczani w badaniach komparatora.

Zgodnie z wyborem wnioskodawcy.

\$ Scenariusz wskazany przez wnioskodawcę jako alternatywny.

^ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers>

Dodatkowe bardzo poważne wątpliwości co do wielkości oszacowanej korzyści ze stosowania ibrutynibu w porównaniu z komparatorami wynikają z kolejnych ograniczeń modelu wnioskodawcy. Model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania RESONATE o stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Ekstrapolacji dokonano wykorzystując dane z badania RESONATE dla okresu 16-miesięcznego. Należy jednak podkreślić, że negatywnie na wiarygodność ekstrapolacji wpływa fakt, że krzywe OS i PFS wyznaczono przy bardzo dużej ilości danych uciętych, ponieważ zdecydowana większość pacjentów została **utraczona z obserwacji**. Nie jest też klinicznie wiarygodne aby krzywa OS dla ibrutynibu była tak korzystna jeżeli przyjmie się rozkład Weibulla dla krzywej PFS – wydaje się, że zbyt mały odsetek pacjentów pozostaje w stanie bez progresji choroby aby możliwe było osiągnięcie przeżycia równie wysokiego jak wynika z wymodelowanej krzywej (krzywa PFS determinuje z kolei w znacznej mierze koszty ramienia ibrutynibu). Zaniżone natomiast wydaje się przeżycie wymodelowane dla komparatorów. Oszacowanie skuteczności ofatumumabu przyjęto po korekcie o efekt cross-over, co obniżyło wartość oszacowanego HR dla ibrutynibu vs. ofatumumab z 0,43 (95% CI 0,24-0,79) do [redacted]. Wpływ tego założenia na wartość współczynnika ICUR oszacowano w obliczeniach własnych Agencji. Natomiast dla podstawowego komparatora dla ibrutynibu, czyli schematu BR wartość HR dla PFS i OS oszacowano na podstawie metody MAIC – zastrzeżenia względem niej i wyniku wybranego przez wnioskodawcę przedstawiono powyżej.

Ponadto, wiele założeń modelu budzi dalsze wątpliwości. Należy zwrócić uwagę, że w analizie klinicznej odnośnie odpowiedzi na leczenie dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem przedstawiono wyniki z publikacji Byrd 2014, a w analizie ekonomicznej posłużono się już bardziej korzystnymi wynikami z **abstraktu konferencyjnego** (Brown 2014), bez jasnego wskazania tego faktu w analizach. Odsetki odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza zgodnie z publikacją Byrd 2014 przedstawiały się następująco:

- dla ibrutynibu – CR/CRi – **2,1%**, PR – 67,7%, PR+L – 15,4% - łącznie **85,1%**;
- dla ofatumumabu – CR/CRi – **0,5%**, PR – 20,9%, PR+L – 2% - łącznie **23,5%**.

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Brown 2014 całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (ORR) wynosił zaś **90%** vs **25%** dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem, z odsetkiem odpowiedzi CR/CRi dla ibrutynibu równym **6%** (dla ofatumumabu **1%**). Wybrano więc dane bardziej korzystne dla ibrutynibu, z mniej wiarygodnego źródła, co ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, ponieważ określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie różnicuje koszty i użyteczności. Dodatkowo, można zauważyć, że w przypadku porównywanych interwencji odpowiedź całkowita na leczenie uzyskiwana była u znikomego odsetka pacjentów - główną składową odpowiedzi na leczenie stanowi odpowiedź częściowa.

Wybrano też znacznie korzystniejsze dla wnioskodawcy wyniki pochodzące z oceny badacza a nie niezależnej komisji, w której ocenie odsetki odpowiedzi na leczenie były bardzo znacząco niższe. W przypadku ibrutynibu za odpowiedź na leczenie uznano też częściową odpowiedź z limfocytą, powołując się na mechanizm

działania leku – w przypadku ibrutynibu uznano, że limfocytoza nie wskazuje na progresję choroby, ale na redystrybucję limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia obwodowego.

Odnosnie porównania z BR do ustalenia odsetka odpowiedzi na leczenie posłużono się metodą MAIC – po tej „korekcie” odsetek odpowiedzi na ten schemat leczenia spadł z **59%** uzyskanych w badaniu Fischer 2011 (dla populacji o lepszym rokowaniu niż w badaniu RESONATE) do **12%**.

Z braku danych dla BR upraszczająco przyjęto, że czas do wystąpienia odpowiedzi będzie taki jak dla ofatumumabu w badaniu RESONATE (co nie ma klinicznych podstaw). PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie dla ofatumumabu i ibrutynibu określono na podstawie badania RESONATE. Dla BR znów upraszczająco przyjęto wartości jak dla ofatumumabu. Również ryzyko zgonu podczas PFS oszacowano na podstawie badania RESONATE dla połączonych grup ibrutynibu i ofatumumabu i przyjęto upraszczająco dla wszystkich komparatorów. Na podstawie badania RESONATE określono także odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia dla wszystkich interwencji.

Odnosnie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia - w analizie klinicznej **nie przedstawiono** wyników odnośnie jakości życia z badania RESONATE. Wartości użyteczności: bazowej, dla PFS oraz zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji nie zależą w modelu od stosowanego leczenia. Wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania RESONATE to wartości średnie, uzyskane przez zastosowanie średniej ważonej, dla ramienia ibrutynibu i ofatumumabu. W badaniu RESONATE pomiar kwestionariuszem EQ-5D przeprowadzano co 4 tygodnie. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli na podstawie materiałów NICE.¹²

Tabela 43. Jakość życia z badania RESONATE

Czas pomiaru	Ibrutynib		Ofatumumab	
	EQ-5D	N	EQ-5D	N
Baseline	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 4	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 8	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 12	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 16	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 20	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 24	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 36	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 48	12.0	12.0	12.0	12.0
Tydzień 60	12.0	12.0	12.0	12.0

Wartość bazowa użyteczności jest średnią ważoną wartości dla ibrutynibu i ofatumumabu z momentu baseline badania. Natomiast należy zwrócić uwagę, że wartość **12.0** przyjęta w modelu dla stanu bez progresji to średnia ważona z pomiaru z tygodnia 4 dla ibrutynibu, ale z tygodnia 8 dla ofatumumabu. Wartości nieuśrednione były wyższe dla ofatumumabu niż dla ibrutynibu. Pozostałe wartości użyteczności nie pochodzą już z badania, ale z publikacji literaturowych, które mogą mieć ograniczoną „przekładalność” na warunki polskie.

Trzeba podkreślić, że wpływ założeń związanych z efektami terapii, a co za tym idzie danych wykorzystanych do modelowania na wyniki analizy jest fundamentalny, co zdecydowanie utrudnia wiarygodne wnioskowanie z niniejszej analizy. Warto zwrócić uwagę, że przy wysokich kosztach inkrementalnych nawet niewielkie różnice w wynikach zdrowotnych mają znaczny wpływ na wartość współczynnika ICUR. Zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie dodatkowej wielokierunkowej, probabilistycznej analizy wrażliwości, pozwalającej lepiej zbadać niepewność związaną z licznymi wątpliwymi założeniami modelu.

Podsumowując, jakość analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest niska. Oszacowana korzyść ze stosowania ibrutynibu jest **wysoce niepewna i mało wiarygodna**. Założenia przyjęte przez wnioskodawcę są w większości korzystne dla ibrutynibu a niekorzystne dla komparatorów. Szczególnie wątpliwa ze względu na brak dobrej jakości danych jest oszacowana znaczna korzyść zdrowotna ze stosowania ibrutynibu w porównaniu z BR. Dla porównania z ofatumumabem z kolei, gdzie dostępne były lepszej jakości dane kliniczne, wysoce wątpliwa jest cena przyjęta dla komparatora, która została zaczerpnięta z rynku brytyjskiego. Ofatumumab nie jest też właściwym komparatorem, ponieważ nie jest stosowany w praktyce klinicznej w Polsce.

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG492/documents/committee-papers>

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast wątpliwe założenia modelu wnioskodawcy opisano w rozdziale „Ocena danych wejściowych do modelu”.

Należy zauważyć, że dla oceny niepewności przedstawionych oszacowań bardzo wartościowe byłoby przeprowadzenie wielokierunkowej, probabilistycznej analizy wrażliwości.

Walidacja konwergencji była możliwa przez porównanie tylko z jedną odnaną przez wnioskodawcę już opublikowaną analizą ekonomiczną. Przedstawiała ona wyniki modelu również przygotowanego przez wnioskodawcę na potrzeby dossier refundacyjnego przedkładanego kanadyjskiej agencji HTA. W kanadyjskiej analizie wykorzystano dane z badania RESONATE tylko dla 9-miesięcznego okresu obserwacji. Krótszy był przyjęty w analizie kanadyjskiej horyzont czasowy. Stopa dyskontowa efektów zdrowotnych wynosiła 5%. Oszacowany zysk QALY w analizie kanadyjskiej wynosił 1,19 i był niższy od wskazanego w niniejszej analizie – 1,78 QALY.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W przypadku rezygnacji z korekty OS o efekt cross-over w przypadku porównania ibrutynibu z ofatumumabem wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ różnie:

- w wariancie bez RSS z 291 901 zł do 317 444 zł;
- w wariancie z RSS z ██████████ zł do ██████████ zł.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia.

Wykonana została analiza kosztów-użyteczności w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Ibrutynib porównywano z:

- ofatumumabem;
- bendamustyną z rytuksymabem (BR);
- rytuksymabem i metyloprednizolonem (R-HDMP).

Porównanie ibrutynibu z ofatumumabem, który nie jest właściwym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, oparto na wynikach badania RESONATE (z medianą okresu obserwacji wynoszącą 9,4 miesiąca). To porównanie zostało przedstawione ponieważ stanowi główne źródło danych o efektywności klinicznej, na którym oparto analizę ekonomiczną.

Ze względu na brak bezpośredniego porównania pomiędzy ibrutynibem a schematem leczenia rytuksymab + bendamustyna (BR), który stanowi najbardziej relewantny komparator, porównanie pomiędzy nimi wykonano metodą *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), w oparciu o badania RESONATE oraz Fischer 2011.

Adekwatne byłoby również porównanie ibrutynibu z rytuksymabem w skojarzeniu z metyloprednizolonem, jednak ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych dla R-HDMP dla tego porównania przyjęto

założenie, że skuteczność R-HDMP jest taka sama jak skuteczność „wyboru lekarza” na podstawie badania NCT01313689, porównującego „wybór lekarza” z ofatumumabem. Ponieważ nie znajduje żadnego uzasadnienia przyjęcie w analizie ekonomicznej porównania z komparatorem, którego koszty określono jak dla rytuksymabu i metyloprednizolonu, a skuteczność jak dla innej terapii wyniki tego porównania nie mogą być uznane za wiarygodne, a tym samym nie zostały przedstawione.

W ocenie analityków Agencji oszacowana korzyść ze stosowania ibrutynibu jest **wysoce niepewna i mało wiarygodna**. Założenia przyjęte przez wnioskodawcę są w większości korzystne dla ibrutynibu a niekorzystne dla komparatorów. Szczególnie wątpliwa ze względu na brak dobrej jakości danych jest oszacowana znaczna korzyść zdrowotna ze stosowania ibrutynibu w porównaniu z BR. Dla porównania z ofatumumabem z kolei, gdzie dostępne były lepszej jakości dane kliniczne, wysoce wątpliwa jest cena przyjęta dla komparatora, która została zaczerpnięta z rynku brytyjskiego.

Bardzo poważne wątpliwości co do wielkości oszacowanej korzyści ze stosowania ibrutynibu w porównaniu ze schematem BR wynikają ze sposobu wykorzystania przez wnioskodawcę metody MAIC i innych ograniczeń modelowania. Wyniki analizy MAIC bardzo się różnią w zależności od liczby parametrów uwzględnianych przy dopasowywaniu heterogennej populacji z porównywanych badań. Wnioskodawca wybrał bez uzasadnienia wyniki przy dopasowaniu [] parametrów, w którym to przypadku efektywna liczebność próby badanej wynosi []. Mała wielkość próby sugeruje, że części pacjentów przyznano ekstremalne wagi, a moc statystyczna aby wykryć różnice pomiędzy interwencjami jest znikoma. Wnioskodawca nie przetestował przyjętych wyników analizy MAIC w analizie wrażliwości.

Dodatkowo, model ekonomiczny oparty jest na wynikach badania RESONATE o stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Ekstrapolacji dokonano wykorzystując dane z badania RESONATE dla okresu 16-miesięcznego. Należy jednak podkreślić, że negatywnie na wiarygodność ekstrapolacji wpływa fakt, że krzywe OS i PFS wyznaczono przy **bardzo dużej ilości danych uciętych**, ponieważ zdecydowana większość pacjentów została **utracona z obserwacji**. Nie jest też klinicznie wiarygodne aby krzywa OS dla ibrutynibu była tak korzystna jeżeli przyjmie się rozkład Weibulla dla krzywej PFS – wydaje się, że zbyt mały odsetek pacjentów pozostaje w stanie bez progresji choroby aby możliwe było osiągnięcie przeżycia równie wysokiego jak wynika z wymodelowanej krzywej (krzywa PFS determinuje z kolei w znacznej mierze koszty ramienia ibrutynibu).

Zaniżone natomiast wydaje się przeżycie wymodelowane dla komparatorów. Oszacowanie skuteczności ofatumumabu przyjęto po korekcie o efekt cross-over, co obniżyło wartość oszacowanego HR dla ibrutynibu vs. ofatumumab. Dla podstawowego komparatora dla ibrutynibu, czyli schematu BR wartość HR dla PFS i OS oszacowano na podstawie obarczonej licznymi ograniczeniami metody MAIC.

Ponadto, wartości odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie określono w oparciu o abstrakt konferencyjny Brown 2014, podczas gdy w analizie klinicznej przedstawiano dane z publikacji Byrd 2014 dla krótszego okresu obserwacji. Wybrano więc dane bardziej korzystne dla ibrutynibu, z mniej wiarygodnego źródła, co ma wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, ponieważ określenie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie różnicuje koszty i użyteczności. Dodatkowo, można zauważyć, że w przypadku porównywanych interwencji odpowiedź całkowita na leczenie uzyskiwana była u znikomego odsetka pacjentów - główną składową odpowiedzi na leczenie stanowi odpowiedź częściowa.

Wybrano też znacznie korzystniejsze dla wnioskodawcy wyniki pochodzące z oceny badacza a nie niezależnej komisji, w której ocenie odsetki odpowiedzi na leczenie były bardzo znacząco niższe. W przypadku ibrutynibu za odpowiedź na leczenie uznano też częściową odpowiedź z limfocytozą, powołując się na mechanizm działania leku – w przypadku ibrutynibu uznano, że limfocytoza nie wskazuje na progresję choroby, ale na redystrybucję limfocytów z węzłów chłonnych do krążenia obwodowego.

Odnosnie porównania z BR do ustalenia odsetka odpowiedzi na leczenie posłużono się metodą MAIC – po tej „korekcie” odsetek odpowiedzi na ten schemat leczenia znacznie spadł (zakres tego spadku jest niepewny w związku z ograniczeniami zastosowanej metody).

Z braku danych dla BR upraszczająco przyjęto, że czas do wystąpienia odpowiedzi będzie taki jak dla ofatumumabu w badaniu RESONATE (co nie ma klinicznych podstaw). PFS dla pacjentów bez odpowiedzi na leczenie dla ofatumumabu i ibrutynibu określono na podstawie badania RESONATE. Dla BR znów upraszczająco przyjęto wartości jak dla ofatumumabu. Również ryzyko zgonu podczas PFS oszacowano na podstawie badania RESONATE dla połączonych grup ibrutynibu i ofatumumabu i przyjęto upraszczająco dla wszystkich komparatorów. Na podstawie badania RESONATE określono także odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia dla wszystkich interwencji.

Odnosnie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia - w analizie klinicznej **nie przedstawiono** wyników odnośnie jakości życia z badania RESONATE. Wartości użyteczności: bazowej, dla PFS oraz zmniejszenia użyteczności wynikającego z progresji nie zależą w modelu od stosowanego leczenia. Wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania RESONATE to wartości średnie, uzyskane przez zastosowanie średniej ważonej, dla ramienia ibrutynibu i ofatumumabu. W badaniu RESONATE pomiar kwestionariuszem EQ-5D przeprowadzono co 4 tygodnie. Wartość bazowa użyteczności jest średnią ważoną wartości dla ibrutynibu i ofatumumabu z momentu baseline badania. Natomiast wartość przyjęta w modelu dla stanu bez progresji to średnia ważona z pomiaru z tygodnia 4 dla ibrutynibu, ale z tygodnia 8 dla ofatumumabu. Wartości nieuśrednione były wyższe dla ofatumumabu niż dla ibrutynibu. Pozostałe wartości użyteczności nie pochodzą już z badania, ale z publikacji literaturowych, które mogą mieć ograniczoną „przekładalność” na warunki polskie.

Wyniki:

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wnioskodawca oszacował, że ibrutynib przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 2,3 QALY dla porównania z ofatumumabem oraz 3,4 QALY dla porównania ze schematem BR. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł vs ofatumumab oraz 923 tys. zł vs BR w wariacie bez RSS. W wariacie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ibrutynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł odpowiednio 291 900,72 zł oraz 272 469,46 zł dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem oraz BR w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS wartości te wynoszą [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Powyższe wyniki dotyczą perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone (nieznaczne różnice dotyczą tylko kosztów w przypadku których dochodzi do współpłacenia – kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i kosztów opieki terminalnej). Z tej perspektywy wartość współczynnika ICUR wynosi 291 901,78 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 272 471,46 zł w porównaniu z BR w wariacie bez RSS. W wariacie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Wyniki ograniczonej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę potwierdzają wyniki analizy podstawowej. Wnioskodawca nie wykonał probabilistycznej analizy wrażliwości.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- 12 969,65 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 10 898,26 zł w porównaniu z BR w wariacie bez RSS,
- [redacted] zł w porównaniu z ofatumumabem oraz [redacted] zł w porównaniu z BR w wariacie z RSS;

- z perspektywy wspólnej:

- 12 969,58 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 10 898,08 zł w porównaniu z BR w wariacie bez RSS,
- [redacted] zł w porównaniu z ofatumumabem oraz [redacted] zł w porównaniu z BR w wariacie z RSS.

Oszacowana wartość progowa jest dość znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (schemat BR) wynosi 15 060,86 zł z perspektywy NFZ.

Obliczenia własne Agencji:

W przypadku rezygnacji z korekty OS o efekt cross-over w przypadku porównania ibrutynibu z ofatumumabem wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ różnie:

- w wariancie bez RSS z 291 901 zł do 317 444 zł;
- w wariancie z RSS z [redacted] zł do [redacted] zł.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta.

Komentarz analityka AOTMiT:

Warto zauważyć, że koszty z perspektywy pacjenta są pomijalnie małe w porównaniu z kosztami z perspektywy płatnika.

Horyzont czasowy

2-letni (2016 r. – 2017 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** - pacjenci leczeni są dwoma schematami chemioterapii: BR i R-HDMP w arbitralnie przyjętych proporcjach (50%, 50%). Przyjęto założenie, że leczenie schematem BR trwa 6 (4-tygodniowych) cykli, zaś leczenie R-HDMP 5 cykli (4-tygodniowych).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że ze względu na brak danych dotyczących stosowanych terapii założenie przyjęte przez wnioskodawcę obarczone jest dużą niepewnością. Z danych NFZ wynika, że najczęściej stosowanym w CLL lekiem jest cyklofosamid, który może być składnikiem wielu terapii wielolekowych, które nie zawsze muszą zawierać rytuksymab. Przyjęcie założenia, że 100% pacjentów stosuje rytuksymab może prowadzić do zawyżenia kosztów w scenariuszu istniejącym i tym samym do zaniżenia kosztów inkrementalnych. Brak jest jednak precyzyjnych danych, które można byłoby wykorzystać do oszacowania udziałów w rynku leków. Zdaniem analityków założenie to powinno być przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

- **scenariusz nowy** - wszyscy pacjenci (liczba leczonych pacjentów jest taka sama w obu rozpatrywanych scenariuszach) będą kwalifikowani do leczenia ibrutynibem w ramach proponowanego programu lekowego. Przyjęto założenie, że docelowa liczebność populacji w pierwszym roku horyzontu czasowego zostanie osiągnięta po 9 miesiącach (liczba leczonych pacjentów będzie stopniowo rosła, aż w 9 miesiącu osiągnie zakładaną wielkość docelową), natomiast w drugim roku szacowana wielkość populacji będzie leczona od początku roku.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w z rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Ibrutynib ma utworzyć nową grupę limitową, w której sam będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym:

Komentarz analityka AOTMiT:

Można więc przypuszczać, że zaimplementowany do modelu RSS nie odpowiada zapisom propozycji RSS z załącznika do wniosku refundacyjnego.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Najważniejszym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować liczbę pacjentów z CLL leczonych w poszczególnych liniach leczenia. Mimo odnalezionych danych z NFZ dotyczących liczby chorych na CLL w kolejnych latach oraz danych o liczbie numerów PESEL dla poszczególnych substancji czynnych (chemioterapeutyków) stosowanych w tym wskazaniu nie można precyzyjnie określić liczebności populacji aktualnie leczonej w zależności od zaawansowania terapii. Dlatego też w niniejszej analizie posłużono się danymi uzyskanymi z opracowania wyników ankiety przeprowadzonej w trzech ośrodkach w Polsce leczących pacjentów z CLL. Obliczony dzięki temu współczynnik związany ze średnią liczbą leków w schematach leczenia oraz odsetki chorych w poszczególnych liniach leczenia, w oparciu o dane z jednego roku, pozwoliły dokonać oszacowania możliwej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Przeprowadzona ankieta odnosiła się jednak tylko do trzech ośrodków, o różnej wielkości, stosujących często różne schematy leczenia, dlatego wyniki takiego badania mogą być obciążone pewnym błędem. Nie odnaleziono także informacji o odsetkach pacjentów, u których nawrót występuje w przeciągu 24 miesięcy, zgodnie z przedłożonym wskazaniem. W oparciu o informacje związane z przebiegiem choroby w zaawansowanym stadium zdecydowano się zatem przyjąć konserwatywne założenie, że u wszystkich pacjentów z kolejnych (po drugiej) linii leczenia nawrót nastąpił szybko, a dane o pacjentach z II linii oparto o wskazanie ekspertów klinicznych.

Oszacowanie liczby chorych leczonych ibrutynibem w kolejnych latach refundacji również wymagało przyjęcia kilku założeń. W szczególności dane o odsetkach pacjentów z programu NPP (ang. Named Patient Program - Program prowadzony przez wnioskodawcę umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją) kwalifikujących się do programu lekowego, oparto o wyniki wspomnianej wyżej ankiety z trzech ośrodków. Ponadto wskazano na maksymalny wzrost populacji docelowej w kolejnych latach refundacji wynikający ze stosunku liczby pacjentów z danych o zapadalności i chorobowości. Charakter dynamiki zmian liczebności populacji, w szczególności dane o szybkości rozpoczęcia leczenia w programie zakwalifikowanych do niego pacjentów, oparto o analizy marketingowe wnioskodawcy. W obliczu braku tak szczegółowych danych niezbędnych do szacowania liczebności populacji starano się przyjąć możliwie najbardziej wiarygodne sposoby obliczeń.

Ograniczenia analizy wynikają także z oszacowania kosztów terapii w ramach wprowadzanego programu lekowego oraz w scenariuszu istniejącym. W szczególności nie odnaleziono wiarygodnych danych o proporcjach stosowania w populacji leczonej analizowanych komparatorów BR i R-HDMP, dlatego też zdecydowano się przyjąć założenie o równomiernie rozłożonej częstości stosowania obu schematów leczenia. Ze względu na brak wyceny diagnostyki w zaproponowanym programie lekowym, jej koszty oszacowano biorąc pod uwagę koszty diagnostyki w innych programach lekowych dla innych nowotworów układu krwiotwórczego. Wiele założeń, w tym o proporcjach zużytych zasobów, ze względu na brak innych danych przyjęto za wskazaniem ekspertów.”

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali wielkość populacji docelowej w oparciu o:

- dane NFZ (zamieszczone w raporcie AOTM dla leku dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa),
- dane z przeprowadzonej ankiety wśród trzech klinik leczących pacjentów z CLL w Polsce,
- opinie ekspertów klinicznych.

Na podstawie danych z raportu dla dazatynibu (Raport Nr: AOTM-OT-431-5/2014) oszacowano średnią liczbę chorych z rozpoznaniem C91.1 leczonych rocznie chemioterapią w Polsce (nie uwzględniono leków stosowanych w ramach leczenia wspomagającego, m. in. antagonistów receptora 5-HT₃; uwzględniono współczynnik związany z liczbą leków stosowanych łącznie w schemacie leczenia: [redacted] – na podstawie opinii ekspertów). Następnie do szacowania liczby chorych leczonych w kolejnych (po pierwszej) liniach leczenia wykorzystano odsetki chorych wyznaczone na podstawie ankiety przeprowadzonej w trzech ośrodkach w Polsce leczących pacjentów z CLL. Przyjęto założenia, że populacja pacjentów z opornością i szybkim nawrotem (<24 mies.) stanowić będzie sumę [redacted] pacjentów leczonych w II linii (za wskazaniami ekspertów) oraz wszystkich pacjentów z kolejnych (po II) linii leczenia. Szczegółowe wartości poszczególnych parametrów przyjętych w BIA wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 44.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że dane wykorzystane przez wnioskodawcę (pochodzące z raportu AOTM dla dazatynibu) są różne od danych przekazanych Agencji przez NFZ pismem znak: DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r. Na podstawie danych przekazanych przez NFZ powyższym pismem można stwierdzić, że liczba pacjentów z ICD-10 C91.1 (jako rozpoznanie główne lub współistniejące), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapię) wynosiła w roku 2012 3 251 pacjentów, w roku 2013 3 258 pacjentów, w roku 2014 3 382 pacjentów i w roku 2015 3 342 pacjentów, co odpowiada średniej rocznej liczbie takich pacjentów na poziomie 3 308. Powyższa wartość jest oszacowana na podstawie niepowtarzalnego identyfikatora (brak zdublowanych pacjentów). Wartość ta jest przeszło [redacted] większa niż wartość uwzględniona przez wnioskodawcę ([redacted] = 2 096 [redacted]). Dodatkowo dane NFZ sugerują praktyczny brak rocznego wzrostu liczby leczonych pacjentów (autorzy BIA wnioskodawcy założyli roczny wzrost wielkości populacji na poziomie 14,3%, natomiast dane NFZ sugerują, że wartość ta wynosi 0,95%). Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne na podstawie aktualnych danych NFZ z pisma znak: DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r., wyniki przedstawiono w rozdziale „Obliczenia własne Agencji”.

Aktualnie wnioskodawca prowadzi program umożliwiający dostęp pacjentów do leczenia ibrutynibem (NPP - ang. Named Patient Program). Zgodnie z danymi podanymi przez wnioskodawcę do programu NPP zakwalifikowanych jest obecnie [redacted] pacjentów, a w zakładanym momencie refundacji będzie leczonych [redacted] pacjentów. Część z tych pacjentów będzie spełniała kryteria włączenia do programu lekowego, ale wnioskodawca nie uwzględnił tych pacjentów w ramach szacowania wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca zobowiązał się bowiem do kontynuowania ich leczenia na własny koszt. Szacowany odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, wśród pacjentów leczonych w NPP, wyznaczono w oparciu o metodykę szacowania populacji docelowej i odsetki pacjentów w kolejnych liniach leczenia. Wyznaczony odsetek to [redacted]. Analizowana liczba chorych z NPP będzie się zmniejszać w kolejnych latach refundacji. Przyjęto, że dynamika zmniejszania się populacji z NPP będzie wynikać z przebiegu krzywej zaprzestania leczenia zamieszczonej i wykorzystywanej w modelu ekonomicznym. Odsetki pacjentów pozostających na leczeniu w ramach NPP przyjęto na następującym poziomie: po I roku – 82%. Przedstawiając wyniki BIA wielkość populacji leczonej w ramach NPP przedstawiono niezależnie w ramach populacji docelowej (w pierwszym roku leczonych w ramach NPP będzie [redacted] pacjentów – 71% z [redacted]; w drugim roku [redacted] pacjentów – 82% ze [redacted] pacjentów). Należy podkreślić, że pacjenci leczeni w ramach NPP nie generują kosztów dla płatnika publicznego w ramach scenariusza nowego.

Autorzy BIA wnioskodawcy rozpatrywali również warianty skrajne analizy: wariant minimalny i maksymalny. W poniższej tabeli przedstawiono odsetki pacjentów leczonych w co najmniej trzech liniach leczenia oraz odsetek leczonych w drugiej linii, które to parametry były modyfikowane w celu oszacowania populacji w ramach

wariantów skrajnych. Pozostałe parametry analizy były identyczne dla wariantu podstawowego oraz wariantów skrajnych.

Tabela 44. Zestawienie odsetków chorych leczonych na CLL w II i kolejnych liniach leczenia uwzględnianych w szacowaniu populacji docelowej w zależności od przyjętego wariantu scenariusza nowego.

	Sc. minimalny*	Sc. podstawowy	Sc. maksymalny**
Odsetek chorych z CLL leczonych w co najmniej trzech liniach leczenia (III, IV, V linia leczenia)			
Odsetek chorych z CLL leczonych w II linii leczenia			
Łączna liczba chorych w oszacowaniu populacji docelowej			

*Dane o odsetkach na podstawie opracowania własnego wnioskodawcy (opinie ekspertów); **Odsetki na podstawie obliczonej różnicy między oszacowaniem ze scenariusza podstawowego i minimalnego.

Koszty

W ramach szacowania kosztów terapii uwzględniono koszty nabycia oraz podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz inne koszty medyczne (w tym hospitalizacje i porady ambulatoryjne). Zgodnie z przyjętymi założeniami w modelu ekonomicznym schemat BR stosowany jest przez 6, a R-HDMP przez 5 cykli leczenia (długość trwania jednego cyklu wynosi 4 tygodnie). Średnie roczne koszty leczenia utożsamiane są z kosztami dla średniego czasu trwania leczenia. Szczegółowo przyjęte wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość wprowadzona do kalkulatora BIA
Populacja docelowa	
Średnia (z lat 2011 i 2013) unikatowych numerów PESEL związanych z leczeniem chemioterapią lub chemioterapią niestandardową (bez kortykosteroidów) pacjentów z CLL	2 096
Średnia (ważona) liczbą leków w schemacie leczenia (bez kortykosteroidów)	
Liczba chorych na CLL leczonych chemioterapią lub chemioterapią niestandardową (bez kortykosteroidów)	
Odsetek chorych na CLL leczonych w II linii leczenia i w co najmniej trzech liniach leczenia (w stosunku do liczby chorych na CLL leczonych chemioterapią)	
Odsetek chorych z opornością lub wczesnym (<24 miesięcy) nawrotem (tylko z II linii)	
Maksymalny roczny wzrost oszacowanej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	14,3%
Liczba chorych z NPP w momencie refundacji	
Odsetek chorych z NPP kwalifikujących się do programu lekowego	
Odsetek chorych z NPP w kolejnym (po pierwszym) roku refundacji	82%
Koszty leku	
Cena hurtowa 1 kapsułki (140 mg) ibrutynibu	
Zalecana dawka dzienna	3 x 140 mg = 420 mg
Średnia intensywność dawki	94,8%
Koszty diagnostyki i monitorowania w PL	
Liczba porad ambulatoryjnych rocznie	12
Koszt 1 porady ambulatoryjnej	104 PLN
Miesięczny koszt diagnostyki w programie lekowym	234 PLN
Koszty innych leków	
Liczba cykli leczenia (maksymalna częstość w modelu ekonomicznym)	BR: 6 R-HDMP: 5
Zapotrzebowanie na poszczególne leki dla całkowitego czasu trwania terapii w schemacie	Bendamustyna: 1 596 mg

leczenie BR**	Rytuksymab: 5 463 mg
Zapotrzebowanie na poszczególne leki dla całkowitego czasu trwania terapii w schemacie leczenia R-HDMP**	Rytuksymab: 14 250 mg
Średni koszt za 1 mg substancji leczniczej	Rytuksymab: 12,8363 PLN Bendamustyna: 7,1444 PLN
Koszty podania leków	BR: 4 368 PLN R-HDMP: 17 680 PLN
Udział procentowy poszczególnych schematów leczenia	BR: 50% R-HDMP: 50%
Inne koszty medyczne	
Średni roczny koszt zużycia zasobów dla terapii ibrutynibem	2 065,07 PLN
Średni roczny koszt zużycia zasobów dla terapii BR	7 049,83 PLN
Średni roczny koszt zużycia zasobów dla terapii R-HDMP	7 455,89 PLN
Koszty działań niepożądanych (perspektywa NFZ)	
Średni roczny koszt leczenia działań niepożądanych dla terapii:	
Ibrutynibem	1 530,87 PLN
BR	708,80 PLN
R-HDMP	793,14 PLN
Koszty działań niepożądanych (perspektywa wspólna)	
Średni roczny koszt leczenia działań niepożądanych dla terapii:	
Ibrutynibem	1 531,82 PLN
BR	709,22 PLN
R-HDMP	793,73 PLN

**Dawkowanie ustalone na podstawie opublikowanych danych i potwierdzone opiniami ekspertów klinicznych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawione są wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach bez RSS oraz z RSS.



Można więc przypuszczać, że zaimplementowany do modelu RSS nie odpowiada zapisom propozycji RSS z załącznika do wniosku refundacyjnego.

Wariant podstawowy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant podstawowy)

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa*		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym (pacjentolata terapii)**		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjentolata terapii)***	193	400

* - na wielkość populacji docelowej składają się pacjenci spełniające kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (309 i 400 w kolejnych latach analizy) oraz pacjenci leczeni w ramach NPP;

** - pacjenci leczeni w ramach NPP (ang. Named Patient Program) - Program prowadzony przez wnioskodawcę umożliwiający stosowanie brutyru przed refundacją;

*** - w pierwszym roku liczba leczonych w ramach programu lekowego będzie stopniowo rosła, od 9 miesięcy leczenia będą wszyscy spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty całkowite [PLN]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty całkowite [PLN]	33 673 152	69 568 432	■	■

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 33,67 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 69,57 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. ■ w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta oszacowano na 85,31 PLN w pierwszym roku oraz 176,25 PLN w drugim roku analizy.

Warianty skrajne

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (warianty skrajne)

Populacja	I rok	II rok
Wariant minimalny		
Populacja docelowa	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym (pacjentolata terapii)	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjentolata terapii)	162	342
Wariant maksymalny		
Populacja docelowa	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym (pacjentolata terapii)	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjentolata terapii)	225	457

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, perspektywa NFZ (warianty skrajne)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	■	■	■	■
Koszty całkowite [PLN]	28 199 313	59 557 876	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite [PLN]	39 146 990	79 578 988	██████████	██████████

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 28,20 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 59,56 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ██████████ w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;
- w wariantcie maksymalnym 39,15 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 79,58 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. ██████████ w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta oszacowano:

- w wariantcie minimalnym na 71,44 PLN w pierwszym roku oraz 150,89 PLN w drugim roku analizy;
- w wariantcie maksymalnym na 99,18 PLN w pierwszym roku oraz 201,61 PLN w drugim roku analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Ze względu na brak precyzyjnych i jednoznacznych danych trudno wiarygodnie oszacować wielkość populacji docelowej. Wnioskodawca wykorzystał dane NFZ pochodzące z raportu AOTM z 2014 r., które odbiegają od danych przekazanych przez NFZ na potrzebę przygotowania niniejszej AWA. Część parametrów wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej pochodzi z ankiety w ośrodkach leczących pacjentów z CLL lub opinii ekspertów klinicznych. Brak jest danych wyższej jakości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca określił wie kość dostaw leku, w przypadku objęcia go refundacją na 650 opakowań w 2016 roku, 2 530 opakowań w roku 2017 i 5 230 opakowań w latach 2018 i 2019, co odpowiada 54, 211 i 436 pacjentolatom terapii w poszczególnych latach (przy 100% intensywności dawki). Wielkości te powinny pokryć oszacowane przez autorów BIA wnioskodawcy zapotrzebowanie, jednak mogą okazać się niewystarczające w przypadku obliczeń własnych Agencji. Oceniany lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych dlatego brak jest danych odnośnie aktualnej jego sprzedaży – lek nier refundowany, brak wydatków NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Patrz wyżej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W AWB przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych. Należy zwrócić uwagę, na wąski zakres testowanej zmienności. Zdaniem analityków zasadne byłoby przeprowadzenie analizy wrażliwości testującej założenia odnośnie udziałów w rynku poszczególnych terapii w ramach scenariusza istniejącego.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Głównym źródłem niepewności wyników jest niepewność związana z szacowaniem wielkości populacji docelowej. Dane uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy (liczba pacjentów po co najmniej jednej linii chemioterapii) odbiegają od danych przekazanych Agencji przez NFZ (pismo znak: DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r.). W związku z powyższym analitycy Agencji wykonali obliczenia własne, bazując na modelu przekazanym przez wnioskodawcę, uwzględniając jednak dane NFZ z wyżej wspomnianego pisma. Wyniki tych obliczeń przedstawiono w rozdziale 6.3.3 „Obliczenia własne Agencji”. Uwzględnianie wyżej wspomnianych danych NFZ skutkuje około 3-krotnym wzrostem kosztów inkrementalnych.

Dodatkowo, zgodnie z ograniczeniami przedstawionymi przez wnioskodawcę należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z szacowaniem odsetków pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, odsetka pacjentów z nawrotem w ciągu 24 miesięcy oraz szacowaniem kosztów diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego, co dodatkowo wpływa na zwiększenie niepewności związanej z wynikami BIA. Oprócz tego występuje duża niepewność związana z oszacowaniem udziałów poszczególnych terapii w ramach scenariusza istniejącego co przekłada się bezpośrednio na koszty w ramach tego scenariusza.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Analitycy nie odnaleźli błędów w strukturze modelu, można więc założyć, że niepewność wyników niniejszej analizy związana jest z niepewnością danych wejściowych do modelu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedynie analizę scenariuszy skrajnych, której wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2 niniejszej AWA.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając dane przekazane przez NFZ pismem znak: DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r. Na podstawie danych przekazanych przez NFZ powyższym pismem można stwierdzić, że liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 (jako rozpoznanie główne lub współistniejące), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapię) wynosiła w roku 2012 3 251 pacjentów, w roku 2013 3 258 pacjentów, w roku 2014 3 382 pacjentów i w roku 2015 3 342 pacjentów, co odpowiada średniej rocznej liczbie takich pacjentów na poziomie 3 308. Powyższa wartość jest oszacowana na podstawie niepowtarzalnego identyfikatora (brak zdublowanych pacjentów). Wartość ta jest przeszło [] większa niż wartość uwzględniona przez wnioskodawcę.

Dodatkowo dane NFZ sugerują praktyczny brak rocznego wzrostu liczby leczonych pacjentów (autorzy BIA wnioskodawcy założyli roczny wzrost wielkości populacji na poziomie 14,3%, natomiast dane NFZ sugerują, że wartość ta wynosi 0,95%). Analitycy Agencji przyjęli wartość rocznego wzrostu wielkości populacji docelowej na podstawie danych NFZ.

W ramach obliczeń własnych uwzględniono liczbę pacjentów leczonych w ramach NPP na takim samym poziomie jak w szacunkach wnioskodawcy. Pozostałe parametry analizy (m. in. odsetek chorych z CLL leczonych w co najmniej trzech liniach leczenia, odsetek chorych z CLL leczonych w II linii leczenia czy odsetek chorych z opornością lub wczesnym nawrotem (<24 mies., tylko do II linii)) nie uległy zmianie w stosunku do założeń wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (obliczenia własne Agencji)

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa*	[]	[]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym (pacjentolata terapii)**	[]	[]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjentolata terapii)***	773	1 275

* - na wielkość populacji docelowej składają się pacjenci spełniające kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oraz pacjenci leczeni w ramach NPP;

** - pacjenci leczeni w ramach NPP (ang. Named Patient Program) - Program prowadzony przez wnioskodawcę umożliwiający stosowanie brutyn bu przed refundacją;

*** - w pierwszym roku liczba leczonych w ramach programu lekowego będzie stopniowo rosła, od 9 miesiąca leczenia będą wszyscy spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite [PLN]	[]	[]	[]	[]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[]	[]	[]	[]
Koszty całkowite [PLN]	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [PLN]	[]	[]	[]	[]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty całkowite [PLN]	134 616 531	222 109 353		

Na podstawie obliczeń własnych Agencji oszacowano, że z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 134,62 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 222,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet była ocena obciążeń budżetowych NFZ związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii.

Populację docelową stanowią pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, u których wystąpiła oporność w trakcie uprzednio zastosowanej terapii lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanej terapii. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta, w 2-letnim horyzoncie czasowym. W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** - pacjenci leczeni są dwoma schematami chemioterapii: BR i R-HDMP w arbitralnie przyjętych proporcjach (50%, 50%). Przyjęto założenie, że leczenie schematem BR trwa 6 (4-tygodniowych) cykli, zaś leczenie R-HDMP 5 cykli (4-tygodniowych);
- **scenariusz nowy** - wszyscy pacjenci (liczba leczonych pacjentów jest taka sama w obu rozpatrywanych scenariuszach) będą kwalifikowani do leczenia ibrutynibem w ramach proponowanego programu lekowego.

Przyjęto założenie, że docelowa liczebność populacji w pierwszym roku horyzontu czasowego zostanie osiągnięta po 9 miesiącach (liczba leczonych pacjentów będzie stopniowo rosła, aż w 9 miesiącu osiągnie zakładaną wielkość docelową), natomiast w drugim roku szacowana wielkość populacji będzie leczona od początku roku. W BIA uwzględniono koszty nabycia oraz podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych oraz inne koszty medyczne (w tym hospitalizację i porady ambulatoryjne). Zgodnie z przyjętymi założeniami w modelu ekonomicznym schemat BR stosowany jest przez 6, a R-HDMP przez 5 cykli leczenia (długość trwania jednego cyklu wynosi 4 tygodnie). Średnie roczne koszty leczenia są kosztami dla średniego czasu trwania leczenia

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Ibrutynib ma utworzyć nową grupę limitową, w której sam będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Wnioskodawca zaproponował RSS zgodnie, z którym: [redacted]

[redacted]

Można więc przypuszczać, że zaimplementowany do modelu RSS nie odpowiada zapisom propozycji RSS z załącznika do wniosku refundacyjnego.

Głównym źródłem niepewności wyników jest niepewność związana z szacowaniem wielkości populacji docelowej. Dane uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy (liczba pacjentów po co najmniej jednej linii chemioterapii, które są danymi NFZ i pochodzą z raportu AOTM dla dazatynibu z 2014 roku) odbiegają od danych przekazanych Agencji przez NFZ na potrzeby przeprowadzenia niniejszej AWA. Z tego powodu analitycy Agencji wykonali obliczenia własne. Dodatkowo, zgodnie z ograniczeniami przedstawionymi przez

wnioskodawcę, należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z szacowaniem odsetków pacjentów w poszczególnych liniach leczenia, odsetka pacjentów z nawrotem w ciągu 24 miesięcy, odsetka pacjentów stosujących poszczególne terapie w ramach scenariusza istniejącego oraz szacowaniem kosztów diagnostyki w ramach proponowanego programu lekowego, co dodatkowo wpływa na zwiększenie niepewności związanej z wynikami BIA.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

W wariantcie podstawowym wnioskodawca oszacował z perspektywy NFZ, że wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 33,67 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 69,57 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta oszacowano na 85,31 PLN w pierwszym roku oraz 176,25 PLN w drugim roku analizy.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariantcie minimalnym 28,20 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 59,56 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;

- w wariantcie maksymalnym 39,15 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 79,58 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta oszacowano:

- w wariantcie minimalnym na 71,44 PLN w pierwszym roku oraz 150,89 PLN w drugim roku analizy;

- w wariantcie maksymalnym na 99,18 PLN w pierwszym roku oraz 201,61 PLN w drugim roku analizy.

Obliczenia własne Agencji:

Na podstawie obliczeń Agencji, uwzględniających dane NFZ, przekazane na potrzeby przeprowadzenia niniejszej AWA, odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL, wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 134,62 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 222,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu oraz rytuksymabu. Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Trastuzumab jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. Dotyczy to także rytuksymabu, który refundowany jest w ramach programu lekowego oraz katalogu chemioterapii.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem niniejszej analizy.

Analizę przeprowadzono dla rocznego horyzontu czasowego.

Tabela 53. Roczna wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanych rozwiązań (szacunki na podstawie danych z roku 2014).

Zaproponowane rozwiązanie	Wartość [PLN]
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla trastuzumabu	63 244 770
Wprowadzenie pierwszego odpowiednika dla rytuksymabu	46 286 775
Łącznie (na rok)	109 531 545

Według obliczeń autorów wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym BIA, w wariantcie podstawowym bez RSS oszacowano na 103,24 mln PLN (w wariantcie maksymalnym bez RSS: 118,73 mln PLN), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, oszacowano na 219,06 mln PLN.

Należy zwrócić uwagę, że wzrost wydatków płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym, oszacowany w ramach obliczeń własnych Agencji w BIA wynosi 356,73 mln PLN bez RSS i przekracza oszacowane w AR środki

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

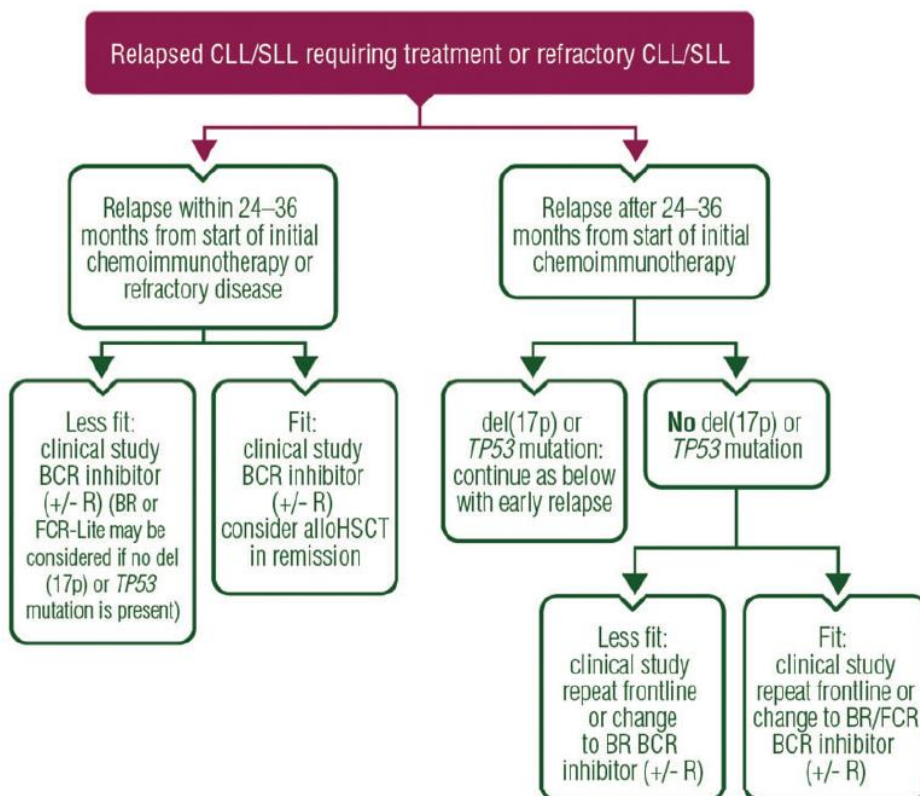
Uwagi NFZ

Pismem z dnia 25.02.2016 r., znak PLA.4600.480.2015.3.DJ, Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTMiT pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Tadeusza Jędrzejczyka, które wpłynęło do MZ w dniu 08.02.2016 r. i stanowiło odpowiedź na prośbę o zaopiniowanie projektu programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, przesłaną pismem znak PLA.4600.480.2015.1.DJ z dnia 30.11.2015 r. Zgodnie z treścią pisma Prezes NFZ informuje, iż kryteria kwalifikacji przedmiotowego projektu programu są w sprzeczności z kryteriami wyboru drugiej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, zawartymi w raporcie AOTM-OT-431-5/2014 (Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)). Zgodnie z przedmiotowym raportem „wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem 1 roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu”. Zgodnie z powyższymi kryteriami kwalifikacji programu, które przesuwają granicę wystąpienia nawrotu/progresji i jednocześnie kwalifikacji do drugiej linii leczenia (alternatywnego leczenia), z zastosowaniem leku ibrutynib, do momentu upływu 2 lat, w sposób nieuzasadniony rozszerzają ewentualną populację programu i jednocześnie zwiększają ewentualne wydatki refundacyjne Funduszu. W opinii Prezesa NFZ właściwym byłoby zastąpienie kryteriów kwalifikacji wymienionych w opisie, dotyczących wyboru drugiej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (pkt. 1.1.), kryteriami wymienionymi w raporcie AOTM-OT-431-5/2014.

Komentarz AOTMiT:

Wyznaczenie granicy czasu wystąpienia nawrotu/progresji do momentu upływu 2 lat jest zgodne z wytycznymi ESMO z 2015 r. dotyczącymi standardów leczenia CLL. ESMO rekomenduje w przypadku R/R CLL jedną z dwu ścieżek postępowania:

- w przypadku nawrotu w ciągu 24-36 miesięcy od zakończenia uprzednio stosowanego leczenia lub w przypadku oporności na leczenie;
- w przypadku nawrotu po 24-36 miesiącach od zakończenia uprzednio stosowanego leczenia.



Rysunek 1. Schemat postępowania w leczeniu R/R CLL według ESMO (2015 r.)

Uwagi ekspertów klinicznych:

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinie od 2 z nich. Obydwie opinie decyzją Prezesa AOTMiT nie zostały dopuszczone do dalszych prac.

Uwagi AOTMiT:

Opisane w rozdziale 3.1.2.2. *Wnioskowane wskazanie.*

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Imbruvica w leczeniu CLL przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Australia – <http://www.health.gov.au/> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.03.2016 r. Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (oraz informacje o pracach nad 3 kolejnymi).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutynib (produkt leczniczy Imbruvica) w leczeniu CLL

Organizacja, rok	Treść	Rekomendacja
PTAC 2015	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) wysokiego ryzyka (z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53) w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio stosowanego leczenia • oporności na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia (progresja w ciągu 12 miesięcy). Rekomendacja: negatywna	negatywna
HAS 2015	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Rekomendacja: pozytywna Poziom refundacji: 100%	pozytywna
CADTH 2015	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Rekomendacja: pozytywna z ograniczeniem Ograniczenie: pod warunkiem uzyskania efektywności-kosztowej	pozytywna z ograniczeniem
NCPE 2015	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Rekomendacja: negatywna	negatywna
AWMSG 2016	Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką	w trakcie oceny

Organizacja, rok	Treść	Rekomendacja
	<p>limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.</p> <p>Aktualnie agencja AWMSG przygotowuje rekomendację dotyczącą zasadności finansowania ibrutinibu w leczeniu w CLL.¹³</p>	
SMC 2016	<p>Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.</p> <p>Aktualnie agencja SMC przygotowuje rekomendację dotyczącą zasadności finansowania ibrutinibu w leczeniu w CLL. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na drugi kwartał 2016 r.¹⁴</p>	w trakcie oceny
NICE 2016	<p>Aktualnie agencja NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą stosowania ibrutinibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Zakończenie prac nad dokumentem planowane jest na czerwiec 2016 r.¹⁵</p>	w trakcie oceny

¹³ ibrutinib (Imbruvica®). Reference No. 2027. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2027>

¹⁴ Forthcoming Submission: ibrutinib (Imbruvica) CLL
https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/ibrutinib_Imbruvica_CLL

¹⁵ Leukaemia (chronic lymphocytic) - ibrutinib [ID749]. Anticipated publication date: June 2016.
<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag492>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	brak	nie
Belgia	100%	"1. Pacjenci z del 17p lub mutacją TP53 2. Pacjenci nie kwalifikujący się do terapii opartej na analogach puryny, zarówno w II linii po chemoimmunoterapii jak i w III linii po chemioterapii"	tak, objęty klauzulą poufności
Bułgaria		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Cypr		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Czechy		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Dania	100%	brak	tak, objęty klauzulą poufności
Estonia		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Finlandia		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Francja	100%	w ramach programu wczesnego dostępu (ATU)	nie
Grecja		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Hiszpania		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Holandia	100%	brak	nie
Irlandia		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Islandia		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Liechtenstein	100%	potwierdzenie ubezpieczenia zdrowotnego	nie
Litwa		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Luksemburg	100%	brak	nie
Łotwa		produkt leczniczy nierefundowany	
Malta		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Niemcy	100%	brak	nie
Norwegia	100%	brak	nie
Portugalia		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Rumunia		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	
Słowacja	100%	Refundacja indywidualna	tak, objęte klauzulą poufności
Słowenia	100%	pacjenci wysokiego ryzyka (del17p/TP53 lub del 11q lub z nawrotem poniżej 24 miesiąca), u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemoimmunoterapii, lub którzy nie odpowiadają na ofatumumab lub są kandydatami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych	nie
Szwajcaria	100%	potwierdzenie ubezpieczenia zdrowotnego	nie
Szwecja	100%	brak	nie
Węgry	100%	refundacja indywidualna	nie
Wielka Brytania	100%	produkt dostępny w ramach finansowania z odrębnego budżetu onkologicznego (Cancer Drug Fund)	nie
Włochy		na rynku nie występuje ta wielkość opakowania	

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka
[wniosek refundacyjny – stan na 30/10/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Imbruvica jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 3 krajach (Belgia, Dania, Słowacja) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 1 kraju (Słowacja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁶ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

¹⁶ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym raportem wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano opinie od 2 z nich. Obydwie opinie decyzją Prezesa AOTMiT nie zostały dopuszczone do dalszych prac.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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)**” wpłynął do AOTMiT dnia 22.01.2016 r., pismem znak: PLR.4600.2991.4.2015.BR, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. Chronic Lymphocytic Leukemia) definiuje się jako monoklonalną limfocytosę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytosy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami przyjętymi w analizie klinicznej wnioskodawcy są ofatumumab, schemat BR (bendamustyna, rytuksymab) oraz schemat R+HDMP (rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu). Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z „wyborem lekarza”, która ma odzwierciedlać szerokie spektrum innych możliwości terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL.

Analitycy AOTMiT **nie uznają ofatumumabu za poprawnie dobrany komparator główny**, ponieważ nie jest on refundowany ani stosowany w polskiej praktyce klinicznej. Jako **główny komparator został uznany schemat BR**.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Jako główne badania w AKL wnioskodawcy wskazano badanie RCT RESONATE (Byrd 2014), w którym bezpośrednim komparatorem dla ibrutynibu był ofatumumab. W badaniu tym wzięło udział 392 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL/SLL. Należy jednak zauważyć, że ofatumumab nie jest prawidłowym komparatorem dla ibrutynibu. Do analizy włączono także wyniki 3 niekontrolowanych badań klinicznych ibrutynibu fazy II i Ib/II (Byrd 2013, Farooqui 2015, NCT01744691).

Jako główny komparator został uznany schemat BR (bendamustyna, rytuksymab). Jest to aktualnie refundowana opcja terapeutyczna w leczeniu CLL w przypadku „leczenia II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny”. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa BR włączono 3 badania: 1 badanie RCT (NCT01056510), w którym komparatorem był chlorambucyl + rytuksymab, 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (Fischer 2011) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Dzietczenia 2011).

Za dodatkowy komparator uznano stosowanie schematu R+HDMP (rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu). Jest to schemat leczenia wymieniony w rekomendacjach PTHiT + PALG-CLL z 2014 r. oraz NCCN z 2016 r. Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa R+HDMP włączono 3 badania: 1 niekontrolowane badanie kliniczne fazy II (Pileckyte 2011), 1 badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną leczoną HDMP (Dungarwalla 2008) oraz 1 prospektywną serię przypadków (Castro 2008).

Ze względu na ograniczone możliwości wykonania porównania pośredniego ze wskazanymi przez klinicystów komparatorami zdecydowano się na przedstawienie porównania ibrutynibu ze schematem BR z zastosowaniem metody MAIC (skorygowane porównanie pośrednie). Do przeprowadzenia porównania posłużyły wyniki z badania ibrutynibu RESONATE oraz badania schematu BR Fischer 2011. Biorąc pod uwagę dużą heterogeniczność porównywanych populacji wynik porównania pośredniego MAIC trzeba w tym wypadku traktować z **dużą ostrożnością (wyniki obarczone dużą niepewnością)**. Porównanie metodą MAIC wykazało istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad schematem BR pod względem poprawy OS [redacted] oraz PFS [redacted].

Ponadto przedstawiono wyniki porównania pośredniego ibrutynibu z „wybozem lekarza”. „Wybór lekarza”, stanowiący komparator w porównaniu pośrednim, odzwierciedla szerokie spektrum innych możliwości terapeutycznych, stosowanych wśród pacjentów z CLL o podwyższonym ryzyku, dla których nie ma wystarczających dowodów naukowych. „Wybór lekarza” w badaniu NCT01313689 stanowią najczęściej przepisywane przez lekarzy terapie stosowane w opornej/nawrotowej postaci CLL, m.in.: alemtuzumab, bendamustyna + rytuksymab i inne schematy leczenia zawierające rytuksymab. Do przeprowadzenia porównania pośredniego posłużyły wyniki z badania ibrutynibu RESONATE oraz dodatkowego badania ofatumumabu NCT01313689. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż pomiędzy badaniami ibrutynibu i „wyboru lekarza” istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości (odpowiednio 195 i 43 pacjentów) oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz; inne sposoby definiowania ORR), w związku z czym wyniki porównania pośredniego przeprowadzone za pomocą metody Buchera, jak i także tego z korektą MAIC są obciążone niepewnością. W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego (zarówno klasycznego jak i z korektą MAIC) wykazano istotną statystycznie przewagę ibrutynibu nad „wybozem lekarza” pod względem poprawy całkowitego przeżycia (HR=0,27 [0,12; 0,58]; p=0,0009 [porównanie metodą Buchera]) oraz przeżycia bez progresji choroby (HR=0,07 (0,04; 0,13); p<0,0001 [porównanie metodą Buchera]).

Dodatkowo, ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, który **nie został uznany przez analityków AOTMiT za poprawnie dobrany komparator**, statystycznie istotnie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005) na podstawie badania RESONATE. Ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył także przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 78% (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32; p<0,001). Mediana PFS w grupie leczonych ibrutynibem nie została osiągnięta dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną i/lub nawrotową postacią CLL oceniono na podstawie danych z 4 badań: RESONATE (publikacja Byrd 2014), Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691.

Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyli wszyscy pacjenci leczeni ibrutynibem w badaniu Byrd 2013 oraz 99,5% pacjentów w badaniu RESONATE. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (41,5% w badaniu RESONATE, 40,28% w badaniu NCT01744691).

Analiza danych z badań ibrutynibu RESONATE, Byrd 2013, Farooqui 2015 i NCT01744691 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, zmęczenie, nudności, gorączka, niedokrwistość, neutropenia i kaszel.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których wystąpiła oporność stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia.

Wykonana została analiza kosztów-użyteczności w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w wariacie bez uwzględnienia RSS oraz z uwzględnieniem proponowanego RSS.

Ibrutynib porównywano z:

- ofatumumabem;
- bendamustyną z rytuksymabem (BR);
- rytuksymabem i metyloprednizolonem (R-HDMP).

Porównanie ibrutynibu z ofatumumabem, który nie jest właściwym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, oparto na wynikach badania RESONATE (z medianą okresu obserwacji wynoszącą 9,4 miesiąca). To porównanie zostało przedstawione ponieważ stanowi główne źródło danych o efektywności klinicznej, na którym oparto analizę ekonomiczną.

Ze względu na brak bezpośredniego porównania pomiędzy ibrutynibem a schematem leczenia rytuksymab + bendamustyna (BR), który stanowi najbardziej relewantny komparator, porównanie pomiędzy nimi wykonano metodą *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), w oparciu o badania RESONATE oraz Fischer 2011.

Adekwatne byłoby również porównanie ibrutynibu z rytuksymabem w skojarzeniu z metyloprednizolonem, jednak ze względu na brak wiarygodnych danych klinicznych dla R-HDMP dla tego porównania przyjęto założenie, że skuteczność R-HDMP jest taka sama jak skuteczność „wyboru lekarza” na podstawie badania NCT01313689, porównującego „wybór lekarza” z ofatumumabem. Ponieważ nie znajduje żadnego uzasadnienia przyjęcie w analizie ekonomicznej porównania z komparatorem, którego koszty określono jak dla rytuksymabu i metyloprednizolonu, a skuteczność jak dla innej terapii wyniki tego porównania nie mogą być uznane za wiarygodne, a tym samym nie zostały przedstawione.

W ocenie analityków Agencji oszacowana korzyść ze stosowania ibrutynibu jest **wysoce niepewna i mało wiarygodna**. Założenia przyjęte przez wnioskodawcę są w większości korzystne dla ibrutynibu a niekorzystne dla komparatorów. Szczególnie wątpliwa ze względu na brak dobrej jakości danych jest oszacowana znaczna korzyść zdrowotna ze stosowania ibrutynibu w porównaniu z BR. Dla porównania z ofatumumabem z kolei, gdzie dostępne były lepszej jakości dane kliniczne, wysoce wątpliwa jest cena przyjęta dla komparatora, która została zaczerpnięta z rynku brytyjskiego.

Wyniki:

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wnioskodawca oszacował, że ibrutynib przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 2,3 QALY dla porównania z ofatumumabem oraz 3,4 QALY dla porównania ze schematem BR. Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 738 tys. zł vs ofatumumab oraz 923 tys. zł vs BR w wariacie bez RSS. W wariacie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ibrutynib **nie jest technologią kosztowo-użyteczną**. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł odpowiednio 291 900,72 zł oraz 272 469,46 zł dla porównania ibrutynibu z ofatumumabem oraz BR w wariacie bez RSS. W wariacie z uwzględnieniem RSS wartości te wynoszą [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Powyższe wyniki dotyczą perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone (nieznaczne różnice dotyczą tylko kosztów w przypadku których dochodzi do współpłacenia – kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych i kosztów opieki terminalnej). Z tej perspektywy wartość współczynnika ICUR wynosi 291 901,78 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 272 471,46 zł w porównaniu z BR w wariacie bez RSS. W wariacie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Wyniki ograniczonej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę potwierdzają wyniki analizy podstawowej. Wnioskodawca nie wykonał probabilistycznej analizy wrażliwości.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (125 955 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- 12 969,65 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 10 898,26 zł w porównaniu z BR w wariacie bez RSS,
- [redacted] zł w porównaniu z ofatumumabem oraz [redacted] zł w porównaniu z BR w wariacie z RSS;

- z perspektywy wspólnej:

- 12 969,58 zł w porównaniu z ofatumumabem oraz 10 898,08 zł w porównaniu z BR w wariacie bez RSS,
- [redacted] zł w porównaniu z ofatumumabem oraz [redacted] zł w porównaniu z BR w wariacie z RSS.

Oszacowana wartość progowa jest dość znacznie niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (schemat BR) wynosi 15 060,86 zł z perspektywy NFZ.

Obliczenia własne Agencji:

W przypadku rezygnacji z korekty OS o efekt cross-over w przypadku porównania ibrutynibu z ofatumumabem wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ różnie:

- w wariancie bez RSS z 291 901 zł do 317 444 zł;
- w wariancie z RSS z [REDACTED] zł do [REDACTED] zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy:

W wariancie podstawowym wnioskodawca oszacował z perspektywy NFZ, że wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 33,67 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 69,57 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta oszacowano na 85,31 PLN w pierwszym roku oraz 176,25 PLN w drugim roku analizy.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok.:

- w wariancie minimalnym 28,20 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 59,56 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji;
- w wariancie maksymalnym 39,15 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 79,58 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego RSS, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Koszty inkrementalne z perspektywy pacjenta oszacowano:

- w wariancie minimalnym na 71,44 PLN w pierwszym roku oraz 150,89 PLN w drugim roku analizy;
- w wariancie maksymalnym na 99,18 PLN w pierwszym roku oraz 201,61 PLN w drugim roku analizy.

Obliczenia własne Agencji:

Na podstawie obliczeń Agencji, uwzględniających dane NFZ, przekazane na potrzeby przeprowadzenia niniejszej AWA, odnośnie liczby pacjentów z rozpoznaniem CLL, wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów dla budżetu na poziomie ok. 134,62 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz ok. 222,11 mln PLN w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o ok. [REDACTED] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica zaleca monitorowanie **stężenia kreatyniny** w surowicy oraz przeprowadzanie okresowych badań w celu wykrycia **migotania przedsionków**. Obydwu tych zapisów brak jest we wnioskowanym programie lekowym.

Jako jedno z kryteriów wykluczających z udziału w programie podano stwierdzenie niewydolności wątroby klasy C według skali Child-Pough. **Brak** jest jednak wśród badań wymienionych w programie większości badań stosowanych w ocenie wg skali Child-Pough, w której bierze się pod uwagę pięć parametrów:

- obecność encefalopatii wątrobowej,
- obecność wodobrzusza,
- stężenie bilirubiny,
- poziom albumin,
- czas protrombinowy lub INR.

Badania wykonywane przed włączeniem do programu i związane z monitorowaniem leczenia powinny korelować i **stanowią odzwierciedlenie** kryteriów włączenia i wykluczenia z programu oraz kryteriów zakończenia udziału w programie. Powinny też umożliwiać monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego („oporność na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia” oraz „stan sprawności według WHO 0–2”) zawężają populację docelową w porównaniu z tą określoną przez Charakterystykę Produktu Leczniczego. W ChPL Imbruvica znajduje się zapis, że „(lek) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię”. Określenie czasu, w którym ma wystąpić nawrót (na 24 miesiące od zakończenia wcześniejszej terapii) ma duże znaczenie, ponieważ czas do nawrotu jest ważnym czynnikiem rokowniczym. Zaproponowany zapis jest zgodny z wytycznymi ESMO z 2015 r. Był jednak kwestionowany przez NFZ, ponieważ w raporcie nr AOTM-OT-431-5/2014 (Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1)) inaczej określono kryteria kwalifikacji do drugiej linii leczenia („wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem 1 roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu”). Zapis z raportu nr AOTM-OT-431-5/2014 jest zgodny – zgodnie z ustaleniami analityków Agencji - z wytycznymi PUO z 2013 r. Można więc uznać, że nastąpiła zmiana wytycznych klinicznych w tym zakresie.

Stan sprawności jest w uzgodnionym programie lekowym oceniany wg skali WHO. Określenie stanu sprawności przy kwalifikacji jako „WHO 0-2” jest zgodne z kryteriami włączenia do badań uwzględnionych w analizie.

Należy też zwrócić uwagę, że w części badań klinicznych w kryteriach wyłączenia z badania była: transformacja choroby (do bardziej agresywnego chłoniaka). Kryterium to nie znajduje odzwierciedlenia w proponowanym programie lekowym.

Dalsze uwagi - patrz Rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dla populacji pacjentów z oporną lub nawrotową postacią przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) odnaleziono 2 rekomendacje negatywne (australijska **PTAC** [2015], irlandzka **NCPE** [2015]) oraz 2 pozytywne z czego jedna z ograniczeniami (francuska **HAS** [2015], kanadyjska **CADTH** [2015]) dla substancji ibrutynib. Aktualnie agencja walijska **AWMSG**, szkocka **SMC** i brytyjska **NICE** są w trakcie oceny zasadności finansowania ibrutynibu w opornym i nawrotowym CLL.

Uwagi dodatkowe

Brak

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny oraz Analiza kliniczna	
Matysiak 2014	Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. Hygeia Public Health 2014, 49(3): 435-441.
Hallek 2008	Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56. [Erratum, Blood 2008; 112:5259.]
Hallek 2012	Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. Blood. June 4, 2012. http://www.bloodjournal.org/content/111/12/5446.e-letters [dostęp 15.03.2016]
NCI-WG 1996	Cheson, B.D., Bennett, J.M., Grever, M., Kay, N., Keating, M.J., O'Brien, S. & Rai, K.R. (1996) National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood, 87, 4990–4997.
Robak 2008	Robak T et al. Przewlekła białaczka limfocytowa. [w:] Dmoszyńska A, Robak T. (red.), Podstawy hematologii, Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2008 str. 289-304.
Szczekliak 2013	Szczekliak A, et al. Interna Szczekliak 2013. Wydawca: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2013.
Szczekliak 2015	Szczekliak A, et al. Interna Szczekliak 2015. Wydawca: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2015.
Warzocha 2009	Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 37–46.
Badania pierwotne	
RESONATE / Byrd 2014	Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. New England Journal of Medicine 2014;371:213-223. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01578707 suplement do badania Byrd 2014: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1400376/suppl_file/nejmoa1400376_appendix.pdf Hillmen P, Brown JR, O'Brien S, et al. Abstract No. Abstract S693: Randomized Comparison of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma: Results From the Phase III PCYC-1112 RESONATE Trial. Paper presented at: Congress of the European Hematology Association, 2014; Milan, Italy. http://www.primeoncology.org/online_education/heme/2014/milan2014_vps/cil/-/media/Files/slides/2014/eha/vps/VPS_EHA_2014_Hillmen_AS.ashx [dostęp 08.03.2016]
Byrd 2013	Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine 2013;369:32-42. suplement do badania Byrd 2013: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215637/suppl_file/nejmoa1215637_appendix.pdf
Farooqui 2015	Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously un-treated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. The Lancet Oncology 2015;16:169-176.
NCT01744691	badanie ibrutinibu NCT01744691 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01744691 [dostęp 08.03.2016] O'Brien S, Jones JA, Coutre S, Mato AR, Hillmen P, Tam C, Osterborg A, Siddiqi T, Thirman MJ, Furman RR, Ilhan O, Keating M, Call TG, Brown JR, Stevens-Brogan M, Li Y, Fardis M, Clow F, James DF, Chu AD, Hallek M, Stilgenbauer S. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results from the Phase II RESONATE™-17 Trial. Blood 2014 Dec;124(21):327 http://www.bloodjournal.org/content/124/21/327 [dostęp 08.03.2016]
NCT01056510	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01056510 [dostęp 08.03.2016]
Fischer 2011	Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Journal of Clinical Oncology 2011;29:3559-3566.
Dziętczenia 2011	Dziętczenia J, Wróbel T, Mazur G et al. Bendamustyna +/- ibrutinib w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. Acta Haematologica Polonica 2011;42:251-255.
Pileckyte 2011	Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leukemia and Lymphoma 2011;52:1055-1065.
Dungarwalla 2008	Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, Catovsky D, Dearden CE, Matutes E. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. Haematologica 2008;93:475-476.
Castro 2008	Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2008;22:2048-2053.
NCT01313689 / Österborg 2014	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01313689 [dostęp 08.03.2016] Österborg A, Udvary M, Zaritsky A, Andersson P, Grosicki S, et al. Poster No. 4684: Ofatumumab (ofa) vs. physician's choice (PC) of therapy in patients (pts) with bulky fludarabine refractory (BFR) chronic lymphocytic leukemia (CLL):

	results of the Phase III study OMB114242. Paper presented at: 56th ASH Annual Meeting and Exposition, 2014; San Francisco, CA, USA. https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper75793.html [dostęp 08.03.2016]
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2010;8:50
Brown 2014	Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N, Coutre S, Tam C, Mulligan S, Jaeger U, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, Thornton P, Caligaris-Cappio F, Delgado J, Montillo M, DeVos S, Moreno C, Pagel J, Burger JA, Chung D, Lin J, Gau L, Chang B, McGreivy J, James DF, Byrd JC. 3331 Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html
Brown 2015	Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Safety in the Phase 3 RESONATE Trial Comparing Ibrutinib With Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). Poster presented at the 11th HOPA Annual Conference, March 25-28, 2015, Austin.
Furman 2014	Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, Barrientos JC, Zelenetz AD, Kipps TJ, Flinn I, Ghia P, Eradat H, Ervin T, Lamanna N, Coiffier B, Pettitt AR, Ma S, Stilgenbauer S, Cramer P, Aiello M, Johnson DM, Miller LL, Li D, Jahn TM, Dansey RD, Hallek M, O'Brien SM. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Mar 13;370(11):997-1007
Signorovitch 2012	Signorovitch JE, Skirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, Betts KA, Wu EQ. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. <i>Value Health</i> . 2012 Sep-Oct;15(6):940-7
Tolley 2013	Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>Eur J Health Econ</i> 2013;14:749-759
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2015	Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemia-small-lymphocytic-lymphoma-details
HAS 2015	IMBRUVICA (ibrutinib), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk
NCPE 2015	Ibrutinib (Imbruvica®) for CLL. 01/10/2015. http://www.ncpe.ie/news/ibrutinib-imbruvica/
PTAC 2015	PTAC meeting held on 5 & 6 November 2015. https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf
Rekomendacje kliniczne	
BSH 2015	BCSH CLL guidelines interim statement 2015 http://www.bcsghguidelines.com/documents/Interim_statement_CLL_guidelines_version6.pdf [dostęp 08.03.2016]
ESMO 2015	B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, P. Ghia, P. Hillmen, M. Hallek, C. Buske. Chronic lymphocytic leukaemia is the most common leukaemia in the Western world and generally affects older populations. These updated ESMO Clinical Practice Guidelines present the latest information on CLL including the diagnosis and molecular biology of CLL and treatment strategies for early and advanced disease. <i>Ann Oncol</i> (2015) 26 (suppl 5): v78-v84.
NCCN 2016	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
NICE 2009-2015	Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA359]. Published date: October 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta359 Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA174]. Published date: July 2009. https://www.nice.org.uk/guidance/ta174 Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA193]. Published date: July 2010. https://www.nice.org.uk/guidance/ta193 Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. NICE technology appraisal guidance [TA202]. Published date: October 2010. https://www.nice.org.uk/guidance/ta202
PTHIT + PALG-CLL 2014	Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2014 r. – raport Grupy Roboczej PTHIT oraz PALG – CLL. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001581414000802 (dostęp 16.03.2016)
PUO 2013	Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok (Zalecenia Polskiej Unii Onkologii). http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_przewlekla_bial_limfocytowa.pdf

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). ██████████ HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). ██████████ HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). ██████████ HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). ██████████ HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL). ██████████ HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa 2015 r.;
- Załącznik 6. Uzgodniony projekt programu lekowego.
- Załącznik 7. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Tabela 56. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu CLL na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Asparaginasum	Asparaginase 10000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.	5 fiol.	59099909 45528	1001.0, Asparaginasum	1933,2	2029,86	2029,86	C.1.	bezpłatne	0
	Asparaginase 5000 medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.	5 fiol.	59099909 45429	1001.0, Asparaginasum	1393,2	1462,86	1462,86	C.1.	bezpłatne	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.a 10 ml	59099909 46983	1003.0, Bleomycinum	97,2	102,06	102,06	C.3.	bezpłatne	0
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	59099911 98145	1115.0, Bendamustyna	972	1020,6	893,03	C.67.	bezpłatne	0
		5 fiol. a 100 mg	59099911 98183		3888	4082,4	3572,1			
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	59099912 02415	1115.0, Bendamustyna	3402	3572,1	3572,1	C.67.	bezpłatne	0
		5 fiol.po 25 mg	59099912 02439		849,96	892,46	892,46		bezpłatne	0
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	59099908 02210	1115.0, Bendamustyna	1563,53	1641,71	893,03	C.67.	bezpłatne	0
		5 fiol. a 100 mg	59099908 02234		6254,11	6566,82	3572,1			
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	59099908 16156	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatne	0
		1 fiol. po 15 ml	59099908 16163		40,5	42,53	42,53			
		1 fiol. po 45 ml	59099908 16170		102,06	107,16	107,16			

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
		1 fiol. po 60 ml	59099908 16187		174,96	183,71	183,71			
		1 fiol. po 100 ml	59099908 16194		260,28	273,29	273,29			
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	59099904 50015	1005.0, Carboplatinum	21,6	22,68	22,68	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	59099904 50022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	59099904 50039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	147,42	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	59099906 62753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	59099906 62760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099907 76726	1005.0, Carboplatinum	12,96	13,61	13,61	C.6.	bezpłatne	0
1 fiol. a 15 ml		59099907 76733	43,2		45,36	45,36				
1 fiol. a 45 ml		59099907 76740	108		113,4	113,4				
1 fiol.a 60 ml		59099908 51058	167,56		175,94	175,94				
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099904 77418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatne	0
1 fiol.a 15 ml		59099904 77425	41,91		44,01	44,01				
1 fiol.a 45 ml		59099904 77432	102,29		107,4	107,4				

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]	
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powl., 2 mg	25 tabl.	5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C.8.	bezpłatne	0	
Cisplatinum	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0	
		1 fiol.a 50 ml	5909990722631		32,40	34,02	34,02				
		1 fiol.a 100 ml	5909990722648		64,80	68,04	68,04				
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0	
		1 fiol.a 50 ml	5909990958504		42,12	44,23	44,23				
		1 fiol.a 100 ml	5909990958535		75,6	79,38	79,38				
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,8	6,8	C.11.	bezpłatne	0	
		1 fiol.a 25 ml	5909990838752		20,52	21,55	21,55				
		1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,29	36,29				
		1 fiol. a 100 ml	5909990894772		64,8	68,04	68,04				
	Cladribinum	Biodr bin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990713417	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C.12.	bezpłatne	0
	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg		1 fiol.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0	
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g		1 fiol.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0	

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	59099901 81216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	59099901 81223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	59099906 24935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,9	176,9	C.14.	bezpłatne	0
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	59099906 40188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	59099910 28084	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099910 28091	1011.1, Cytarabinum	39,96	41,96	41,96	C.14.	bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	59099910 28107	1011.1, Cytarabinum	79,92	83,92	83,92	C.14.	bezpłatne	0
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	59099910 28138	1011.1, Cytarabinum	151,24	158,80	158,80	C.14.	bezpłatne	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	59099901 54715	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatne	0
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. (+ rozp.)	59099903 14515	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatne	0
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	59099903 14614	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatne	0
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	59099902 19278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318	6633,9	6633,9	C.15.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
Dacarbazinum	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	59099904 66924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	158,76	C.16.	bezpłatne	0
	Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	59099904 67020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	317,52	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	59099910 29500	1012.0, Dacarbazinum	151,2	158,76	158,76	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	59099910 29807	1012.0, Dacarbazinum	151,2	158,76	158,76	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	59099910 29609	1012.0, Dacarbazinum	302,4	317,52	317,52	C.16.	bezpłatne	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	59099910 29708	1012.0, Dacarbazinum	75,6	79,38	79,38	C.16.	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099904 71010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatne	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	59099904 71027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	59099902 35612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	8,16	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	59099904 29011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	8,16	C.20.	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	59099904 29028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	40,82	C.20.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	59099906 14837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	81,64	C.20.	bezpłatne	0	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	59099906 14844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	163,28	C.20.	bezpłatne	0	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099908 59405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,16	C.20.	bezpłatne	0	
		1 fiol.a 10 ml	59099908 59443		30,24	31,75	16,33				
		1 fiol.a 25 ml	59099908 59474		38,88	40,82	40,82				
		1 fiol.a 75 ml	59099908 59481		103,68	108,86	108,86				
		1 fiol.a 100 ml	59099908 59535		138,24	145,15	145,15				
		1 fiol.a 5 ml	59099908 51386		7,24	7,60	7,60				
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	59099908 51393	1014.1, Doxorubicinum	32,4	34,02	34,02	C.20.	bezpłatne	0	
		1 fiol.a 100 ml	59099908 51409		135	141,75	141,75				
		1 fiol.a 10 ml	59099910 30599		17,28	18,14	16,33				
	Epirubicini hydrochlorid um	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099906 61497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	20,41	C.23.	bezpłatne	0
			1 fiol.a 10 ml	59099906 61503		64,8	68,04	40,82			
1 fiol.a 25 ml			59099906 61527	87,48		91,85	91,85				
1 fiol.a 50 ml			59099906 61534	174,96		183,71	183,71				
1 fiol.a 100 ml			59099906 61541	349,92		367,42	367,42				

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	59099911 04313	1015.0, Epirubicinum	33,48	35,15	20,91	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	59099911 04320	1015.0, Epirubicinum	167,40	175,77	104,56	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	59099911 04337	1015.0, Epirubicinum	334,80	351,54	209,11	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	59099911 04344	1015.0, Epirubicinum	669,60	703,08	418,22	C.23.	bezpłatne	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	59099907 96373	1015.0, Epirubicinum	21,6	22,68	20,41	C.23.	bezpłatne	0
		1 fiol.a 10 ml	59099907 96380		61,56	64,64	40,82			
		1 fiol. a 25 ml	59099907 96397		86,4	90,72	90,72			
		1 fiol. a 100 ml	59099907 96403		345,6	362,88	362,88			
		1 fiol.a 50 ml	59099910 29869		185,76	195,05	195,05			
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099906 45275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	20,41	C.23.	bezpłatne	0
		1 fiol.a 25 ml	59099906 45299		102,47	107,59	102,06			
		1 fiol.a 50 ml	59099906 45305		199,15	209,11	204,12			
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	59099907 52416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	20,41	C.23.	bezpłatne	0
		1 fiol.a 25 ml	59099907 52515		138,24	145,15	102,06			

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	59099907 76016	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	C.24.	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	59099907 76115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01	C.24.	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	59099907 76214	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	34,02	C.24.	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	59099907 76313	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	68,04	C.24.	bezpłatne	0
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099910 70083	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	C.24.	bezpłatne	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	59099911 98121	1016.0, Etoposidum	14,04	14,74	14,74	C.24.	bezpłatne	0
		1 fiol.a 12,5 ml	59099911 98138	1016.0, Etoposidum	35,10	36,86	36,86	C.24.	bezpłatne	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg	15 tabl.	59099911 83318	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,2	1310,2	C.25.	bezpłatne	0
		20 tabl.	59099911 83325		1663,74	1746,93	1746,93			
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	59099900 82377	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18	C.25.	bezpłatne	0
Idarubicini hydrochlorid um	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	1 fiol.a 5 ml	59099902 36114	1022.0, Idarubicinum	410,40	430,92	430,92	C.30.	bezpłatne	0
	Zavedos, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.a 10 ml	59099902 36213	1022.0, Idarubicinum	766,80	805,14	805,14	C.30.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	59099902 41118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	59099902 41217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,5	C.31.	bezpłatne	0
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	59099908 58118	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	302,10	317,21	317,21	C.34.	bezpłatne	0
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	59099908 58217	1024.3, Interferonum alfa recombinatum 2b	503,49	528,66	528,66	C.34.	bezpłatne	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	59099901 86112	1027.0, Mercaptopurinum	21,06	22,11	22,11	C.40.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	59099903 33936	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	396,90	C.41.	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	59099904 53726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	59099904 53825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	59099904 53924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	59099901 11619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17,00	16,99	C.41.	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka Opak.	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WPD [PLN]
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	59099907 30346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,80	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0
Pegasparag asum	Oncaspar, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml	1 fiol.a 5 ml	59099909 50812	1033.0, Pegasparagasum	5130,00	5386,50	5386,50	C.48.	bezpłatne	0
Rituximabu m	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	59099904 18817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	C.51.	bezpłatne	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	59099904 18824	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	C.51.	bezpłatne	0
Tioguaninu m	Lanvis, tabl., 40 mg	25 tabl.	59099901 85214	1100.0, Tioguaninum	677,70	711,59	711,59	C.56.	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. (+ rozp.)	59099901 17321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80	226,80	C.60.	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. (+ rozp.)	59099901 17413	1041.0, Vincristinum	259,20	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	59099906 69493	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22	C.61.	bezpłatne	0
		1 fiol.a 5 ml	59099906 69523		125,28	131,54	131,54			

WDP – wysokość dopłaty pacjenta. UCZ – urzędowa cena zbytu.