



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem  
w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.22.2017

Data ukończenia: 4 sierpnia 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland 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:** Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** 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

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AIHA</b>	autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. Autoimmune Hemolytic Anemia)
<b>AIN</b>	autoimmunizacyjna neutropenia (ang. Autoimmune Neutropenia)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALC</b>	bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count)
<b>allo-HSCT</b>	alogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>auto-HSCT</b>	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
<b>AW</b>	analiza wnioskodawcy
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCR</b>	receptor komórek B (ang. B-Cell Antigen Receptor)
<b>bd</b>	brak danych
<b>BEND</b>	bendamustyna
<b>BEND + RTX</b>	bendamustyna, rytuksymab
<b>BIA</b>	analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<b>B-PLL</b>	B-komórkowa białaczka prolimfocytowa (ang. B-Cell Prolymphocytic Leukemia)
<b>BTK</b>	kinaza tyrozynowa Brutona
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHOP</b>	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
<b>CLB</b>	chlorambucyl
<b>CLL/PBL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
<b>CMV</b>	wirus cytomegalii
<b>COP</b>	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. Defined Daily Dose)
<b>DLBCL</b>	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FC</b>	schemat chemioterapii zawierający: fludarabinę i cyklofosfamid
<b>FCR</b>	schemat chemioterapii zawierający: fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FR</b>	fludarabina, rytuksymab
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>HDMP</b>	wysokie dawki metyloprednizolonu
<b>HDMP+R</b>	rytuksymab + wysokie dawki metyloprednizolonu
<b>HL</b>	chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma)
<b>HLA</b>	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. Human Leukocyte Antigens)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. Hazard Ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>i.v.</b>	dożylnie podanie leku (intravenous)
<b>IA</b>	pośrednia analiza wyników (ang. Interim Analysis)
<b>IDL</b>	idelalazyb
<b>iNHL</b>	przewlekłe chłoniaki nieziarnicze (ang. Indolent Non-Hodgkin Lymphoma)
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
<b>ITP</b>	pierwotna małopłytkowość immunologiczna (ang. Immune Thrombocytopenic Purpura)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
<b>IWCLL</b>	międzynarodowe warsztaty CLL (ang. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (ang. Lactate Dehydrogenase)
<b>Lek</b>	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.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana populacja ITT (ang. Modified Intention To Treat)
<b>MRD</b>	choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. Number Needed To Treat)
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
<b>OFAR</b>	oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
<b>ORR</b>	obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. Overall Response Rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
<b>p.o.</b>	doustne podanie leku (per os)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression Free Survival)
<b>PICO</b>	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PJP</b>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź/remisja (ang. Partial Response/Remission)
<b>PRCA</b>	czystoczerwonokrwinkowa aplazja szpiku (ang. Pure Red Cell Aplasia)
<b>QALY(G)</b>	lata życia skorygowane o jakość (zyskane) (ang. quality-adjusted life years (gained))

<b>R/R CLL</b>	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia)
<b>R-CHOP</b>	schemat chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>RP/RK</b>	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
<b>RTX / R</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. Stable Disease)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
<b>SLL</b>	mały chłoniak z komórek B (ang. Small Lymphocytic Lymphoma)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TP53</b>	gen kodujący białko p53, umiejscowiony na chromosomie 17 w locus 17p13.1
<b>TRM</b>	odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (ang. Treatment-Related Mortality)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WM</b>	makroglobulinemia Waldenströma
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW B</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu B
<b>WZW C</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu C

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	19
3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
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 .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia .....	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>48</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	55
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	55
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	59
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	61
5.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>66</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	75
6.4.	Komentarz Agencji .....	75
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>79</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>81</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>83</b>
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>84</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>88</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>92</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.05.2017 r.  
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.152.2017.14.DJ  
PLR.4600.153.2017.14.DJ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
  - Zydelig, idelalizyb, tabl. powl., 100 mg; 60 tabl. EAN 5391507141194
  - Zydelig, idelalizyb, tabl. powl., 150 mg; 60 tabl. EAN 5391507141200
- Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 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:

- Zydelig, idelalizyb, tabl. powl., 100 mg; 60 tabl. EAN 5391507141194 –
- Zydelig, idelalizyb, tabl. powl., 150 mg; 60 tabl. EAN 5391507141200 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

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

Gilead Sciences International Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Wielka Brytania

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23 maja 2017 r., znak PLR.4600.152.2017.14.DJ PLR.4600.153.2017.14.DJ, 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Zydelig (idelalizyb)**:

- Zydelig, idelalizyb, tabl.powl., 100 mg; 60 tabl. EAN 5391507141194 oraz
- Zydelig, idelalizyb, tabl.powl., 150 mg; 60 tabl. EAN 5391507141200

w ramach programu lekowego „**Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)**”.

Należy zwrócić uwagę, że w nazwie programu lekowego - „**Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)**” występuje błąd, ponieważ w kodzie ICD-10 brak jest litery C (powinno być C91.1 zamiast 91.1).

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27 czerwca 2017 r., znak OT.4351.22.2017.AZa.3. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24 lipca 2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [redacted]  
[redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, luty 2017 r.;
- Analiza kliniczna. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.;
- Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.;
- Analiza wpływu na budżet. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.;
- Analiza racjonalizacyjna. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Zydelig, tabl. powł., 100 mg; 60 tabl. EAN 5391507141194
	Zydelig, tabl. powł., 150 mg; 60 tabl. EAN 5391507141200
<b>Kod ATC</b>	L01XX47 – leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	idelalizyb
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu Zydelig to 150 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytoli p110δ (PI3Kδ), która wykazuje nadaktywność w B-komórkowych nowotworach złośliwych i ma podstawowe znaczenie dla wielu szlaków sygnalizacyjnych, które kierują proliferacją, przeżyciem, umiejscowieniem i retencją komórek nowotworowych w tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym. Idelalizyb jest wybiórczym inhibitorem wiązania adenosyno-5'-trifosforanu (ATP) z domeną katalityczną PI3Kδ, prowadząc do zahamowania fosforylacji fosfatydyloinozytoli, kluczowego lipidowego wtórnego przekazań ka i zapobieżenia fosforylacji Akt (kinazy białkowej B). Idelalizyb indukuje apoptozę i hamuje proliferację w liniach komórkowych pochodzących ze złośliwych komórek B i w pierwotnych komórkach nowotworowych. Idelalizyb poprzez zahamowanie przekazywania sygnałów przez receptory chemokin CXCR4 i CXCR5, indukowane odpowiednio przez CXCL12 i CXCL13, hamuje osadzanie i retencję złośliwych komórek B w mikrośrodkowisku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym.

[Źródło: ChPL Zydelig]

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.09.2014 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/938/001, EU/1/14/938/002
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL): • którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub • jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku delekcji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, u których nie można stosować chemioimmunoterapii.
	Produkt Zydelig jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. Follicular Lymphoma, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE – należy zwrócić uwagę, że lek został wycofany z listy leków sierocych w październiku 2013 r. na prośbę sponsora (decyzja EU/3/13/1173)*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	NIE
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK

\* [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/09/human\\_orphan\\_001251.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/09/human_orphan_001251.jsp)

[Źródło: ChPL Zydelig, Zydelig EMA]



	5	U pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalazybu aż do ustąpienia zakażenia; w przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalazybu przewyższają zagrożenia, należy rozważyć wyprzedzające leczenie CMV
	6	Rezygnacja pacjenta
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	1	Ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina)
	2	Ocena bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC)
	3	Badanie występowania delecji 17p lub potwierdzenia mutacji TP53
	4	Ocena sprawności wg skali ECOG/WHO
	5	Serologiczne badanie wirusologiczne (CMV, WZW B, WZW C)
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1	Ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina) co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii, a następnie zgodnie ze wskazaniem klinicznym; w przypadku zaobserwowania zwiększenia aktywności ALT lub AST stopnia 2. lub powyżej, pacjentów należy monitorować raz na tydzień aż do powrotu wartości do stopnia 1. lub poniżej
	2	Ocena bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC) co najmniej raz na dwa tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia idelalazybem i co najmniej raz w tygodniu u pacjentów z $ANC < 1000/mm^3$
	3	Okresowo kliniczne i laboratoryjne badania przesiewowe w kierunku zakażenia CMV
	4	Pierwsza ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona po 3 miesiącach terapii, kolejne co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoczęcia terapii, następnie co 6 miesięcy
		Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami IWCLL.

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w rozdziale poniżej oraz w Rozdziale 8 *Uwagi do zapisów programu lekowego*.

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Nieprawidłowy jest tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”, gdzie nie został jednoznacznie wskazany podkod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Prawidłowo tytuł wnioskowanego programu powinien brzmieć „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1)”. **Tytuł programu lekowego wymaga korekty w tym zakresie.**

#### Wnioskowany program lekowy

Program lekowy uwzględnia większość ograniczeń stosowania leku wynikających z ChPL. Pominięto jednak istotny wymóg podawania wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem leczenia profilaktycznego *Pneumocystis jiroveci*. Zgodnie z zapisami ChPL Zydelig: „Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia.”

Pozostałe uwagi analityków Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

#### Kategoria refundacyjna

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

#### Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka dalece nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.

Należy także zwrócić uwagę, że wnioskodawca [REDACTED].

Zdaniem analityków Agencji optymalne byłoby pokrycie w ramach RSS kosztów wykonania badań potwierdzających delecję 17p i/lub mutację TP53 (patrz również analiza ekonomiczna).

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: C91.1 – PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA

#### **Definicja**

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.

#### **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.

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

## Etologia 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
<b>Zmodyfikowana klasyfikacja Rai</b>		
	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		Średnie 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 <sup>9</sup> /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 7, 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/m<sup>2</sup>/d. i cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 2.–4. pierwszego cyklu oraz w dniach 1.–3. w cyklach od 2. do 6. oraz rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> 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 chlorambucylu (10 mg/m<sup>2</sup>/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 (metylprednizolon 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.

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.

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 <sup>9</sup> /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"> <li>– gorączka (&gt; 38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji</li> <li>– poty nocne utrzymujące się przez ≥ 1 miesiąc bez obecności infekcji</li> <li>– chudnięcie, tj. utrata ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy</li> <li>– upośledzenie stanu ogólnego w stopniu &gt; 1 wg kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</li> </ul>

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

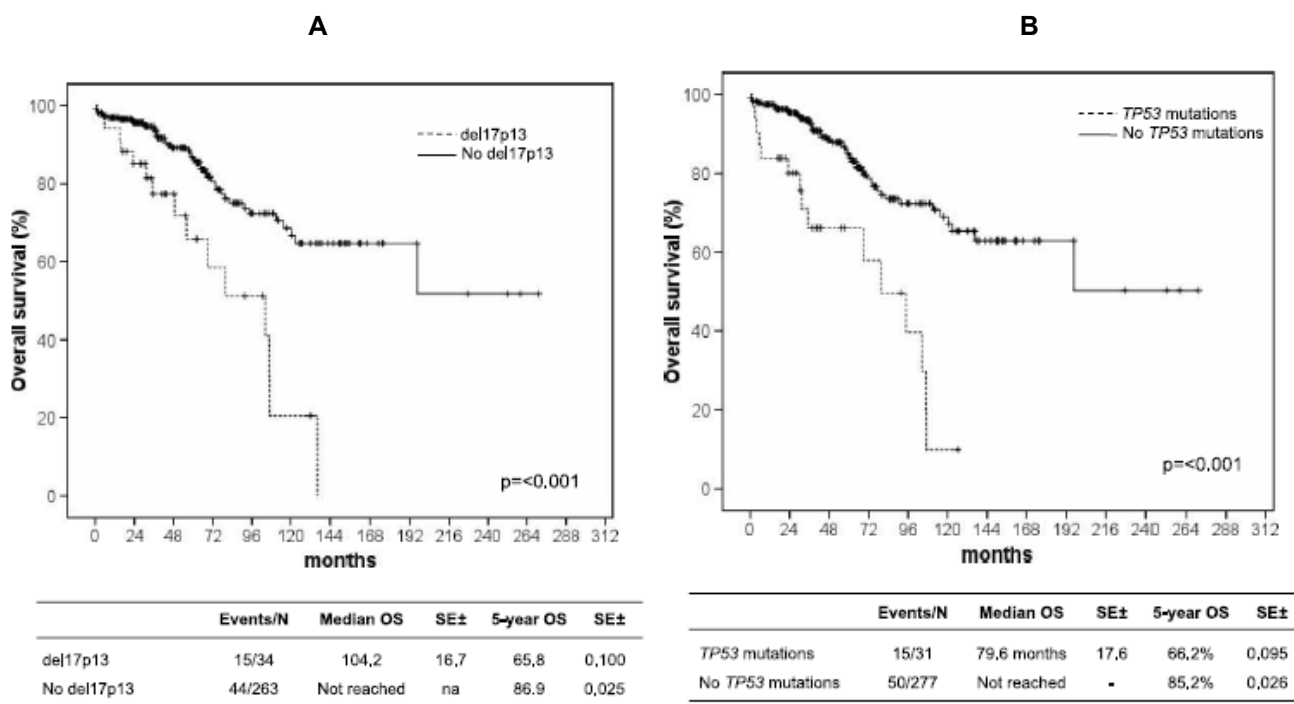
Dzięki rozwojowi technik biologii molekularnej w praktyce klinicznej pojawiły się nowe, czułe i specyficzne markery predykcyjne CLL, a przydatność kolejnych biomarkerów jest weryfikowana w licznych badaniach naukowych.

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.

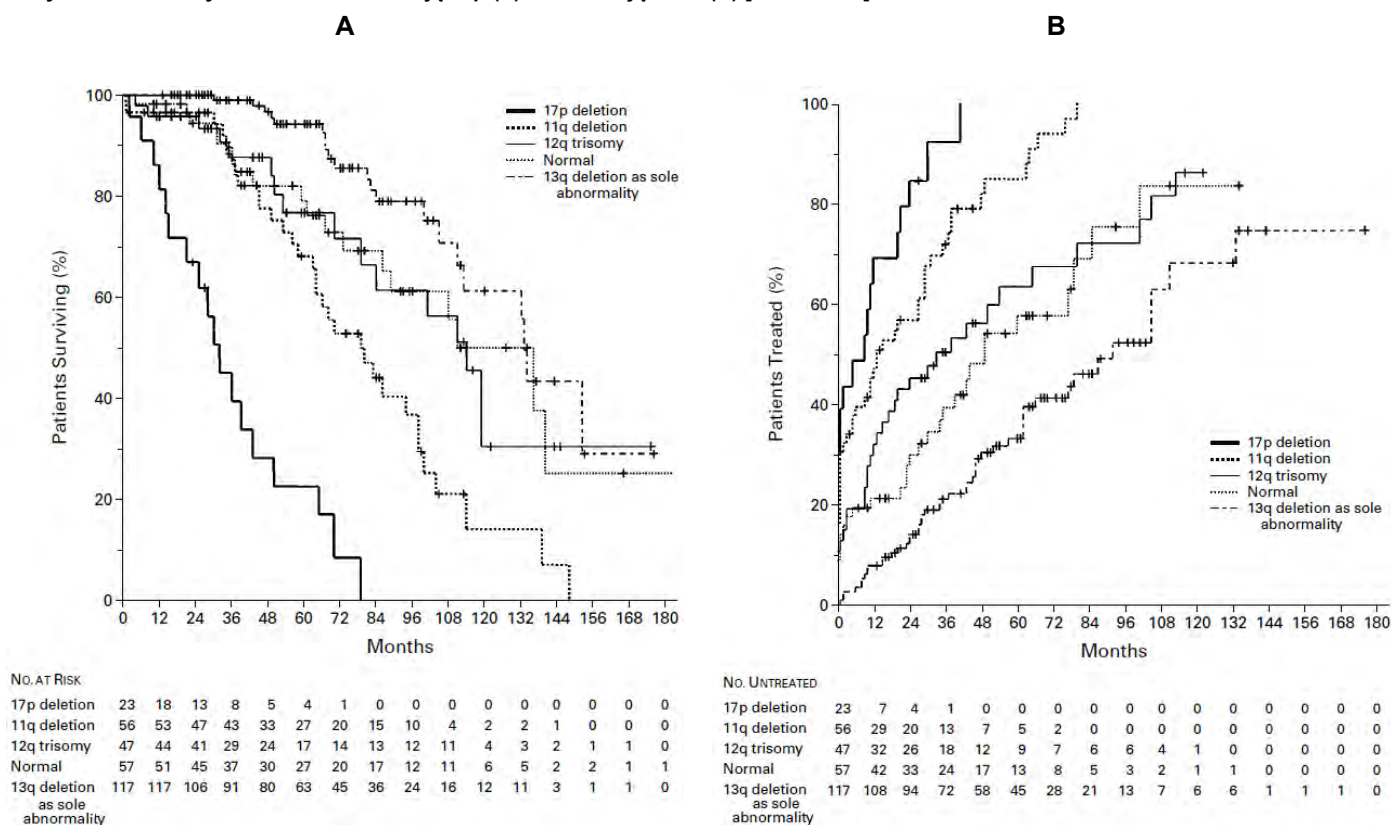
Delecja ramienia krótkiego chromosomu 17 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, związanym z szybszą progresją choroby i krótszą medianą czasu całkowitego przeżycia. U chorych z del17p zaobserwowano skłonności do występowania trombocytopenii oraz niskiego stężenia hemoglobiny. Anomalia ta polega na utracie genu supresorowego TP53, odgrywającego kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego i w procesie apoptozy. Chorzy z del17p tracą gen supresorowy TP53 i w konsekwencji stają się odporni na leczenie chemioterapeutykami, których mechanizm działania zależy 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





Rysunek 1. Przeżycie całkowite z delecją 17p (A) lub mutacją TP53 (B) [Rossi 2009]



Rysunek 2. Prawdopodobieństwo przeżycia (A) oraz prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby (B) u pacjentów z CLL (od momentu jej zdiagnozowania) w zależności od obecności lub braku aberracji cytogenetycznych, w tym del17p [Döhner 2000]

Powyższe dane dotyczą wszystkich linii leczenia, a nie tylko wnioskowanej populacji, czyli pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 linię leczenia.

## Markery surowicze o znaczeniu klinicznym

Markery surowicze, choć nie są specyficzne dla CLL, dobrze odzwierciedlają aktywność i przebieg choroby. Zalicza się do nich stężenie b2-mikroglobuliny, aktywność TK w surowicy, LDH i stężenie angiopoetyny 2 (Ang-2).

Źródło: Stelmach 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). Jedyną 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 analizie 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.

Źródło: AWA OT.4351.2.2016



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

**W analizowanej podgrupie chorych z zaburzeniami genetycznymi rokowanie jest gorsze niż w ogólnej populacji pacjentów z CLL.** Delecja ramienia krótkiego chromosomu 17 jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, związanym z szybszą progresją choroby i krótszą medianą czasu całkowitego przeżycia. Pacjenci z obecnością mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem, także po zastosowaniu schematu FCR.

## Przebieg naturalny

CLL uważa się za chorobę o łagodnym przebiegu, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w której zgony 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

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

#### Dane KRN

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2014 r. w Polsce zarejestrowano 1 989 przypadków białaczki limfatycznej (ICD-10: C91, nie wyszczególniono podkodów C91.1). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

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

Liczba zachorowań dla rozpoznania	2011		2012		2013		2014	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna)	630	925	691	968	977	1 257	828	1 161
	1 555		1 659		2 234		1 989	

[Źródło: KRN / Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://onkologia.org.pl/raporty/>]

Tabela 9. Liczba zgonów – pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: C91 białaczka limfatyczna (nie wyszczególniono podkodów C91.1)

Liczba zgonów dla rozpoznania	2011		2012		2013		2014	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna)	559	742	540	714	536	771	502	699
	1 301		1 254		1 307		1 201	

[Źródło: KRN / Raporty Centrum Onkologii w Warszawie <http://onkologia.org.pl/raporty/>]

#### Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych z wskazaniem określonym we wniosku.

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Parametr	dr hab. n. med Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	[REDACTED]
Liczba osób w Polsce	100-160	Oszacowanie własne. Liczba osób z nawrotową/oporną przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p jest bardzo trudna do oszacowania w związku z trudnym do ustalenia odsetkiem osób poddanych badaniom cytogenetycznym w kierunku delecji 17p w różnych ośrodkach hematologicznych. W mojej ocenie jest to poniżej 200 chorych. Badania mutacji TP53 nie są obecnie wykonywane rutynowo w żadnym ośrodku hematologicznym w Polsce.
Liczba nowych przypadków w ciągu roku	40-60	Oszacowanie własne. Liczba bardzo trudna do ustalenia, prawdopodobnie zbliżona do 50 chorych rocznie. Jednak mała liczba takich chorych jest związana z niską częstością wykonywania badań genetycznych.

#### Dane NFZ

Na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej, w celu aktualizacji posiadanych danych dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1, wysłano zapytanie do NFZ o liczbę wszystkich pacjentów z danym rozpoznaniem oraz pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego. Dane przekazane przez NFZ pismem znak DAIS.070.8.2017 2017.39744.BKA z dnia 20 lipca 2017 r. nie pokrywały się z danymi uzyskanymi przez Agencję z NFZ na potrzeby analizy weryfikacyjnej nr OT.4351.2.2016 w 2016 r.

W celu zachowania spójności z wcześniejszą oceną Agencji dotyczącą analogicznej subpopulacji pacjentów z del17p lub/i mTP53 [opracowanie OT.434.44.2016], zdecydowano się przedstawić dane otrzymane w 2016 r., które zostały wykorzystywane w ww. opracowaniu Agencji.

Tabela 11. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C91.1

Rok	2012	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1, jako rozpoznanie główne lub współistniejące	12 656	13 581	15 742	16 704
Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia)	3 251	3 258	3 382	3 342

Źródło: dane NFZ - dane z BO XI na dzień 12-03-2016 (pismo znak DGL.036.20.2016.W.06855.PD, z dnia 15.03.2016 r.)

Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane znajdujące się w tabeli powyżej dotyczą wszystkich pacjentów z przedmiotowym problemem zdrowotnym (pacjenci kwalifikujący się do kodu ICD-10: C91.1) – **bez wyróżniania subpopulacji** pacjentów spełniających główny wymóg programu lekowego (dorośli z potwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53).

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

### 3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**), <https://www.nice.org.uk/>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (**SIGN**), [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami CLL:
  - National Comprehensive Cancer Network (**NCCN**), <https://www.nccn.org>
  - European Society for Medical Oncology (**ESMO**), [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
  - Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (**PALG-CLL**), <http://www.palg.witaj.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (**PTHiT**), <http://pthit.pl/>
  - Polska Unia Onkologii (**PUO**), <http://www.puo.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (**PTOK**), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)
  - American Society of Clinical Oncology (**ASCO**), [www.asco.org](http://www.asco.org)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 5-6 lipca 2017 r.

W związku z faktem, iż idelalizyb został zarejestrowany w EU we wnioskowanym wskazaniu pod koniec 2014 r., wyszukanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po tej dacie (czyli wydanych od roku 2015). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Natomiast w związku z faktem, że przedmiotem niniejszego opracowania jest populacja pacjentów z stwierdzoną mutacją (delecją 17p lub mutacją TP53) skupiono się na przedstawieniu informacji dotyczących tej subpopulacji.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
PTHiT, PALG-CLL 2016 (Polska)	Leczenie odpornej lub nawrotowej CLL u pacjentów ze stwierdzoną delecją 17p lub mutacją TP53:	
	młodszy bez innych chorób:	starsi z współistniejącymi chorobami:
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brutynib</li> <li>▪ idelalizyb + R</li> <li>▪ HDMP/-R</li> <li>▪ rozważyć allo-HSCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brutyn b</li> <li>▪ idelalizyb + R</li> <li>▪ HDMP/-R</li> <li>▪ badania kliniczne</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)		Rekomendowane interwencje																									
		▪ badania kliniczne																									
<b>NICE 2015-2016</b> (Wielka Brytania)	<b>2015</b> (akt. 2016)	<p><b>Idelalizyb</b> (produkt leczniczy Zydelig) w skojarzeniu z rytuksymabem jest rekomendowany jako opcja u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, u których nie można stosować innych terapii,</li> <li>• wcześniej leczonych z nawrotem w ciągu 2 lat.</li> </ul>																									
<b>ESMO 2015-2017</b> (Europa)	<b>2015</b> (akt. 2017)	<p><b>Leczenie odpornej/nawrotowej postaci CLL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemoimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</li> <li>• zalecane opcje [III, B]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib,</li> <li>○ inhibitor PI3K (<b>idelalizyb</b>) w skojarzeniu z rytuksymabem,</li> <li>○ antagoniści BCL2, wenetoklaks (jeśli pacjent nie odpowiedział na inhibitory BCR).</li> </ul> </li> </ul> <p>Inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53.</p> <p>Jeśli pacjent nie odpowiedział na inhibitory BCR zalecana jest zmiana terapii na antagonistów BCL2, jeśli są dostępne. Drugim wyborem jest zmiana na inny inhibitor BCR (np. z inhibitora Btk na inhibitor PI3K lub na odwrót).</p> <p>Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT [V, B].</p> <p><b>Jeśli pacjent nie odpowiedział na inhibitor BCR zalecana jest zmiana terapii na inhibitor BCL2</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b></td> <td>Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td><b>B</b></td> <td>Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td><b>C</b></td> <td>Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td><b>D</b></td> <td>Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td><b>E</b></td> <td>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> <tr> <td><b>I</b></td> <td>Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności</td> </tr> <tr> <td><b>II</b></td> <td>Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami</td> </tr> <tr> <td><b>III</b></td> <td>Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td><b>IV</b></td> <td>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td><b>V</b></td> <td>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>		Siła rekomendacji	Definicja	<b>A</b>	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	<b>B</b>	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	<b>C</b>	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	<b>D</b>	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane	<b>E</b>	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	<b>I</b>	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności	<b>II</b>	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami	<b>III</b>	Prospektywne badania kohortowe	<b>IV</b>	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	<b>V</b>	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																										
<b>A</b>	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																										
<b>B</b>	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																										
<b>C</b>	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																										
<b>D</b>	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane																										
<b>E</b>	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane																										
Jakość dowodów	Definicja																										
<b>I</b>	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności																										
<b>II</b>	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami																										
<b>III</b>	Prospektywne badania kohortowe																										
<b>IV</b>	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																										
<b>V</b>	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																										
<b>NCCN 2017</b> (Stany Zjednoczone)		<p><b>Nawrót choroby lub oporność na leczenie – pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP53</b> [kategoria 2A]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania kliniczne</li> <li>• Ibrutinib</li> <li>• Wenetoklaks ± rytuksymab</li> <li>• <b>Idelalizyb</b> + rytuksymab</li> <li>• <b>Idelalizyb</b></li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• Lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• Alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• Ofatumumab</li> <li>• OFAR (oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab).</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Kategoria 1</b></td> <td>W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td><b>Kategoria 2A</b></td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>		Kategoria dowodów	Definicja	<b>Kategoria 1</b>	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	<b>Kategoria 2A</b>	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																		
Kategoria dowodów	Definicja																										
<b>Kategoria 1</b>	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																										
<b>Kategoria 2A</b>	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.																										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<b>Kategoria 2B</b>	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
	<b>Kategoria 3</b>	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.

akt. – aktualizacja; PTHiT – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; PALG-CLL – Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*); NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. *National Comprehensive Cancer Network*).

### Rokowanie u chorych z del(17p) i/lub mutacją TP53

Zgodnie z wytycznymi europejskimi (ESMO 2015) pacjenci z obecnością mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem, także po zastosowaniu schematu FCR. Wytyczne PTHiT i PALG-CLL 2016 potwierdzają tę informację, wskazując na korelację pomiędzy obecnością delekcji 17p/mutacji TP53 a opornością na terapię lekami alkilującymi oraz analogami puryn.

### Terapie zalecane ≥2 linii CLL u chorych z del(17p) i/lub mutacją TP53


W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delekcji 17p i/ lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. Zalecanymi przez prawie wszystkie odnalezione wytyczne (w tym najnowsze wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie) opcjami leczenia ≥II linii CLL z obecnością del(17p) i/lub mutacją TP53 są **inhibitory przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy tj. ibrutynib i idelalizyb (ten ostatni przede wszystkim w skojarzeniu z rytuksymabem)**. Dodatkowo wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania antagonisty BCL2 – wenetoklaksu. Większość odnalezionych wytycznych pacjentom z del(17p) i/lub mutacją TP53 zaleca również udział w badaniach klinicznych.

W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii (ibrutynib, idelalizyb, wenetoklaks) można zastosować wysokie dawki metyloprednizolonu skojarzonego z rytuksymabem (HDMP + rytuksymab) lub ewentualnie schematy zawierające alemtuzumab, jednak zwraca się uwagę na jego toksyczność.

## 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 3 z nich, z których jedna nie została dopuszczona do dalszych prac ze względu na konflikt interesów.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	
dr hab. n. med Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Alemtuzumab – najtańsza Ibrutynib – najskuteczniejsza, rekomendowana Wenetoklaks – najskuteczniejsza, rekomendowana
	Rytuksymab+ metyloprednizolon -50% - najskuteczniejsza Metyloprednizolon -25% - najtańsza Bendamustyna + rytuksymab – 25% - rekomendowana

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 71) obecnie we wskazaniu ICD-10: C91.1 ze środków publicznych w Polsce finansowane są odpowiednie schematy w ramach chemioterapii, np. BEND + RTX. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

W ramach programu lekowego aktualnie refundowany jest obinutuzumab w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)”. Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną CLL, u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób

współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Z powodu różnic we wskazaniu obinutuzumab nie był rozważany jako komparator dla idelalizybu.

Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane w katalogu chemioterapii (zał. C obwieszczenia) we wskazaniu ICD 10: C91.1

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ICD-10: C91.1	Odpłatność
<b>Asparaginaza</b>	Asparaginase 10000 medac, Asparaginase 5000 medac	Bezpłatnie
<b>Bleomycyna</b>	Bleomedac	Bezpłatnie
<b>Bendamustyna</b>	Bendamustine Accord	Bezpłatnie
	Bendamustine Actavis	Bezpłatnie
	Bendamustine Glenmark	Bezpłatnie
	Bendamustine Intas	Bezpłatnie
	Bendamustine Kabi	Bezpłatnie
	Bendamustine Sandoz	Bezpłatnie
	Bendamustine STADA	Bezpłatnie
	Bendamustine Zentiva	Bezpłatnie
	Levact	Bezpłatnie
<b>Chlorambucyl</b>	Leukeran	Bezpłatnie
<b>Cisplatyna</b>	Cisplatin Teva	Bezpłatnie
	Cisplatin-Ebewe	Bezpłatnie
	Cisplatinum Accord	Bezpłatnie
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan	Bezpłatnie
<b>Cytarabina</b>	Alexan	Bezpłatnie
	Cytarabine Kabi	Bezpłatnie
	Cytosar	Bezpłatnie
	DepoCyte	Bezpłatnie
<b>Dakarbazyne</b>	Detimedac	Bezpłatnie
<b>Doksorubicyna</b>	Adriblastina PFS	Bezpłatnie
	Caelyx	Bezpłatnie
	Doxorubicin-Ebewe	Bezpłatnie
	Doxorubicin medac	Bezpłatnie
	Doxorubicinum Accord	Bezpłatnie
	Myocet	Bezpłatnie
<b>Epirubicyna</b>	Epimedac	Bezpłatnie
	Epirubicin-Ebewe	Bezpłatnie
	Epirubicin Accord	Bezpłatnie
	Episindan	Bezpłatnie

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu ICD-10: C91.1	Odpłatność
	Farmorubicin PFS	Bezpłatnie
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Bezpłatnie
	Etoposid Actavis	Bezpłatnie
	Etopozyd Accord	Bezpłatnie
Fludarabina	Fludara Oral	Bezpłatnie
	Fludarabine Accord	Bezpłatnie
	Fludarabine Actavis	Bezpłatnie
	Fludarabine Teva	Bezpłatnie
Idarubicyna	Zavedos	Bezpłatnie
Ifosfamid	Holoxan	Bezpłatnie
Interferon alfa-2B	IntronA	Bezpłatnie
Karboplatyna	Carbomedac	Bezpłatnie
	Carboplatin-Ebewe	Bezpłatnie
	Carboplatin Accord	Bezpłatnie
	Carboplatin Pfizer	Bezpłatnie
Kladrybina	Biodribin	Bezpłatnie
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	Bezpłatnie
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Bezpłatnie
	Trexan	Bezpłatnie
Pegaspargaza	Oncaspar	Bezpłatnie
Rytuksymab	MabThera	Bezpłatnie
Tioguanina	Lanvis	Bezpłatnie
Winblastyna	Vinblastin-Richter	Bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristine Teva	Bezpłatnie
	Vincristin-Richter	Bezpłatnie



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Komparatory wskazane w analizach wnioskodawcy

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem (BEND +/- RTX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie CLL jest wskazaniem rejestracyjnym</li> <li>Wymienione w wytycznych oraz refundowane w Polsce</li> </ul>	Wybór akceptowalny.
wysokie dawki metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem (HDMP + RTX)	„Część wytycznych wskazuje także na możliwość zastosowania wysokich dawek kortykosteroidów (najczęściej metyloprednizolonu) skojarzonych z rytuksymabem. Jest to terapia obecnie refundowana w Polsce, którą w związku z tym wybrano jako komparator dla ocenianej interwencji.”	Wybór poprawny.
<b>Komparatory wybrane przez wnioskodawcę, ale odrzucone przez analityków AOTMiT</b>		
chlorambucyl w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem (CLB +/- RTX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie CLL jest wskazaniem rejestracyjnym</li> </ul>	<b>Wybór nieuzasadniony.</b> Chlorambucyl nie jest wymieniany w wytycznych dotyczących leczenia populacji pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53.
schemat FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie CLL jest wskazaniem rejestracyjnym</li> </ul>	<b>Wybór nieuzasadniony.</b> Schemat FCR nie jest wymieniany w wytycznych dotyczących leczenia populacji pacjentów z del17p i/lub mutacją TP53.
monoterapia rytuksymabem	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komparator w badaniu rejestracyjnym</li> </ul>	<b>Wybór niepoprawny.</b> Rytuksymab zgodnie z ChPL MabThera w leczeniu CLL powinien być podawany w skojarzeniu z chemioterapią. Podawanie rytuksymabu w monoterapii nie odpowiada także polskiej praktyce klinicznej.
<b>Komparatory odrzucone przez wnioskodawcę</b>		
ibrutinib	„Większość najnowszych wytycznych leczenia CLL zaleca, by w terapii pacjentów ze stwierdzoną obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 stosować leki z grupy inhibitorów receptora komórek B (BCR) – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem (analizowana interwencja) lub <b>ibrutinib, nier refundowane obecnie w Polsce.</b> Następnie u chorych w stanie remisji, którzy spełniają odpowiednie kryteria, można przeprowadzić allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych ( <b>allo-HSCT</b> ). <b>Przeszczep</b> jest zatem kolejnym etapem po zastosowaniu ocenianej interwencji, zatem został wykluczony jako komparator dla idelalizybu skojarzonego z rytuksymabem. Należy też pamiętać, że allo-HSCT jest przeprowadzane tylko u młodszych chorych w dobrym stanie ogólnym, dla których odnaleziony zostanie odpowiedni dawca, przez co grupa tych pacjentów jest bardzo nieliczna (kilka osób/rok).”	Analitycy Agencji są zdania, że ibrutinib byłby najlepszym komparatorem dla idelalizybu, choć w chwili obecnej nie jest refundowany w Polsce.
allo-HSCT		Wybór poprawny.

<p><b>alemtuzumab</b></p>	<p>„Inną opcją zalecaną przez wytyczne są schematy oparte o alemtuzumab (m.in. w skojarzeniu z fludarabiną lub kortykosteroidami), który jednakże nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, że alemtuzumab zgodnie z wytycznymi PTOK 2013, jest lekiem powodującym liczne i ciężkie powikłania infekcyjne, a jego stosowanie należy ograniczyć tylko do chorych wysokiego ryzyka. Większość osób z CLL jest w zaawansowanym wieku i cierpi jeszcze na inne schorzenia niż CLL, przez co alemtuzumab może być stosowany tylko w wąskiej grupie chorych.”</p>	<p><b>Wybór poprawny.</b></p> <p>Substancja, choć wymieniana w części wytycznych, nie jest aktualnie refundowana w Polsce. Nie jest również zarejestrowana w CLL, a jej stosowanie wiąże się – według rekomendacji - z dość znaczną toksycznością.</p>
<p><b>wenetoklaks</b></p>	<p>„Najnowsze europejskie wytyczne ESMO 2015 zalecają także pacjentom terapię z wykorzystaniem antagonistów BCL 2 w ramach badań klinicznych. Aktualnie zarejestrowany jest jeden lek będący antagonistą BCL 2 (wenetoklaks), jednak nie jest on objęty refundacją, przez co nie jest komparatorem dla idelalizybu. Ponadto wenetoklaks obejmuje populację inną niż docelowa – chorych po niepowodzeniu leków z grupy BCR lub chorych niekwalifikujących się do terapii nimi.”</p>	<p><b>Wybór poprawny.</b></p> <p>Substancja, choć wymieniana w części wytycznych, nie jest aktualnie refundowana w Polsce. Również zmiana terapii na antagonistów BCL2 jest zalecana głównie jeśli pacjent nie odpowiedział na inhbitory BCR.</p>

Wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy budzi poważne wątpliwości. Rekomendacje i opinie większości ekspertów wskazują, że stosowanie schematów FCR lub chlorambucyl +/- rytuksymab nie jest zasadne w ocenianej populacji pacjentów. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem, także po zastosowaniu schematu FCR. Wytyczne wskazują na korelację pomiędzy obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, a opornością na terapię **lekami alkilującymi** oraz **analogami puryn**. Klasyczne cytostatyki powinny być z założenia unikane, ponieważ prowadzą do selekcji klonalnej zwiększającej odsetek komórek z delecją 17p/mutacją TP53 przy kolejnym nawrocie. Z uwagi na selekcję klonalną kolejny nawrót może się charakteryzować jeszcze większą opornością i agresywnością. W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii (ibrutinib, wenetoklaks), zgodnie z rekomendacjami (patrz rozdział 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne*), można zastosować wysokie dawki **metyloprednizolonu skojarzonego z rytuksymabem** lub ewentualnie schematy zawierające **alemtuzumab**, jednak zwraca się uwagę na jego toksyczność (alemtuzumab jest też niezarejestrowany do stosowania w CLL i niefinansowany w Polsce).

Jeśli chodzi o bendamustynę +/- rytuksymab, opcja ta nie jest zalecana w rozważanej subpopulacji pacjentów, jednak jest dość często stosowana. Dane literaturowe (Wróbel 2011) sugerują, że w przypadku bendamustyny, zwiększoną aktywność leku obserwowano także w komórkach, w których klasyczna apoptoza jest zahamowana na skutek utraty genu TP53 lub w obecności inhibitora kaspaz. Ma to wyjaśniać częściowo aktywność przeciwnowotworową BEND w komórkach opornych na konwencjonalne leki alkilujące (Kalaycio 2009). Twierdzi się, że schematy z zastosowaniem BEND mogą być skuteczne u chorych leczonych wcześniej fludarabiną, jak i pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.

Z powyższych względów w analizie weryfikacyjnej zrezygnowano z przedstawiania wyników dotyczących porównania IDL + RTX z CLB +/- RTX oraz schematem FCR, skupiając się na wynikach dotyczących porównania z HDMP +/- RTX oraz BEND +/- RTX.

## 4. Ocena analizy klinicznej

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia.</p> <p>Dodatkowo wnioskodawca zamieścił uwagi: Włączano badania, w których raportowano wyniki dla <math>\geq 2</math> pacjentów z del(17p) i/lub mutacją TP53,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· w ramach analizy klinicznej prezentowano także – o ile były dostępne we włączonych badaniach – wyniki dla populacji ogólnej (niezależnie od obecności aberracji cytogenetycznych),</li> <li>· dostępność dowodów naukowych dla komparatorów w <math>\geq 2</math> liniach leczenia jest bardzo niska, niewystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnej analizy – z tego względu do analizy włączano badania dla komparatorów niezależnie od linii leczenia CLL. Mimo szerszego podejścia do włączania badań, starano się zidentyfikować badania możliwie jak najbardziej odpowiadające analizowanej populacji docelowej.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci,</li> <li>- chorzy zakwalifikowani do procedury przygotowującej do allo-HSCT/auto-HSCT lub po tej procedurze, gdzie prezentowano wyniki skuteczności terapii przygotowującej do procedury</li> </ul>	<p>Wnioskodawca prawidłowo określił populację docelową, jednak następnie odstąpił od konsekwentnego zastosowania zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia i na podstawie dodatkowych „uwag” uwzględnił w przeglądzie populację szerszą niż wnioskowana. Dotyczy to wymogu obecności u chorych delekcji 17p i/lub mutacji TP53 oraz wymogu wcześniejszego przyjęcia co najmniej 1 linii leczenia. Zwłaszcza badania, których populację stanowili pacjenci uprzednio nieleczeni (ang. treatment naive) nie powinny zostać włączone do analizy.</p>
Interwencja	<p>terapia idelalizybem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem (IDL + RTX) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Zydelig i projektem programu lekowego dla terapii IDL + RTX</p>	<p>terapia stosowana w ramach leczenia podtrzymującego</p>	<p>Bez uwag.</p>
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>· bendamustyna +/- rytuksymab (przeszukanie nr 2),</li> <li>· chlorambucyl +/- rytuksymab (przeszukanie nr 3),</li> <li>· schemat FCR (fludaurabina, cyklofosfamid, rytuksymab; przeszukanie nr 3),</li> <li>· wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab (przeszukanie nr 4)</li> </ul>	<p>terapia stosowana w ramach leczenia podtrzymującego</p>	<p>Rekomendacje i opinie ekspertów wskazują, że stosowanie schematów FCR lub chlorambucyl +/- rytuksymab nie jest zasadne w ocenianej subpopulacji pacjentów, dlatego nie powinny być one traktowane jako komparatory (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>). Dodatkowo, przy konsekwentnym zastosowaniu kryteriów włączenia, główne badanie analizy, tj. badanie rejestracyjne (Furman 2014) nie powinno zostać włączone do analizy ponieważ porównuje ono wnioskowaną technologię z monoterapią rytuksymabem, który prawidłowo nie stanowi komparatora w analizie.</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>· punkty końcowe związane z progresją choroby i przeżyciem całkowitym pacjenta (PFS, OS), <ul style="list-style-type: none"> <li>· odpowiedź na leczenie,</li> <li>· jakość życia,</li> </ul> </li> <li>· toksyczność terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane)</li> </ul>	<p>badania, w których nie podano żadnych wyników odnośnie do skuteczności terapii</p>	<p>Bez uwag.</p>
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>· badania kliniczne (randomizowane i nierandomizowane),</li> <li>· badania obserwacyjne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· opracowania wtórne,</li> <li>· opisy pojedynczych przypadków (<i>case studies</i>)</li> </ul>	<p>Niejasne są przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych. Pomimo wykluczenia przez Wnioskodawcę badań wtórnych zostały one uwzględnione w analizie. Nie zostały opisane kryteria selekcji.</p>

Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów lub doniesień konferencyjnych*</li> </ul>	–	Bez uwag.
---------------	---	---	-----------

\* Wnioskodawca argumentuje włączenie doniesień konferencyjnych następująco: „ponieważ IDL jest lekiem nowym będącym w fazie badań klinicznych, których wyniki często są raportowane w formie abstraktów i posterów konferencyjnych”.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego dostarczonego przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w następujących bazach danych:

- PubMed, w tym MEDLINE,
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Przeszukano również:

- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów (*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *The European Society for Medical Oncology (ESMO)*, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), *European Hematology Association (EHA)*, *International Society for Experimental Hematology (ISEH)*,
- rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w styczniu 2017 r. Wyszukiwanie aktualizujące nie wykazało nowych danych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w odniesieniu do wnioskowanej interwencji oraz komparatorów.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano **żadnego badania porównawczego**, bezpośrednio oceniającego zastosowanie IDL + RTX vs wskazane komparatory, spełniającego kryteria włączenia i niespełniającego kryteriów wyłączenia. **Nie odnaleziono także badań, które umożliwiłyby porównanie pośrednie z komparatorami.**

Wnioskodawca zidentyfikował i włączył łącznie **26 badań nad IDL + RTX i jego komparatorami:**

- ❖ **1 badanie dla IDL + RTX:**
  - badanie RCT, III fazy (Furman 2014),
- ❖ **10 badań obejmujących stosowanie bendamustyny w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem (BEND, BEND + RTX lub BEND +/- RTX):**
  - **2 badania obejmujące BEND w monoterapii:**
    - 1 retrospektywne badanie opisowe (Ninkovic 2015),
    - 1 randomizowane badanie kliniczne fazy II (Robak 2016),
  - **7 badań dotyczących BEND + RTX, w tym:**
    - 1 obserwacyjne, prospektywne badanie opisowe (Dzietczenia 2011),
    - 4 obserwacyjne, retrospektywne badania opisowe (Fornecker 2015, Gentile 2016, Ninkovic 2015 oraz Waldthaler 2011),
    - 2 jednoramienne badania kliniczne fazy II (Fischer 2011 oraz Fischer 2012),
  - **3 badania dotyczące BEND +/- RTX (populacja mieszana):**
    - 3 retrospektywne badania opisowe (Ninkovic 2015, Hus 2013 oraz Zaja 2013),
- **2 badania obejmujące stosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem:**
  - 1 jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne fazy II (Pileckyte 2011) oraz
  - 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (Bowen 2007),

- **6 badań obejmujących stosowanie chlorambucylu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem (CLB lub CLB + RTX):**
  - **5 badań CLB w monoterapii:**
    - 1 obserwacyjne, retrospektywne badanie opisowe (Delgado 2012),
    - 4 randomizowane, wieloośrodkowe próby kliniczne (CLL5, COMPLEMENT-1, Hillmen 2007, LRF CLL4),
  - **CLB + RTX:**
    - 1 jednoramienne badanie kliniczne fazy II (Hillmen 2014),
- **7 badań obejmujących stosowanie schematu FCR:**
  - 1 jednoramienne, prospektywne badanie kliniczne fazy II (Badoux 2011),
  - 2 randomizowane, wieloośrodkowe badania kliniczne fazy III (CLL8 oraz REACH),
  - 2 obserwacyjne, retrospektywne badania opisowe (Herishanu 2015, Rossi 2015),
  - obserwacyjne, prospektywne badanie opisowe (Le Bris 2016),
  - 1 długoterminową analizę pacjentów biorących udział w jednoramiennym, prospektywnym badaniu klinicznym fazy II (Thompson 2016).

Żadne z wyżej wymienionych badań nie spełnia wprost warunków włączenia do analizy ze względu na nieodpowiedni dobór/brak komparatora. Badanie **Furman 2014** (RCT III fazy) bezpośrednio porównuje wnioskowaną terapię (IDL + RTX) z rytuksymabem w monoterapii (RTX + PLC). Jednak komparator ten jest nieodpowiedni ze względu na niezgodność z zalecanym schematem  $\geq$ II linii leczenia. Jakość oraz wiarygodność badań nad bendamustyną i wysokimi dawkami metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem jest niska. W badaniach tych brak porównania do wnioskowanej interwencji. Są to badania znajdujące się na niskim poziomie w klasyfikacji dowodów naukowych oraz posiadające niewielkie badane populacje i krótki okres obserwacji. Nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Ponadto wybór chlorambucylu oraz FCR jako komparatorów jest nieuzasadniony i niepotwierdzony praktyką kliniczną. Dodatkowo, jak w przypadku BEND i HDMP, są to badania znajdujące się na niskim poziomie w klasyfikacji dowodów naukowych oraz posiadające niewielkie badane populacje i krótki okres obserwacji. Badanie **Fornecker 2015** zostało wyłączone z zestawiania, ponieważ mniej niż połowa badanych (47%) przyjmowało bendamustynę (wnioskodawca powołuje się na liczbę 55%, niezgodną z publikacją źródłową).

Ze względu na potrzeby analizy, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii wnioskowanej, wykorzystane zostało badanie Furman 2014, przy ograniczeniu do wyników jednego ramienia tego badania (IDL + RTX). W odniesieniu do komparatorów, wykluczono badania dla niewłaściwych komparatorów (CLB lub CLB + RTX, FCR), a także dotyczące w całości niewłaściwej populacji, tj. obejmującej wyłącznie pacjentów wcześniej nieleczonych.

Analitycy Agencji ocenili homogeniczność następujących badań dotyczących poszczególnych technologii:

- **IDL + RTX: Furman 2014,**
- **BEND w monoterapii i terapii skojarzonej: Dzierżeniecki 2011, Fischer 2011, Hus 2013, Ninkovic 2015, Robak 2016, Waldthaler 2011, Zaja 2013**
- **HDMP + RTX: Bowen 2007, Pilecky 2011.**

Pozostałe badania nie zostały opisane w niniejszym opracowaniu. Wyniki nieuwzględnionych w AWA badań są dostępne w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.3.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócona charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja
<p><b>Furman 2014</b> (clinicaltrials.gov 1515)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w grupach równoległych (badanie 116). Pacjenci z badania, po wystąpieniu progresji choroby, mogli uczestniczyć w osobnym badaniu (przedłużenie badania Furman 2014 – badanie 117).</p> <p>Pacjenci byli poddani wcześniejszej stratyfikacji ze względu na m.in. obecność mutacji IGHV oraz delecji 17p lub mutacji TP53. Pacjenci z obu grup przyjmowali wcześniej RTX (91% vs 88%), cyklofosfamid (64% vs 70%); fludarabinę (56% vs 64%); bendamustynę (58% vs 54%) i chlorambucyl (31% vs 22%).</p> <p><b>Dawkowanie:</b> Pacjenci zostali podzieleni, tak by jedna grupa otrzymywała IDL w dawce 150 mg, a druga placebo, doustnie, dwa razy dziennie. Wszyscy pacjenci otrzymywali dożylnie rytuksymab, w dawce 375 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała w pierwszym tygodniu, następnie 500 mg na metr kwadratowy, 4 dawki co 2 tygodnie, a później 3 dawki co 4 tygodnie, w sumie 8 infuzji.</p> <p><b>Typ analizy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla PFS i OS – ITT= 220 pacjentów (po 110 w grupie)</li> <li>dla ORR – pacjenci, którzy byli poddani co najmniej jednej ocenie albo zaprzestali udziału w badaniu przed pierwszą oceną (mITT<sup>A</sup>)= 176 pacjentów (IDL+RTX=88, PLC+RTX=88)</li> <li>bezpieczeństwo – pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (mITT<sup>AA</sup>)= 217 pacjentów (IDL+RTX=210*, PLC+RTX=207) * populacja ITT</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Liczebność populacji</b> N= 220 [ITT], w tym 87 z del17p/mTP53: - IDL + RTX - n=110, w tym 42% z del17p/mTP53 - PLC + RTX - n=110, w tym 45% z del17p/mTP53</p> <p>Przeprowadzono dwie <b>pośrednie analizy wyników:</b> <u>I analiza pośrednia (data odcięcia: 30.08.2013 roku):</u> Mediana okresu stosowania: IDL + RTX: 3,8 miesiąca PLC + RTX: 2,9 miesiąca.</p> <p><u>I analiza pośrednia; mediana obserwacji:</u> IDL + RTX: 4 mies. PLC + RTX: 4 mies.</p> <p><u>II analiza pośrednia (data odcięcia: 09.10.2013 roku):</u> Mediana okresu stosowania* [zakres]: IDL + RTX: 5,0 miesiąca [0–17] PLC + RTX: 3,7 miesiąca [0–15]</p> <p><u>II analiza pośrednia; mediana obserwacji:</u> IDL + RTX: 6 mies. PLC + RTX: 5 mies.</p> <p><b>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia:</b> <u>I analiza pośrednia:</u> IDL + RTX: 0/110 (0%) pacjentów vs PLC + RTX: 3/110 (3%) pacjentów: AE (2/110 (2%)), nieotrzymanie leczenia w określonym czasie (1/110 (1%))</p> <p><u>II analiza pośrednia*:</u> IDL + RTX: 0/110 (0%) pacjentów vs PLC + RTX: 2/110 (2%) pacjentów (bd o przyczynach)</p> <p><b>Przerwanie terapii:</b> <u>I analiza pośrednia:</u> IDL + RTX: 21/110 (19%) pacjentów: progresja choroby (6/110 (5%)), zgon (3/110 (3%)), AE (6/110 (5%)), decyzja pacjenta (6/110 (5%)), decyzja lekarza (1/110 (1%)), inne (1/110 (1%)) vs PLC + RTX: 53/110 (48%) pacjentów: progresja choroby (34/110 (31%)), zgon (9/110 (8%)), AE 6/110 (5%), decyzja pacjenta (3/110 (3%)), decyzja lekarza (1/110 (1%))</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- Potwierdzona zgodnie z kryteriami IWCLL diagnoza CLL z komórek B ujęta w dokumentacji medycznej;</li> <li>- CLL, która wymaga zastosowania leczenia.</li> <li>- Występowanie mierzalnej limfadenopatii</li> <li>- Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od ostatniego leczenia CLL;</li> <li>- Wcześniejsza terapia CLL zawierająca: przynajmniej 1 schemat leczenia zawierający przeciwciało anti-CD20 (np. RTX, ofatumumab, GA-101), zastosowany w przynajmniej dwóch dawkach; lub wcześniejsze przynajmniej 2 schematy zawierające przynajmniej jeden lek cytotoksyczny (np. fludarabina, pentostatyna, kladrybina, cyklofosfamid, chlorambucyl, bendamustyna), zastosowane w przynajmniej 2-eh cyklach terapii cytotoksycznej;</li> <li>- Występowanie u osób stosujących wcześniej leczenie z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 poprawy choroby w toku terapii lub progresji choroby udokumentowanej w ciągu <math>\geq 6</math> miesięcy od zakończenia leczenia (osoby, które nie przyjmowały ostatniego leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 jak np. rytuksymab, ofatumumab, GS-101 nie mogły doświadczyć poprawy w toku terapii lub mogły mieć nawrót choroby w ciągu <math>&lt; 6</math> miesięcy od zakończenia leczenia);</li> <li>- Brak możliwości terapii lekami cytotoksycznymi wywołanej z występowania któregośkolwiek z poniższych: obecności neutropenii lub trombocytopenii stopnia przynajmniej 3. spowodowanych mielotoksycznością związaną z poprzednim leczeniem, lub klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/minutę, lub <math>&gt; 6</math> punktów według Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) dla chorób współistniejących niezwiązanych z CLL.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia</b> (wybrane):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Transformacja CLL do agresywnej formy chłoniaka (tj. transformacja Richtera);</li> <li>2) Obecność syndromu mielodysplastycznego stopnia średniego lub wysokiego;</li> <li>3) Występowanie innych nowotworów w przeszłości</li> <li>4) Potwierdzone ogólne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe w momencie randomizacji;</li> <li>5) Występowanie w przeszłości zaburzeń upośledzających funkcje wątroby;</li> <li>6) Przebyte polekowe zapalenie płuc;</li> <li>7) Trwająca choroba zapalna jelit;</li> <li>8) Trwające uzależnienie od alkoholu lub narkotyków;</li> <li>9) Ciąża lub kamienie piersią;</li> <li>10) Przeszczep alogeniczny komórek progenitorowych szpiku lub przeszczep narządów w przeszłości;</li> <li>11) Trwająca terapia immunosupresyjna CLL;</li> <li>12) Uprzednie leczenie z zastosowaniem jakiegokolwiek inhibitora kinazy tyrozynowej (BTK), kinazy Janusowej, mTOR, kinazy PI3K, kinazy tyrozynowej śledziony (Syk);</li> <li>13) Udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>14) Występowanie klinicznie istotnych chorób, przebytych zabiegów chirurgicznych, warunków fizycznych lub nieprawidłowości laboratoryjnych, które w opinii badacza wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo terapii.</li> </ol>

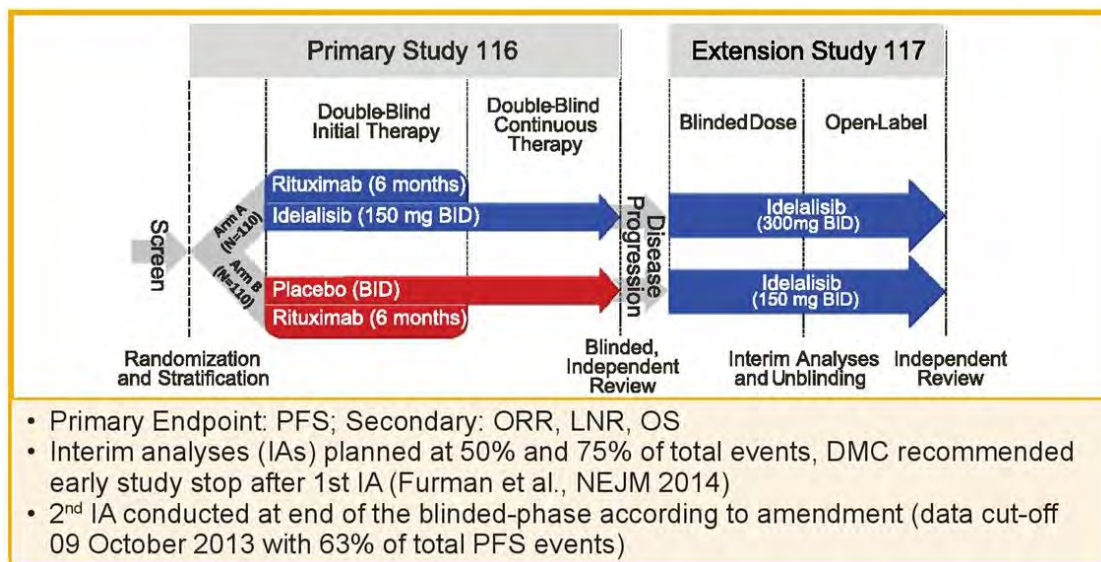
<p><b>II analiza pośrednia*</b>: IDL + RTX: 27/110 (25%) pacjentów: progresja choroby (7/110 (6%)), zgon (5/110 (5%)), AE (5/110 (5%)), decyzja pacjenta (9/110 (8%)), decyzja lekarza (1/110 (1%)) vs PLC + RTX: 60/110 (55%) pacjentów: progresja choroby (41/110 (37%)), zgon (9/110 (8%)), AE (6/110 (6%)), decyzja pacjenta (3/110 (3%)), decyzja lekarza (1/110 (1%))</p>
---

\* nie odnaleziono przytoczonych przez wnioskodawcę danych w publikacjach/abstraktach

### Furman 2014

W tym wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy została oceniona skuteczność i bezpieczeństwo idelalizybu (doustnego inhibitora kinazy 3-fosfatydyloinozytolowej  $\delta$  (PI3K  $\delta$ )) w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem (rytuksymab + placebo). Brało w nim udział 220 pacjentów z uprzednio leczoną CLL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała [pc.], kolejne cykle w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie dwa razy na dobę lub z idelalizybem 150 mg przyjmowanym dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 47 do 92) z 78,2% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 65,5% to mężczyźni, 90,0% rasy białej; 64,1% w stadium III lub IV według Raia, a 55,9% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 43,2% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja białka supresorowego nowotworów 53 (TP53), a 83,6% miało niezmutowane geny części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. Immunoglobulin Heavy Chain Variable region, IGHV). Mediana czasu od rozpoznania CLL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. Progression Free Survival, PFS). Drugorzędowe punkty końcowe to: ogólna i całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, CR), przeżycie całkowite (OS) oraz redukcja powiększenia węzłów chłonnych.

Badanie zostało zaprojektowane w ten sposób, że po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej (badanie 116) pacjenci, u których wystąpiła progresja mogli brać udział w jego przedłużeniu (badanie 117). W przypadku pacjentów leczonych przed progresją schematem IDL + RTX w fazie przedłużonej badania zwiększano dawkę IDL ze 150 do 300 mg (2 razy na dobę). Natomiast pacjenci otrzymujący przed progresją RTX w fazie przedłużonej otrzymywali IDL w dawce 150 mg (BID). Schemat badania przedstawia rysunek poniżej. Przedłużenie badania miało charakter zaślepiony jedynie w aspekcie dawki IDL. Zakończenie badania 117 jest planowane w grudniu 2017 r. **W niniejszej AWA przedstawiane jest badanie 116.**



Rysunek 3. Schemat badania Furman 2014 dla IDL + RTX vs PLC + RTX [źródło: Coutre 2014d, fig. 3]

Monoterapia RTX nie odpowiada warunkom polskim i nie jest komparatorem dla IDL, dlatego w ramach analizy klinicznej przedstawiono jedynie wyniki jednego ramienia tego badania - IDL + RTX. W ramieniu IDL + RTX uczestniczyło 110 dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną CLL spełniającą kryteria rozpoczęcia leczenia, którzy odbyli już przynajmniej jedną terapię CLL (mediana liczby wcześniejszych terapii: 3 (1–12)). Pacjenci byli w starszym wieku – mediana wynosiła 71 lat (48–90); 42% z nich posiadało del17p lub mutację TP53, a 24% samą del17p.

**Charakterystyka populacji włączonych do badań służących do wykonania zestawienia wyników IDL + RTX vs BEND +/- RTX vs HDMP + RTX**

W związku z odrzuceniem rytuksymabu w monoterapii jako komparatora w analizie uwzględniono **tylko 1 ramię z badania Furman 2014 dotyczące wnioskowanej technologii (IDL+RTX)**. Badania służące do wykonania zestawienia wyników z właściwymi komparatorami cechowały się dużą heterogenicznością zarówno pod względem charakterystyki demograficznej jak i klinicznej pacjentów. Wystąpiła znaczna rozbieżność w liczebności pacjentów, która wynosiła między 16 a 142 uczestników (mediana równa 56,5).

Różnice w odsetku mężczyzn i wieku pacjentów pomiędzy badaniami również były duże. Odsetek mężczyzn stanowił między 56% w badaniu Dietzchenia 2011, a 86,5% w Bowen 2007. Mając na uwadze, że mężczyźni w Polsce zapadają na białaczkę 1,5-2 razy częściej, a wśród badanych przyjmujących IDL+RTX było ich 69% czyli o 13% więcej niż w badaniu Dietzchenia 2011, porównanie wyników tych badań może być obciążone błędem. Dla wieku zakres wynosił pomiędzy 59 a 74 lata (mediana = 70). Warto zauważyć, że duże rozbieżności w wieku występowały także w obrębie pojedynczych badań, np. w badaniu Zaja 2013, najmłodszy pacjent miał 31 lat, a najstarszy 88. Mediana wieku pacjentów z badania Furman 2014 otrzymujących wnioskowaną interwencję (IDL+RTX) wynosiła 71 lat. W pozostałych badaniach mediana ta wynosiła: około 60 lat (4 badania), 67 lat (2 badania), 70 lat (1 badanie), 73-74 lat (2 badania).

Stopnie zaawansowania klinicznego zostały ocenione wg skali Rai oraz Bineta. Także w ich przypadku badania nie były homogeniczne. Mediana (z 8 badań) dla procentowej ilości pacjentów w stanie 1-2 na skali Raia to 26%, podczas gdy dla stanu 3 i 4 wynosiła ona odpowiednio: 21% i 42%. Populacja w badaniu Furman 2014 była zbliżona pod względem zaawansowania choroby wg Raia do tej z pozostałych badań. Odsetek pacjentów w stanie 1-2 wynosił 26%; 3 – 20%, a 4 – 44%. Mediana zaawansowania choroby pacjentów nie odbiegała znacznie od mediany wszystkich badań i stanowiła dla stanu 1-2 – 26%; 3 – 20%, a 4 – 44%. Nie wszystkie badania zawierały dane na temat zaawansowania pacjentów wg skali Bineta, dlatego mediana procentowego udziału pacjentów na poszczególnych stanach została obliczona na podstawie tylko 3 badań. Wynosiła ona dla stanu A – 11%, B – 33%, a dla stanu C – 48%. Według tej skali, pacjenci zakwalifikowani do badania Furman 2014 byli w dużo gorszym stanie, gdyż 57% z nich było na poziomie C. Badania włączone do analizy są także niehomogeniczne pod względem ogólnej oceny sprawności pacjentów wg WHO. Mediana procentowej ilości pacjentów w stanie 0-1 (wg WHO) to 87% (77-97%), a w stanie 2 mediana równa się 12% (3-23%). Badanie Furman 2014 nie charakteryzuje populacji wg skali WHO.

Mediana procentowej liczby osób badanych z del17p to 19%. Pojawiały się jednak dysproporcje pomiędzy badaniami, co pokazuje przykład badania Ninkovic 2015, w którym 53% uczestników posiadało tę delecję. W badaniu Furman 2014 w ramieniu interwencji u 24% pacjentów stwierdzono występowanie delecji 17p. Podano także informację, że sumarycznie pacjentów z del17p lub mutacją TP53 było w tym badaniu 42%. Wynik ten jest spójny z wynikiem badania Pileckyte 2011, w którym 45% pacjentów miało del17p lub/i mutację TP53. Natomiast w badaniu Robak 2016 informacja na temat występowania delecji 17p i mutacji TP53 jest przedstawiona osobno – odpowiednio 15% i 18%. W pozostałych badaniach brak jest informacji na temat mutacji TP53.

Mediana wcześniejszych terapii równa się 2, jednak zakresy poszczególnych badań są bardzo różne, np. dla badania Furman 2014 jest to 1-12, a dla Pileckyte 2011 między 1 a 4. Na tej podstawie możemy wnioskować, że pacjenci z badań Furman 2014 oraz Dietzchenia 2011 są bardziej przeleczeni niż ci z badania Pileckyte 2011. Ponadto, mediana czasu od momentu diagnozy wyniosła pomiędzy 73 miesiące a 108,3. Najwyższy wynik został zanotowany dla badania Furman 2014, czyli wnioskowanej terapii, stąd możemy przypuszczać, że pacjenci stosujący IDL + RTX byli tymi, którzy rokowali najgorzej.

Badania włączone do analizy różniły się ponadto ich typem. Wśród włączonych badań znalazły się 2 badania RCT (Furman 2014 i Robak 2016); 6 badań retrospektywnych obserwacyjnych (Dietzchenia 2011, Hus 2013, Ninkovic 2015, Waldthaler 2011, Zaja 2013, Bowen 2007) oraz 2 badania kliniczne, prospektywne, jednoramienne (Fischer 2011, Pileckyte 2011).

Jak wymieniono w punkcie powyżej, różnice pomiędzy badaniami występują w zakresie liczby badanych uczestników oraz ich wieku, stopnia zaawansowania ich choroby, obecności del17p, momentu od diagnozy CLL, ilości wcześniejszych terapii oraz odsetku mężczyzn w badanej grupie. Na podstawie braku homogeniczności badań, należy wnioskować, że wiarygodność zestawienia wyników będzie niska. Dokładne wartości przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 18. Porównanie charakterystyk wejściowych pacjentów z badań włączonych do analizy

Badanie	Furman 2014	Dzietczenia 2011	Fischer 2011	Hus 2013	Ninkovic 2015			Robak 2016	Waldthaler 2011	Zaja 2013	Bowen 2007	Pileckyte 2011		
Typ badania	RCT III fazy	Obserwacyjne, prospektywne	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne			RCT II fazy	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Obserwacyjne, retrospektywne	Kliniczne, prospektywne, jednoramienne		
Interwencja	IDL + RTX	BEND +/- RTX <sup>^</sup>	BEND + RTX	BEND +/- RTX	BEND +/- RTX	BEND + RTX	BEND	BEND	BEND + RTX	BEND +/- RTX	HDMP + RTX	HDMP + RTX		
Liczebność grup	110	16	78	76	100	76	24	33	26	142	37***	29		
Odsetek mężczyzn (%)	69%	56%	65%	-	64%	61%	75%	76%	62%	65%	86,5%	59%		
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	71 (48-90)	60 (52-78)	66,5 (42-86)	60 (45-82)	73 (41-88)	73 (41-88)	74 (60-86)	60 (48-79)	73,5 (bd)	70 (31-88)	67,3 (62,0, 78,6)	59 (45-76)		
Stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji	Rai (%)	0	0%	-	-	-	-	-	3%	-	-	5 (15.6%)	0%	
		I	16%	0%	-	11/76 (14.5%)	11%	12%	8%	15%	42%	-	6 (18.8%)	0%
		II	15%	5/16 (31%)	-	23/76 (30.3%)	22%	25%	13%	46%	-	-	2 (6.3%)	24%
		III	20%	4/16 (25%)	-	8/76 (10.5%)	27%	29%	21%	6%	15%	-	6 (18.8%)	21%
		IV	44%	7/16 (44%)	-	34/76 (44.7%)	40%	34%	58%	30%	42%	-	13 (40.6%)	55%
	bd	5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Binet (%)	A	-	14/75 (19%)*	-	-	-	-	-	-	11%	-	-	
		B	33%	-	25/75 (33%)*	-	-	-	-	-	46%	-	-	
		C	57%	-	36/75 (48%)*	-	-	-	-	-	43%	-	-	
		bd	10%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ocena ogólnej sprawności wg WHO (%)	0	-	-	33/75 (44%)*	-	-	-	-	-	25%	-	49%		
	1	-	-	40/75 (53%)*	-	87%	90%	77%	-	59%	-	38%		
	2	-	-	2/75 (3%)*	-	13%	10%	23%	-	-	-	10%		
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	16%	-	2%		
Pacjenci z del17p lub mutacją TP53 (%)	46/110 (42%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Del17p i/lub mTP53: 13/29 (45%)		
Pacjenci z del17p (%)	26/110 (24%)	2/16 (13%)	14/73 (19%)**	14/76 (18,4%)	25%	17%	53%	Del17p: 5/33 (15%) mTP53: 6/33 (18%)	19%	22%	33%	-		
Czas od momentu diagnozy CLL [średnia (SD)]	108,3 mies. (62,28)	-	-	-	75 (0,6-440)	75 (0,6-440)	73 (24-204)	-	-	84 (1-228)	-	-		
Wcześniejsze leczenie: mediana liczby wcześniejszych terapii (zakres)	3 (1-12)	3 (2-6)	2 (1-5)	3 (0-10)****	1 (0-7)	bd	bd	-	-	2 (0-8)	2 (0-8)	1 (1-4)		

\* procent wyliczony przez analityka Agencji ze względu na przyjęcie dla wyliczeń wartości całej populacji (N=78) w publikacji pomimo podania danych dla N=75

\*\* procent wyliczony przez analityka Agencji ze względu na przyjęcie dla wyliczeń wartości całej populacji (N=78) w publikacji pomimo podania danych dla N=73

\*\*\* u 2 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia HDMP + RTX doszło do transformacji Richtera

\*\*\*\* mediana dla populacji CLL i NHL

<sup>^</sup> u 15 pacjentów zastosowano BEND+RTX, a u 1 pacjenta – BEND w monoterapii

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. „Brak porównania bezpośredniego z komparatorami i wynikająca z tego konieczność przeprowadzenia jakościowego porównania pośredniego bez dostosowania.”
2. „Dość wysoka heterogeniczność odnośnie do populacji włączonej do badań (wiek pacjentów, liczba wcześniejszych terapii).”
3. „Z powodu braku badań konieczność wnioskowania dla schematów CLB +/- RTX w oparciu o dane dla populacji uprzednio nieleczonej, co jednak jest podejściem konserwatywnym, ponieważ populacja leczona IDL + RTX była populacją bardziej przeleczoną (≥11 linia terapii).”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

###### W badaniu Furman 2014:

4. Wnioskowana interwencja porównywana jest z monoterapią RTX, która zgodnie z rekomendacjami klinicznymi nie stanowi opcji terapeutycznej w rozważanej populacji pacjentów i mogłaby być zastosowana w CLL tylko poza wskazaniami (off-label), w związku z czym jest niewłaściwym komparatorem. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, uznają stosowanie rytuksymabu w monoterapii za niezasadne w analizowanej populacji pacjentów;
5. W grupie kontrolnej ponownie podawano rytuksymab (u 31% pacjentów) mimo niepowodzenia poprzedniej terapii RTX i wczesnego nawrotu choroby wg kryteriów ESMO (≤ 24 miesiące). Mogło to wpłynąć negatywnie na wyniki osiągnięte przez monoterapię rytuksymabem w badaniu. Zgodnie z rekomendacjami przy szybkim nawrocie nie należy podawać ponownie nieskutecznego leczenia;
6. Czas obserwacji jest bardzo krótki;
7. Badanie przerwano bardzo wcześnie (I analizę pośrednią przeprowadzono przy medianie okresu obserwacji równej 4 miesiące), analizy pośrednie przeprowadzono przy mniejszej liczbie zdarzeń niż zaplanowano w protokole;
8. Część wyników pochodzi z abstraktów.

###### Dotyczące wszystkich badań:

9. Niepoprawny dobór komparatorów (CLB +/- RTX, FCR);
10. Wysoka heterogeniczność populacji pacjentów włączonych do badań;
11. Niska wiarygodność danych dla komparatorów;
12. Małe ilości pacjentów oraz krótkie czasy obserwacji dla badań dotyczących komparatorów;
13. Różne schematy dawkowania bendamustyny pomiędzy badaniami;
14. Odnośnie analizy bezpieczeństwa - w publikacjach nie przedstawiono danych odnośnie wyników bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53. Doniesienia literaturowe [Matysiak 2014] sugerują zaś, że u chorych z del17p obserwowalne są skłonności do występowania trombocytopenii oraz niskiego stężenia hemoglobiny.



###### Dotyczące analizy ogólnie:

15. Uwzględniono publikacje tylko w języku polskim i angielskim.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE.

Ocena badań RCT Furman 2014 oraz Robak 2016 za pomocą Cochrane Collaboration została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 19. Ocena badań RCT w skali Cochrane Collaboration

Domena	Furman 2014	Robak 2016
<b>Cochrane Collaboration</b>		
ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 

ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu)	Niskie ryzyko	+	Wysokie ryzyko	-
ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niskie ryzyko	+	Wysokie ryzyko	-
ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+
ryzyko innych błędów	Niskie ryzyko	+	Niskie ryzyko	+

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Brak jest badań bezpośrednio porównujących IDL + RTX z którymkolwiek z wybranych komparatorów, nie było też możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, dlatego analiza wyników sprowadza się do ich zestawienia.

Możliwa była jedynie synteza jakościowa odnalezionych badań. Ocena heterogeniczności przeprowadzona przez wnioskodawcę była względnie prawidłowa, chociaż wnioskodawca uwzględnił szeroką pulę badań, również nieodpowiadających analizowanej populacji (niewłaściwa linia leczenia), co zmniejsza czytelność.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia

**Brak jest badań bezpośrednio porównujących IDL + RTX z którymkolwiek z wybranych komparatorów, nie było też możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.** Dlatego możliwe jest jedynie przedstawienie **zestawienia wyników** dla interwencji (z badania Furman 2014) i komparatorów (na podstawie badań niższej jakości). **Ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań, wyciąganie wniosków na podstawie zestawienia wyników jest obciążone bardzo dużą niepewnością.**

Nie przedstawiano wyników z badania Furman 2014 dla porównania IDL + RTX z PLC + RTX, ponieważ monoterapia rytuksymabem nie stanowi komparatora w analizie i przedstawianie takich wyników nie odpowiada rozważanemu problemowi decyzyjnemu, a mogłoby prowadzić do błędnych wniosków.

### Przeżycie całkowite

Tabela 20. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego (OS)

Interwencja	Badanie	Linia leczenia	Populacja ogólna		Populacja z del17p i/lub mTP53	
			N	mediana OS [95%CI]	N	mediana OS [95%CI]
IDL + RTX	Furman 2014 - I analiza pośrednia	≥II	110	NR [bd]	bd	bd
IDL + RTX	Furman 2014 - II analiza pośrednia	≥II	110	NR	46	NR
BEND +/- RTX	Dzietczenia 2011	≥II	16	-	2**	-
BEND + RTX	Fischer 2011	≥II	78	33,9 mies. [25,5; 42,1]	14	16,3 mies. [bd]*
BEND +/- RTX	Hus 2013	≥I	76	11,5 mies. (1-40)^	14	7 mies. (7,69)* ^^
BEND +/- RTX (ogółem)	Ninkovic 2015	≥I	100	31,8 mies. [bd]	20	8,3 mies. [bd]*
BEND + RTX	Ninkovic 2015	≥I	76	42,7 mies. [bd]	11	9,3 mies. [bd]*
BEND	Ninkovic 2015	≥I	24	14,3 mies. [bd]	9	5,8 mies. [bd]*
BEND	Robak 2016	≥II	33	NR	-	bd
BEND + RTX	Waldthaler 2011	≥I	26	21,5 mies. [bd]	5	9,3 mies. [bd]*
BEND +/- RTX	Zaja 2013	≥I	-	-	-	-
HDMP + RTX	Bowen 2007	≥II	-	-	-	-
HDMP + RTX	Pileckyte 2011	≥II	29	31 mies. [20; 42]	13	31 mies. [19; 43]

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

\* w ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53, wynik dla chorych z del17p

\*\* w trakcie terapii zmarło 2 pacjentów. Przyczyną zgonów była szybka progresja choroby z transformacją do zespołu Richtera. U obu chorych potwierdzono obecność del17p

^ zakres

^^ odchylenie standardowe – SD

Mediana OS dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.

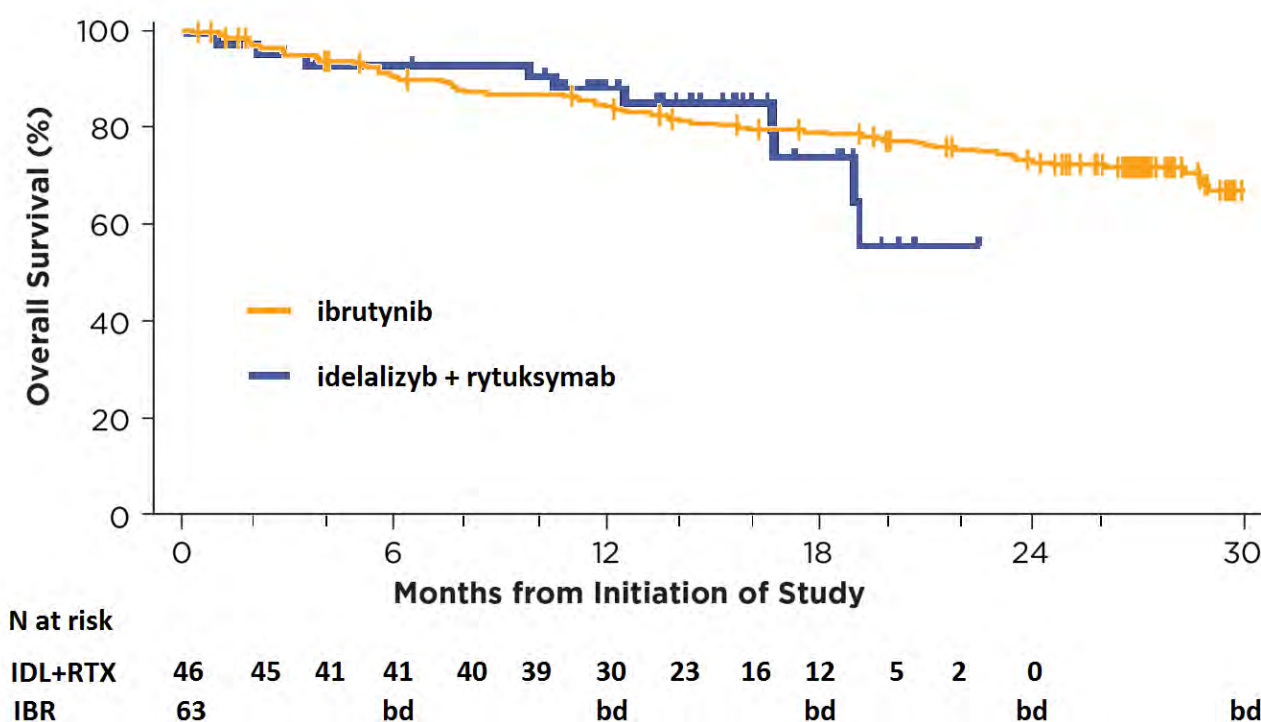
W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany OS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 42,7 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 11,5 miesiąca. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła interwencja HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 31 miesięcy, a najgorszy BEND z badania Ninkovic 2015 – 5,8 miesięcy.

Zróznicowanie wyników dla tych samych technologii pomiędzy różnymi badaniami wskazuje na praktyczny brak możliwości wnioskowania na podstawie zestawienia wyników.

### Ibrutynib

Brak jest badania porównującego z komparatorem, który analitycy Agencji uznają za najwłaściwszy – ibrutynibem, który jednak nie jest refundowany obecnie w Polsce, ale był w ostatnim czasie oceniany przez Agencję i uzyskał opinię pozytywną w analogicznej populacji pacjentów. Na rysunku poniżej zestawiono krzywe obrazujące przeżycie całkowite: chorych z del17p i/lub mutacją TP53 leczonych schematem IDL + RTX (badanie Furman 2014) oraz chorych z del17p leczonych ibrutynibem (IBR) (badanie RESONATE).

Należy jednak zwrócić uwagę, że zaprezentowane poniżej zestawienie ma **jedynie charakter poglądowy** - krzywe zostały zaciągnięte z rycin przedstawionych w 2 **prezentacjach konferencyjnych**: jednej dotyczącej badania RESONATE (Jones 2016) oraz drugiej dotyczącej badania Furman 2014 (Sharman 2014d). Skale krzywych zostały dopasowane, tak aby jak najbardziej sobie odpowiadały (**dopasowanie zostało przeprowadzone graficznie**, ponieważ nie są dostępne dokładne dane). Po 16 miesiącu obserwacji w przypadku badania Furman 2014 liczba pacjentów wyniosła poniżej 16, co wiąże się z bardzo niską wiarygodnością wykresu przy tak małej ilości osób.



Rysunek 4. Zestawienie własne krzywych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z CLL i del17p i/lub mutacją TP53 leczonych schematem IDL + RTX [źródło: Sharman 2014d] oraz pacjentów z del17p leczonych IBR [źródło: Jones 2016]

### Jakość życia

Poniżej przedstawiono wyniki jakości życia z badania Furman 2014, w którym wnioskowana terapia (IDL + RTX) porównywana jest z monoterapią rytuksymabem. Wyników dla IDL + RTX nie da się wyodrębnić, dlatego

przedstawiono wyniki porównawcze, do których należy podchodzić z ostrożnością, ponieważ monoterapia rytuksymabem nie stanowi komparatora w analizie.

### Kwestionariusz FACT-Leu

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do jakości życia dla wszystkich pacjentów, nie raportowano osobnych danych dla podgrupy pacjentów z del17p/mTP53. Jakość życia w badaniu Furman 2014 oceniono w oparciu o 44-punktowy kwestionariusz FACT-Leu (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia*), składający się z 5 domen:

- stan i samopoczucie fizyczne (ang. *Physical Well-Being*, PWB),
- funkcjonowanie w życiu codziennym (ang. *Functional Well-Being*, FWB),
- funkcjonowanie społeczne i rodzinne (ang. *Social/Family Well-Being*, SFWB),
- funkcjonowanie emocjonalne (ang. *Emotional Well-Being*, EWB)
- ocena objawów związanych z białaczką (ang. *Leukemia sub-scale*, LeuS).

Liczbę ocenianych punktów, zakres wyników oraz minimalną istotną różnicę (MID, ang. *Minimum Important Difference*) w poszczególnych podskalach i komponentach kwestionariusza FACT-Leu przedstawia Tabela 21 poniżej. Pomiary jakości życia przeprowadzono początkowo co 2 tygodnie (do 8. tygodnia od rozpoczęcia badania), następnie co 4 tygodnie (do 24. tygodnia), a następnie co 6 tygodni (do 48. tygodnia).

Między 16 a 24 tygodniem badania zanotowano znamienne statystycznie różnice (w porównaniu do monoterapii rytuksymabem) w ocenie objawów związanych z białaczką (**LeuS**), komponentą **TOI** obejmującą poprawę jakości życia pacjenta w obrębie jego stanu fizycznego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz funkcjonowania społecznego i rodzinnego, a także całego kwestionariusza (**FACT-Leu total**). Dodatkowo, znamienne różnice w LeuS wystąpiły w 8, 12 i 36 tyg., a TOI w 12 i 48. Ponadto, zaobserwowano poprawę stanu fizycznego pacjenta (podskala PWB) w 16 i 48 tygodniu (Tabela 22).

Tabela 21. Podskale oraz komponenty oceniane w ramach skali jakości życia FACT-Leu [Ghia 2014c]

Podskala/komponent	Liczba ocenianych elementów	Zakres wyników <sup>a</sup>	MID <sup>b</sup>
LeuS	17	0-68	4-7
PWB	7	0-28	2-3
SFWB	7	0-28	Dane niedostępne
FWB	7	0-28	2-3
EWB	6	0-24	2
TOI (PWB + FWB + LeuS)	31	0-124	5-6
<b>FACT-Leu Total</b> (PWB + FWB + SFWB + EWB + LeuS)	44	0-176	6-12

Dane pochodzą z publikacji Ghia 2014c.

a) Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia oraz mniejsze odczuwanie objawów choroby

b) W przypadku oceny różnic między dwoma ramionami badania randomizowanego stosowana jest dolna granica zakresu MID

Tabela 22. Różnice [pkt] w jakości życia pacjentów dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL [Ghia 2014c]

Tydzień	PWB	FWB	LeuS	TOI	FACT-Leu total
6	0.1 (0.68)	1.0 (0.84)	2.2 (1.37)	2.9 (2.48)	3.9 (3.09)
8	0.6 (0.71)	0.7 (0.87)	<b>3.5 (1.43)*</b>	4.6 (2.57)	5.2 (3.2)
12	1.1 (0.75)	1.5 (0.92)	<b>4.7 (1.51)**</b>	<b>7.0 (2.72)**</b>	6.5 (3.39)
16	<b>1.9 (0.83)*</b>	1.3 (1.01)	<b>5.3 (1.66)**</b>	<b>8.4 (2.99)**</b>	<b>9.2 (3.72)**</b>
20	1.6 (0.91)	1.4 (1.13)	<b>5.4 (1.85)**</b>	<b>9.0 (3.33)**</b>	<b>9.0 (4.14)**</b>
24	1.8 (1.02)	1.9 (1.26)	<b>5.0 (2.06)**</b>	<b>9.1 (3.69)**</b>	<b>10.0 (4.58)**</b>
30	2.1 (1.14)	2.6 (1.41)	3.0 (2.32)	7.7 (4.13)	9.6 (5.13)
36	1.5 (1.26)	2.8 (1.56)	<b>5.1 (2.54)**</b>	8.2 (4.59)	9.1 (5.69)
42	2.1 (1.57)	2.8 (1.93)	3.9 (3.16)	8.1 (5.57)	9.1 (6.92)
48	<b>3.6 (1.79)**</b>	3.6 (2.20)	5.5 (3.60)	<b>12.4 (6.32)**</b>	13.1 (7.85)

\* p < 0,05

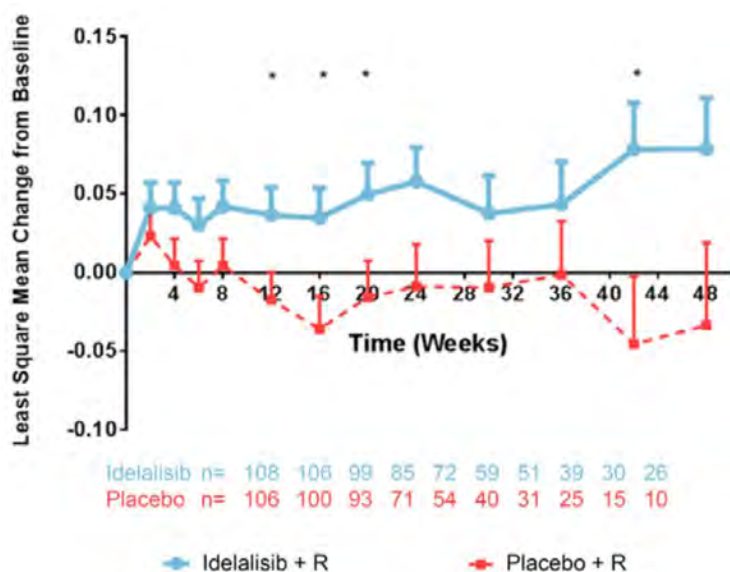
\*\*p < 0,05 oraz przekroczona MID (MID zdefiniowana przez autorów badania jako 2, 4, 5, 6 pkt dla odpowiednio PWB, LeuS, TOI oraz FACT-Leu Total w porównaniu pomiędzy badanymi ramionami)

### Kwestionariusz EQ-5D

Jakość życia w badaniu Furman 2014 została ponadto oceniona w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (ang. *EuroQoL-Five Dimensions*), składający się z 2 części:

- opisowej – która obejmuje ocenę jakości życia w 5 kategoriach (zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, lęk i depresja), gdzie odpowiedzi w każdej z tych kategorii w wersji kwestionariusza EQ-5D-3L opisywane są na 3 poziomach nasilenia (brak problemów, umiarkowane problemy, znaczne problemy); w ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby (cyfra 1–3 odpowiadająca danemu poziomowi nasilenia kolejno dla każdej kategorii);

wizualnej – która obejmuje ocenę jakości życia na wizualnej skali analogowej (VAS), na której pacjent ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100.



Rysunek 5. Jakość życia u chorych na CLL leczonych IDL + RTX vs PLC + RTX w ≥II linii leczenia CLL w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (źródło rysunku: Sullivan 2015\*\*)

\* Gwiazdką oznaczono wartość  $p < 0,05$  dla różnicy pomiędzy IDL + RTX vs PLC + RTX

\*\* Wykres nieodnaleziony w publikacji

W porównaniu do monoterapii rytuksymabem, czyli niewłaściwego komparatora, leczenie idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EQ -5D.

### Przeżycie wolne od progresji

Tabela 23. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Interwencja	Badanie	Linia leczenia	N	PFS mediana [95%CI] Ogółem	N	PFS mediana [95%CI] Del17p/mTP53
IDL + RTX	Furman 2014 - I analiza pośrednia	≥II	110	NR [bd]	46	NR [bd]
IDL + RTX	Furman 2014 - II analiza pośrednia	≥II	110	NR	46	NR [bd]
BEND +/- RTX	Dzietczenia 2011	≥II	16	bd	2	bd
BEND + RTX	Fischer 2011	≥II	78	15,2 mies. [12,5; 17,9]	14	6,8 mies. [bd]*
BEND +/- RTX	Hus 2013	≥I	76	5 mies. (0-40)^	14	bd
BEND +/- RTX (ogółem)	Ninkovic 2015	≥I	100	17,7 mies. [bd]	20	4,4 mies. [bd]*
BEND + RTX	Ninkovic 2015	≥I	76	22,5 mies. [bd]	11	5,7 mies. [bd]*
BEND	Ninkovic 2015	≥I	24	8,3 mies. [bd]	9	1,7 mies. [bd]*
BEND	Robak 2016	≥II	33	10,2 mies. [bd]	5	bd
BEND + RTX	Waldthaler 2011	≥I	26	10,7 mies. [bd]	5	2,7 mies. [bd]*
BEND +/- RTX	Zaja 2013	≥I	–	bd	–	bd
HDMP + RTX	Bowen 2007	≥II	–	bd	–	bd
HDMP + RTX	Pileckyte 2011	≥II	29	12 mies. [8; 16]	13	12 mies. [6; 18]

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

\* W ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53, wynik dla chorych z del17p

^ Zakres

Ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań oraz znaczne różnice w liczebności (od 16 do 100 uczestników, w tym, 2 do 46 z del17p i/lub mTP53), powyższa tabela jest jedynie zestawieniem wyników i nie może służyć porównaniu skuteczności poszczególnych interwencji.

Mediana PFS dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany PFS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 22,5 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 5 miesięcy. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła terapia HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 12 miesięcy, a najgorszy: monoterapia BEND z badania Ninkovic 2015 – 1,7 miesiąca.

### Odpowiedź na leczenie

Tabela 24. Zestawienie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie (ORR, CR i PR)

Interwencja	Badanie	Linia leczenia	Populacja ogólna (n/N (%))			Populacja z del17p i/lub mTP53 (n/N (%))		
			ORR	CR	PR	ORR	CR	PR
IDL + RTX	Furman 2014 - I analiza pośrednia	≥II	71/88 (81%)**	0/88 (0%)	71/88 (81%)**	bd	0%	bd
IDL + RTX	Furman 2014 - II analiza pośrednia	≥II	79/102 (77%)**	0/102 (0%)	79/102 (77%)**	36/44 (82%)	0/44 (0%)	36/44 (82%)
BEND +/- RTX	Dzietczenia 2011	≥II	14/16 (88%)	6/16 (38%)	8/16 (50%)	0/2 (0%)*	0/2 (0%)*	0/2 (0%)*
BEND + RTX	Fischer 2011	≥II	46/78 (59%)	7/78 (9%)	39/78 (50%)	1/14 (7%)*	1/14 (7%)*	0/14 (0%)*
BEND +/- RTX	Hus 2013	≥I	61,8%	15,5%	46%	bd	bd	bd
BEND +/- RTX (ogółem)	Ninkovic 2015	≥I	70/100 (70%)	20/100 (20%)	50/100 (50%)	7/20 (35%)*	1/20 (5%)*	6/20 (30%)*
BEND + RTX	Ninkovic 2015	≥I	58/76 (76%)	17/76 (22%)	41/76 (54%)	5/11 (46%)*	bd	bd
BEND	Ninkovic 2015	≥I	12/24 (50%)	3/24 (13%)	9/24 (38%)	2/9 (22%)*	bd	bd
BEND	Robak 2016	≥II	13/33 (39%)	1/33 (3%)	12/33 (36%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
BEND + RTX	Waldthaler 2011	≥I	17/26 (65%)	5/26 (19%)	12/26 (46%)	2/5 (40%)*	bd	bd
BEND +/- RTX	Zaja 2013	≥I	94/139 (68%)	23/139 (17%)	71/139 (51%)	6/24 (25%)*	0/24 (0%)*	6/24 (25%)*
HDMP + RTX	Bowen 2007	≥II	29/37 (78%)	8/37 (22%)	21/37 (57%)	5/9 (56%)*	0/9 (0%)*	5/9 (56%)*
HDMP + RTX	Pileckyte 2011	≥II	18/29 (62%)	0/29 (0%)	18/29 (62%)	9/13 (69%)	0/13 (0%)	9/13 (69%)

\* w ramach badania nie przeprowadzono analiz obejmujących mTP53, wynik dla chorych z del17p

\*\* wszystkie odpowiedzi stanowiły częściową odpowiedź na leczenie (PR), całkowita odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnego z pacjentów

**ORR** – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. Overall Response Rate); **CR** – odpowiedź całkowita (ang. Complete Response); **PR** – odpowiedź częściowa (ang. Partial Response)

Jak zostało wspomniane w rozdziałach powyżej, badania włączone do analizy są heterogeniczne, dlatego tabela powyżej ma na celu jedynie zestawienie, a nie porównanie wyników.

W przypadku **ogólnego odsetka odpowiedzi (ORR)**, w ogólnej populacji, wnioskowana interwencja (IDL+RTX) osiągnęła 81% (I analiza pośrednia) oraz 77% (II analiza pośrednia). Najwyższy wynik ORR zanotowano dla BEND +/- RTX w badaniu Dzietczenia 2011 – 88%, a najniższy dla BEND w badaniu Robak 2016 (39%).

Natomiast w populacji z delecją 17p i/lub mTP53, IDL + RTX w II analizie pośredniej osiągnął najwyższy wynik – 82%. Podczas, gdy w badaniu Dzietczenia 2011 dla BEND +/- RTX oraz BEND w Robak 2016 zaobserwowano najniższy ORR – 0%.

**Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)** była równa 0% dla IDL + RTX, bez względu na populację i etap analizy pośredniej. Najwyższy wynik w ogólnej populacji zauważono w badaniu Dzietczenia 2011 dla BEND +/- RTX – 38%, a u populacji z delecją w badaniu Fischer 2011 dla BEND + RTX – 7%.

**Odpowiedź częściowa (PR)** dla IDL + RTX u populacji ogólnej była taka sama jak ORR, ponieważ wszystkie odpowiedzi stanowiły częściową odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnego z pacjentów. Był to równocześnie najwyższy wynik. Najniższy PR osiągnęła BEND w badaniu Robak 2016. Wyniki PR u populacji z zaburzeniami genetycznymi w większości badań nie były podane. Wnioskowana interwencja wykazała najwyższy PR w tej populacji – 82% (II analiza pośrednia), podczas gdy w badaniu Dzietczenia 2011 dla BEND +/- RTX, Fischer 2011 dla BEND + RTX oraz Robak 2016 dla BEND PR wyniosło 0%.

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W związku z faktem, iż monoterapia rytuksymabem nie została uznana za poprawny komparator, nie przedstawiono wyników dla ramienia RTX+PLC badania Furman 2014.

Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa badania Furman 2014 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa badania Furman 2014

Analiza pośrednia [badanie] Interwencja (N)		I analiza pośrednia [Furman 2014] IDL+RTX ( N=110 [ITT] )		II analiza pośrednia [Coutre 2014b] IDL+RTX ( N=110 [ITT] )	
Mediana okresu follow-up		4 mies.		6 mies.	
Stopień AE		dowolny	≥3.	dowolny	≥3.
AE (Adverse Event)		100/110 (91%)	62/110 (56%)	106/110 (96%)	70/110 (64%)
	Gorączka	32/110 (29%)	3/110 (3%)	38/110 (35%)	3/110 (3%)
	Zmęczenie	26/110 (24%)	3/110 (3%)	28/110 (26%)	5/110 (5%)
	Nudności	26/110 (24%)	0/110 (0%)	28/110 (26%)	0/110 (0%)
	Dreszcze	24/110 (22%) <sup>^</sup>	2/110 (2%)	23/110 (21%) <sup>^</sup>	2/110 (2%)
	Biegunka	21/110 (19%)	4/110 (4%)	21/110 (19%)	4/110 (4%)
	Reakcja związana z infuzją	17/110 (15%)	0/110 (0%)	21/110 (19%)	0/110 (0%)
	Kaszel	16/110 (15%)	0/110 (0%)	19/110 (17%)	1/110 (1%)
	Krwawienie	bd	bd	15/110 (14%)	1/110 (1%)
	Zaparcia	13/110 (12%)	0/110 (0%)	14/110 (13%)	0/110 (0%)
	Zmniejszony apetyt	13/110 (12%)	0/110 (0%)	13/110 (12%)	0/110 (0%)
	Wymioty	13/110 (12%)	0/110 (0%)	14/110 (13%)	0/110 (0%)
	Duszność	12/110 (11%)	2/110 (2%)	14/110 (13%)	3/110 (3%)
	Nocne poty	11/110 (10%)	0/110 (0%)	12/110 (11%)	0/110 (0%)
	Zapalenie płuc	bd	bd	11/110 (10%)	9/110 (8%)
	Wysypka	11/110 (10%)	2/110 (2%)	11/110 (10%)	1/110 (1%)
	Ból głowy	bd	bd	11/110 (10%)	1/110 (1%)
	Obrzęk obwodowy	bd	bd	11/110 (10%)	0/110 (0%)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bd	bd	8/110 (7%)	2/110 (2%)
SAE (Serious Adverse Event)		44/110 (40%)	bd	54/110 (49%)	bd
	Zapalenie płuc	7/110 (6%)	bd	10/110 (9%)	bd
	Gorączka	7/110 (6%)	bd	10/110 (9%)	bd
	Gorączka neutropeniczna	5/110 (5%)	bd	5/110 (5%)	bd
	Posocznica	4/110 (4%)	bd	5/110 (5%)	bd
	Zapalenie płuc	4/110 (4%)	bd	4/110 (4%)	bd
	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	3/110 (3%)	bd	3/110 (3%)	bd
	Biegunka	3/110 (3%)	bd	3/110 (3%)	bd
	Neutropenia	3/110 (3%) <sup>^</sup>	bd	2/110 (2%) <sup>^</sup>	bd
	Posocznica neutropeniczna	3/110 (3%) <sup>^</sup>	bd	2/110 (2%) <sup>^</sup>	bd
	Hiperkalcemia	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Ból brzucha	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Niedotlenienie krwi	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Zapalenie okrężnicy	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Zakrzepica żył głębokich	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Syndrom posocznicy	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Zapalenie płuc	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Przemijający napad niedokrwienny	bd	bd	2/110 (2%)	bd
	Duszność	1/110 (1%)	bd	bd	bd
	Zapalenie tkanki łącznej	1/110 (1%)	bd	bd	bd
AE powodujące przerwanie terapii		9*/110 (8%)	bd	11/110 (10%)	bd
AE zakończone zgonem		bd	bd	3/110 (3%)	bd



\* w tym: zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz skórne powodowały przerwanie terapii u 6 pacjentów [Furman 2014]

^ wartości z publikacji Furman 2014 i abstraktu konferencyjnego Coutre 2014b – ani w publikacjach, ani w analizie wnioskodawcy nie został opisany powód spadku wystąpień danych AE w II analizie pośredniej (w stosunku do wyników I analizy pośredniej)

[źródło: Furman 2014, tab. 2; Coutre 2014b, tab. 2 i 3]

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do przerywania terapii i bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. **Nie raportowano natomiast osobnych danych dla pacjentów z del17p/mTP53.**

U przeszło 90% pacjentów w ramieniu interwencji wystąpiły AE dowolnego stopnia (odpowiednio 91% i 96% w I i II analizie pośredniej). Zdarzenia niepożądane raportowane najczęściej (powyżej 20%) to: gorączka, zmęczenie, nudności i dreszcze. Wśród nich gorączka i zmęczenie stopnia 3 były raportowane u 3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 były raportowane u około 60% pacjentów (odpowiednio 56% i 64% w I i II analizie pośredniej). W abstrakcie konferencyjnym Coutre 2014b (II analiza pośrednia) raportowano wystąpienie w badaniu w grupie interwencji trzech AE zakończonych zgonem (brak informacji o tym, które dokładnie AE spowodowały zgon).

Ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 40%-49% pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję (odpowiednio w I i II analizie pośredniej). SAE występujące u przynajmniej 3% pacjentów w każdej z analiz pośrednich to: zapalenie płuc, gorączka, gorączka neutropeniczna, posocznica, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* oraz biegunka.

**Warto zauważyć, że w marcu 2016 r. został wydany przez EMA komunikat bezpieczeństwa dotyczący ciężkich zakażeń (także zakończonych zgonem), w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP). W związku z tym w ChPL Zydelig uwzględniono wymóg leczenia profilaktycznego PJP w trakcie przyjmowania idelalizybu oraz także przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.**

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie znaleziono dodatkowych informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa.

Natomiast na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu (przede wszystkim na terenie Polski) przeprowadzono przegląd rejestru badań klinicznych w dniu 03.08.2017 r.

Zestawienie odnalezionych badań klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Badania kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne Idelalizyb i wenetoklaks we wskazaniu CLL**

Tytuł badania/ kod	Interwencja	Data rozpoczęcia	Planowana data zakończenia	Status
A Phase II, Two-Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of <b>MOR00208 Combined With Idelalisib or Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated With Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor</b> <b>NCT02639910</b>	Interwencja #1: <b>MOR00208* + Idelalizyb</b>  Interwencja #2: <b>MOR00208* + Wenetoklaks</b>	Listopad 2016	Listopad 2019	Rekrutacja W Polsce
Open-Label, Single Arm, Phase 3b, Multi-Center Study Evaluating the Impact of <b>Venetoclax</b> on the Quality of Life of <b>Relapsed/Refractory Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With the 17p Deletion or TP53 Mutation OR Those Who Have Received Prior Treatment With B-Cell Receptor Inhibitor</b> <b>NCT02980731</b>	Interwencja: <b>Wenetoklaks</b>	13 grudnia 2016 r.	Listopad 2020	Rekrutacja W Polsce
A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy of <b>Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia in the Presence of 17p Deletion</b> <b>NCT02966756</b>	Interwencja: <b>Wenetoklaks</b>	30 czerwca 2017 r.	Czerwiec 2021	Rekrutacja jeszcze nie otwarta

\* zoptymalizowane we fragmencie Fc przeciwciała anti-CD19

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

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zydelig

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch badaniach fazy III i sześciu badaniach fazy I i II. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania idelalizybu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) podano w tabeli poniżej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 27. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, otrzymujących idelalizyb**

Działanie niepożądane		Dowolny stopień	Stopień $\geq 3$
Zakażenia i zakażenia pasożytnicze	Zakażenia (w tym zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> i CMV)*	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc	Często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka**	Bardzo często	Często
	Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie trójglicerydów	Bardzo często	Często

\* Obejmuje zakażenia oportunistyczne oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe, takie jak zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli i posocznica

\*\* Obejmuje zalecaną terminologię: złuszczone zapalenie skóry, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamkową, wysypkę grudkową, swędzącą wysypkę, zaburzenia skóry i wysypkę złuszczącą

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### **Zakażenia**

W badaniach klinicznych idelalizybu obserwowano ogólnie większą częstość występowania zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w grupach otrzymujących idelalizyb w porównaniu z grupami kontrolnymi. Najczęściej obserwowano zakażenia układu oddechowego i posocznicy. W wielu przypadkach nie zidentyfikowano patogenu, jednak wśród zidentyfikowanych występowały patogeny konwencjonalne i oportunistyczne, w tym PJP i CMV. Prawie wszystkie przypadki PJP, w tym zakończone zgonem, wystąpiły przy braku profilaktyki PJP. Przypadki PJP były również odnotowywane po zakończeniu leczenia idelalizybem.

###### **Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka**

Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (zawierającymi bendamustynę, rytuksymab, allopurynol i amoksycylinę) powiązаныmi z tego typu schorzeniami występowały rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. Przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka wystąpiły w pierwszym miesiącu stosowania tego skojarzenia oraz kończyły się zgonem.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

###### **Ciężkie zakażenia**

Leczenia produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). **Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.** Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny

klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia.

Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego. Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali nowe objawy ze strony układu oddechowego. Zalecane jest regularne kliniczne i laboratoryjne monitorowanie w kierunku zakażenia CMV u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku CMV w momencie rozpoczęcia leczenia idelalizybem lub z udokumentowanym w inny sposób zakażeniem CMV w wywiadzie.

Należy dokładnie monitorować pacjentów z wiremią CMV bez powiązanych objawów klinicznych zakażenia CMV. U pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalizybu aż do ustąpienia zakażenia. W przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalizybu przewyższają zagrożenia, należy rozważyć wyprzedzające leczenie CMV.

### **Neutropenia**

U pacjentów leczonych idelalizybem występowała związana z leczeniem neutropenia stopnia 3 lub 4, w tym gorączka neutropeniczna. U wszystkich pacjentów należy monitorować morfologię krwi co najmniej raz na 2 tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia idelalizybem i co najmniej raz na tydzień u pacjentów z ANC poniżej 1 000 na mm<sup>3</sup>.

### **Biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy**

Przypadki ciężkiego związanego z lekiem zapalenia okrężnicy występowały względnie późno (miesiące) po rozpoczęciu leczenia, czasem z szybko postępującym zaostrzeniem, ale ustępowały w ciągu kilku tygodni po jego przerwaniu i dodatkowym leczeniu objawowym (np. leki przeciwzapalne, takie jak budesonid dojelitowy). Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie jest bardzo ograniczone.

### **Zapalenie płuc**

W badaniach klinicznych z zastosowaniem idelalizybu zgłaszano przypadki zapalenia płuc. Pacjentów, u których wystąpiły ciężkie choroby płuc odporne na konwencjonalną terapię przeciwdrobnoustrojową, należy ocenić pod kątem polekowego zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc należy przerwać stosowanie idelalizybu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta. Należy bezwzględnie zaprzestać leczenia w przypadku zapalenia płuc z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami.

### **Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka**

Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powiązanymi z tego typu schorzeniami zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka zakończone zgonem. W przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej nekrolizy naskórka należy natychmiast przerwać stosowanie idelalizybu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

### **Komunikaty FDA, URPL, EMA**

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej idelalizybu dokonano przeszukania stron internetowych EMA, URPL i FDA. Poniżej przedstawiono odnalezione komunikaty bezpieczeństwa.

#### URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie URPL pojawił się komunikat firmy Gilead z dnia 23 marca 2016 r. skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ograniczeń stosowania produktu leczniczego Zydelig (idelalizyb) w leczeniu CLL oraz nawrotowego FL (chłoniaka grudkowego) w związku z pojawieniem się nowych wyników badań klinicznych rzutujących w istotny sposób na bezpieczeństwo tego preparatu. Zgodnie z treścią komunikatu firma Gilead w porozumieniu z URPL oraz EMA przekazuje istotne klinicznie informacje na temat trzech obecnie trwających badań klinicznych z udziałem pacjentów z CLL lub iNHL/SLL, w przebiegu których odnotowano **zwiększoną częstotliwość występowania zgonów związanych z zakażeniami** w grupie pacjentów leczonych IDL w porównaniu z grupą PLC. Podkreślono jednak, że badania te oceniały lek w aktualnie niezatwierdzonych schematach leczenia jak również obecnie niezatwierdzonych populacjach pacjentów.

We wskazanym komunikacie firma Gilead podaje bardziej szczegółowo, że zwiększona częstotliwość występowania SAE i zwiększone ryzyko zgonu odnotowano wśród pacjentów przyjmujących IDL w porównaniu z grupami kontrolnymi w 3 obecnie trwających badaniach III fazy oceniających dodanie IDL do standardowych terapii I linii leczenia CLL i nawrotowych iNHL/SLL. Raportowane zgony spowodowane były przede wszystkim zakażeniami (Pneumocystis jiroveci oraz wirusem cytomegalii), ale również zdarzeniami ze strony układu

oddechowego, spośród których część mogła mieć związek z zakażeniami. Co istotne, badania w populacji iNHL/SLL obejmowały pacjentów z inną charakterystyką choroby niż w przypadkach objętych aktualnie zatwierdzonymi wskazaniami lub oceniały leczenie skojarzone z IDL, które nie są aktualnie zatwierdzone do stosowania u pacjentów z iNHL. Badanie kliniczne w populacji pacjentów z CLL oceniało IDL w leczeniu skojarzonym, które aktualnie nie jest również zatwierdzone (IDL + RTX + BEND), a ponadto obejmowało pacjentów nieotrzymujących uprzednio leczenia, dodatkowo niektórzy pacjenci z tej grupy mieli **del 17p lub mutację TP53**. W związku z powyższym:

- nie należy rozpoczynać stosowania IDL w I linii leczenia pacjentów z CLL z del17p lub mutacją TP53,
- u pacjentów z CLL z del17p lub mutacją TP53 obecnie przyjmujących IDL w I linii leczenia zaleca się dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka u każdego pacjenta oraz w oparciu o te wyniki zaleca się podjęcie decyzji czy wskazane leczenie ma być dalej kontynuowane.

Pozostałe wskazania dotyczące ≥II linii leczenia CLL oraz FL pozostają bez zmian.

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat\\_Zydelig.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat_Zydelig.pdf) (data dostępu: 13.07.2017 r.)

Na stronie URPL odnaleziono także komunikat firmy Gilead z 22 sierpnia 2016 r., opracowany w porozumieniu z URPL oraz EMA. W komunikacie tym przekazano informacje o wynikach przeglądu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zydelig przeprowadzonego w oparciu o uzyskanie okresowych wyników z 3 badań klinicznych, które ze względu na odnotowane zwiększenie liczby zgonów związanych z zakażeniami w grupie leczonej IDL, zostały przerwane. W oparciu o wyniki przeglądu dokonano aktualizacji we wskazaniu do stosowania IDL jako leczenia I linii u pacjentów z CLL (przedstawionych w komunikacie z 23 marca 2016 r.) w następujący sposób:

- w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii.

W komunikacie zaznaczono, że IDL jest nadal wskazany w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy uprzednio stosowali co najmniej jedną terapię, oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. W treści komunikatu dodano także dalsze zalecenia dotyczące zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV):

- wszyscy pacjenci w czasie leczenia idelalizybem powinni otrzymywać profilaktykę PJP, którą należy kontynuować przez okres od 2 do 6 miesięcy po przerwaniu stosowania produktu Zydelig. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia,
- zalecane jest regularne kliniczne i laboratoryjne monitorowanie w kierunku zakażenia CMV u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku CMV w momencie rozpoczęcia leczenia idelalizybem lub z udokumentowanym w inny sposób zakażeniem CMV w wywiadzie. Należy również dokładnie monitorować pacjentów z wirusią CMV, ale bez objawów zakażenia CMV. U pacjentów z udokumentowaną wirusią CMV i objawami klinicznymi zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalizybu. Leczenie produktem Zydelig można ponownie rozpocząć po ustąpieniu zakażenia i w przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalizybu przewyższają zagrożenia. W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia należy jednak rozważyć leczenie wyprzedzające CMV.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/komunikat%20Zydelig%2022.08.2016.pdf> (data dostępu: 13.07.2017 r.)

### EMA (Europejska Agencja Leków)

Na stronie EMA podano informacje, że IDL znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu monitoringowi. Zgodnie z treścią komunikatu EMA z dnia 11 i 18 marca 2016 r. wszystkim pacjentom przyjmującym IDL zaleca się **antybiotykoterapię** w celu zapobiegania wystąpienia infekcji płuc (zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jiroveci*). Pacjenci ci powinni być monitorowani pod kątem występowania infekcji oraz powinni mieć przeprowadzane regularne badania krwi, w szczególności oznaczana powinna być ilość białych krwinek, ponieważ ich niski poziom zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. Autorzy komunikatu zaznaczają, że leczenie z zastosowaniem IDL nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z uogólnionym zakażeniem. Dodatkowo IDL nie powinien być stosowany u pacjentów z CLL z **del17p lub mutacją TP53** w I linii leczenia, a u pacjentów obecnie stosujących już lek w takim wskazaniu zasadność jego przyjmowania powinna być rozważona przez lekarza. Dozwolone jest natomiast dalsze stosowanie IDL w skojarzeniu z RTX u pacjentów z CLL uprzednio leczonych lub jego stosowanie w monoterapii pacjentów z FL opornych na co najmniej 2 uprzednie linie leczenia.

Źródła: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002490.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp) (data dostępu: 13.07.2017 r.), [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002487.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002487.jsp) (data dostępu: 13.07.2017 r.)

### FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

Agencja FDA opublikowała informację, że IDL został objęty programem REMS (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategies) na podstawie dokumentu REMS z lipca 2014 r. Program ten obejmuje strategie minimalizujące ryzyko zdarzeń niepożądanych, mając tym samym na celu utrzymaniu pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla danego leku na receptę. W przypadku IDL dąży się do minimalizacji ryzyka wystąpienia:

- toksycznego uszkodzenia wątroby – ciężkiego i/lub śmiertelnego,
- ostrej biegunki lub zapalenia okrężnicy – ciężkiego i/lub śmiertelnego,
- zapalenia płuc – ciężkiego i śmiertelnego,
- perforacji jelit – ciężkiego i/lub śmiertelnego.

Firma Gilead Sciences jest zobowiązana poinformować pracowników służby zdrowia, towarzystwa medyczne, środowiska naukowe, jak i pacjentów o potencjalnych ciężkich zdarzeniach niepożądanych oraz w wyznaczonych terminach przysyłać ocenę realizacji założeń REMS.

Źródło: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=321> (data dostępu: 13.07.2017 r.), <http://www.zydeligrems.com> (data dostępu: 13.07.2017 r.)

Dodatkowo agencja FDA, podobnie jak agencje URPL i EMA, informuje o zwiększonej częstotliwości występowania SAE, w tym **zgonów** wśród pacjentów przyjmujących IDL w kombinacji z innymi lekami w 6 badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z CLL i/lub nawrotowym iNHL/SLL.

Źródło: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm490618.htm> (data dostępu: 13.07.2017 r.)

### Informacje z bazy *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 984 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem idelalizybu (do czerwca 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (300 pacjentów [30%]), zaburzenia żołądka i jelit (299 pacjentów [30%]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (246 pacjentów [25%]) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (242 pacjentów [25%]).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/> (data dostępu: 13.07.2017 r.)

## 4.3. Komentarz Agencji

### Wyniki przeglądu systematycznego

**Brak jest badań bezpośrednio porównujących IDL + RTX z którymkolwiek z wybranych komparatorów, nie było też możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.**

Głównym badaniem analizy klinicznej było 1 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych z hipotezą *superiority* – Furman 2014 – porównujące w  $\geq$  II linii leczenia wnioskowaną terapię z **niewłaściwym komparatorem**, czyli monoterapią RTX. Populacją badaną byli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), **po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia**, a subpopulację stanowili chorzy z **obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53** (w badaniu przeprowadzona została stratyfikacja ze względu na obecność wymienionych zaburzeń). Do badania włączono 110 osób do grupy IDL + RTX i 110 do grupy PLC + RTX. Zostały przeprowadzone dwie analizy pośrednie, z datami odcięcia odpowiednio: 30.08.2013 r. (przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 4 miesiące) i 09.10.2013 r. (przy medianie okresu obserwacji 6 miesięcy dla interwencji i 5 miesięcy dla komparatora). Analizy pośrednie przeprowadzono przy mniejszej ilości zdarzeń niż przewidziane w protokole. Pierwszorzędownym punktem końcowym był **czas przeżycia bez progresji (ang. Progression Free Survival, PFS)**. Drugorzędowe punkty końcowe to: **przeżycie całkowite (OS)**, ogólna i całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, CR) oraz redukcja powiększenia węzłów chłonnych.

Podstawowym ograniczeniem tego badania jest nieprawidłowy dobór komparatora. **Monoterapia RTX może być stosowana w CLL tylko poza wskazaniami (off-label), nie odpowiada też polskiej praktyce klinicznej - w związku z czym RTX jest niewłaściwym komparatorem.** Takiej terapii nie wymieniają rekomendacje kliniczne, a eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, uznali stosowanie monoterapii RTX w ocenianym wskazaniu **za niezasadne**. Ponadto, w grupie kontrolnej ponownie podawano rytuksymab w monoterapii (u 31% pacjentów) pomimo niepowodzenia poprzedniej terapii RTX i wczesnego nawrotu choroby wg kryteriów ESMO ( $\leq$  24 miesiące). Wątpliwości budzi też krótki czas obserwacji.

Z powyższych względów w AWA przedstawiono tylko dane dla ramienia interwencji z badania Furman 2014, chyba że niemożliwe było ich wyodrębnienie.

Oдноśnie potencjalnych komparatorów dostępne są tylko badania niższej jakości. W AWA uwzględniono przy tym tylko badania dotyczące HDMP + RTX oraz BEND +/- RTX (wykluczono badania dotyczące CLB +/- RTX i FCR, gdyż technologie te powinny być unikane w rozważanej subpopulacji pacjentów). Wyłączono też badania obejmujące wyłącznie populację pacjentów wcześniej nieleczonych. Zaakceptowane przez Agencję badania charakteryzowała wysoka heterogeniczność metodologiczna oraz populacji pacjentów włączonych do badań.

Powyższe ograniczenia pozwalają jedynie na przedstawienie zestawienia wyników, a nie porównanie danych z włączonych publikacji.

### Skuteczność

**Mediana OS dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.**

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany OS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 42,7 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 11,5 miesiąca. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła interwencja HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 31 miesięcy, a najgorszy BEND z badania Ninkovic 2015 – 5,8 miesięcy.

**Mediana PFS dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.**

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany PFS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 22,5 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 5 miesięcy. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła terapia HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 12 miesięcy, a najgorszy: monoterapia BEND z badania Ninkovic 2015 – 1,7 miesiąca.

**Jakość życia pacjentów oceniana była wg kwestionariusza FACT-Leu i EQ-5D.**

Pomiary jakości życia wg kwestionariusza FACT-Leu przeprowadzono początkowo co 2 tygodnie (do 8. tygodnia od rozpoczęcia badania), następnie co 4 tygodnie (do 24. tygodnia), a następnie co 6 tygodni (do 48. tygodnia).

Między 16 a 24 tygodniem badania zanotowano znamienne statystycznie różnice (w porównaniu do monoterapii rytuksymabem) w ocenie objawów związanych z białaczką (LeuS), komponentą TOI obejmującą poprawę jakości życia pacjenta w obrębie jego stanu fizycznego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz funkcjonowania społecznego i rodzinnego, a także całego kwestionariusza (FACT-Leu total). Dodatkowo, znamienne różnice w LeuS wystąpiły w 8, 12 i 36 tyg., a TOI w 12 i 48. Ponadto, zaobserwowano poprawę stanu fizycznego pacjenta (podskala PWB) w 16 i 48 tygodniu.

Kwestionariusz EQ-5D wykazał, że w porównaniu do monoterapii rytuksymabem, czyli niewłaściwego komparatora, leczenie idelalazybem w skojarzeniu z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według EQ -5D.

### Bezpieczeństwo

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do przerywania terapii i bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. **Nie raportowano natomiast osobnych danych dla pacjentów z del17p/mTP53.**

U przeszło 90% pacjentów w ramieniu interwencji wystąpiły AE dowolnego stopnia (odpowiednio 91% i 96% w I i II analizie pośredniej). Zdarzenia niepożądane raportowane najczęściej (powyżej 20%) to: gorączka, zmęczenie, nudności i dreszcze. Wśród nich gorączka i zmęczenie stopnia 3 były raportowane u 3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 były raportowane u około 60% pacjentów (odpowiednio 56% i 64% w I i II analizie pośredniej). W abstrakcie konferencyjnym Coutre 2014b (II analiza pośrednia) raportowano wystąpienie w badaniu w grupie interwencji trzech AE zakończonych zgonem (brak informacji o tym, które dokładnie AE spowodowały zgon).

Ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 40%-49% pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję (odpowiednio w I i II analizie pośredniej). SAE występujące u przynajmniej 3% pacjentów w każdej z analiz pośrednich to: zapalenie płuc, gorączka, gorączka neutropeniczna, posocznica, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* oraz biegunka.

Należy podkreślić, że w marcu 2016 r. został wydany przez EMA komunikat bezpieczeństwa dotyczący ciężkich zakażeń (także zakończonych **zgonem**), w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc wywołane

przez *Pneumocystis jiroveci*. W związku z tym w ChPL Zydelig uwzględniono wymóg leczenia profilaktycznego PJP w trakcie przyjmowania idelalizybu oraz także przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.

Ze względu na powyższe, leczenie produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego.

W oparciu o wyniki przeglądu dotyczącego bezpieczeństwa dokonano aktualizacji we wskazaniu do stosowania IDL jako leczenia I linii u pacjentów z CLL w następujący sposób:

- w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, **którzy nie kwalifikują się do innych terapii.**

W komunikacie zaznaczono, że IDL jest nadal wskazany w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy uprzednio stosowali co najmniej jedną terapię, oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. W treści komunikatu dodano także dalsze zalecenia dotyczące zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) - wszyscy pacjenci w czasie leczenia idelalizybem powinni otrzymywać profilaktykę PJP.

## 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 idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 (del17p/mTP53) w porównaniu z wybranymi alternatywnymi sposobami terapii.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (choć wobec braku odpowiednich danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zgodnie z Wytycznymi 2016, zasadniejsze wydaje się przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów).

##### Porównywane interwencje

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem (IDL + RTX) porównywano z:

- bendamustyną +/- rytuksymab (BEND +/- RTX);
- metyloprednizolonem +/- rytuksymab (HDMP +/- RTX);
- chlorambucylem +/- rytuksymab (CLB +/- RTX);
- schematem FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab).

**Brak jest badań bezpośrednio porównujących IDL + RTX z którymkolwiek z wybranych komparatorów, nie było też możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.** Oznacza to niestety, że ilość i jakość dowodów naukowych dostępnych w temacie rozważanego problemu decyzyjnego jest **niewystarczająca dla przeprowadzenia wiarygodnej analizy** (co stwierdza sam wnioskodawca np. na str. 15 analizy klinicznej).

Ponadto, wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy budzi poważne wątpliwości. Rekomendacje i opinie ekspertów wskazują, że stosowanie schematów FCR lub chlorambucyl +/- rytuksymab nie jest zasadne w ocenianej populacji pacjentów. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem, także po zastosowaniu schematu FCR. Wytyczne wskazują na korelację pomiędzy obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, a opornością na terapię **lekami alkilującymi** oraz **analogami puryn**. W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii (ibrutinib, wenetoklaks), zgodnie z rekomendacjami (patrz rozdział 3.4.1. *Rekomendacje i wytyczne kliniczne*), można zastosować wysokie dawki **metyloprednizolonu skojarzonego z rytuksymabem** lub ewentualnie schematy zawierające **alemtuzumab**, jednak zwraca się uwagę na jego toksyczność (alemtuzumab jest też niezarejestrowany do stosowania w CLL i niefinansowany w Polsce).

Jeśli chodzi o bendamustynę +/- rytuksymab, opcja ta nie jest zalecana w rozważanej subpopulacji pacjentów, jednak jest dość często stosowana. Dane literaturowe (Wróbel 2011) sugerują, że w przypadku bendamustyny, zwiększoną aktywność leku obserwowano także w komórkach, w których klasyczna apoptoza jest zahamowana na skutek utraty genu TP53 lub w obecności inhibitora kaspaz. Ma to wyjaśniać częściowo aktywność przeciwnowotworową BEND w komórkach opornych na konwencjonalne leki alkilujące (Kalaycio 2009). Twierdzi się, że schematy z zastosowaniem BEND mogą być skuteczne u chorych leczonych wcześniej fludarabiną, jak i pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.

Z powyższych względów w analizie weryfikacyjnej zrezygnowano z przedstawiania wyników dotyczących porównania IDL + RTX z CLB +/- RTX oraz schematem FCR, skupiając się na wynikach dotyczących porównania z HDMP +/- RTX oraz BEND +/- RTX.



## Perspektywa

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

## Horyzont czasowy

Dożywotni (a w praktyce 29-letni).

## Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

## Model

W analizie wykorzystano model wykonany w programie MS Excel, typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS.

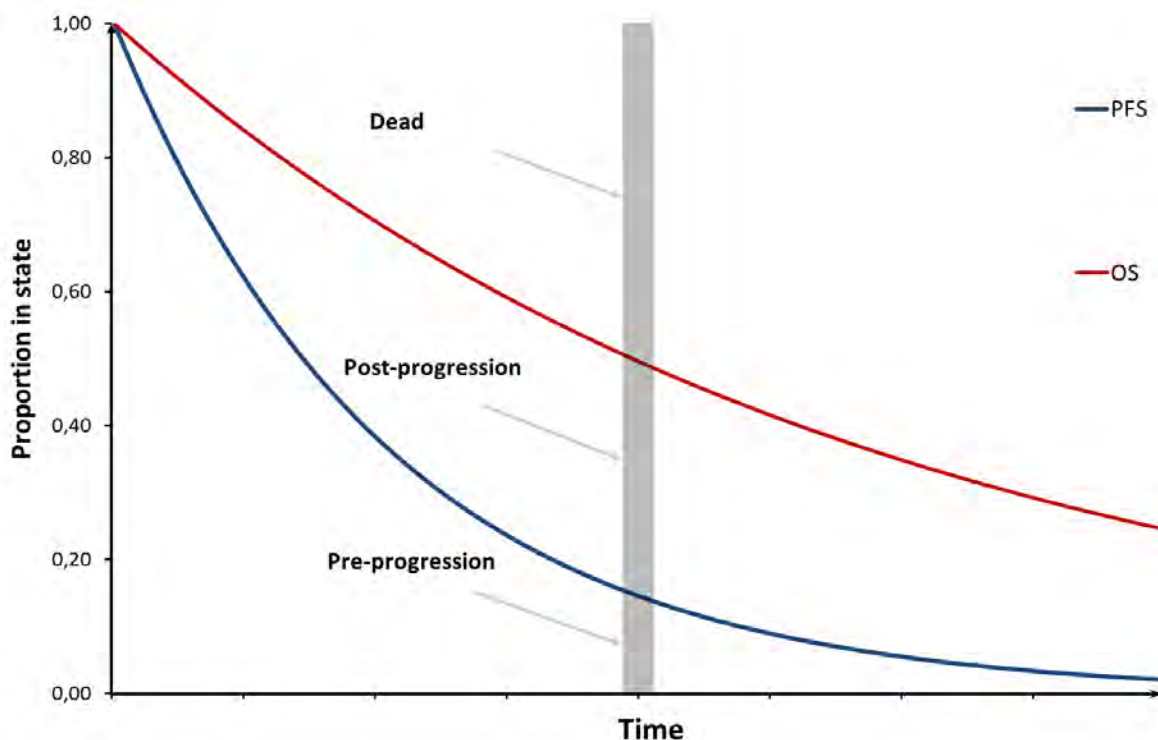
W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia: Przed progresją, Po progresji i Zgon. Do stanów zdrowia przypisano wartości użyteczności oraz koszty.

W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty znajduje się w stanie Przed progresją. W kolejnych cyklach w stanie Przed progresją pozostaje odsetek kohorty równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby (rozumiana jako progresja choroby lub zgon) zgodnie z krzywą PFS. W stanie Po progresji znajduje się odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS; pozostali pacjenci zostają przypisani do stanu Zgon. Dodatkowo w stanie Przed progresją wyróżniono pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, korzystając z odsetka ogólnej odpowiedzi na leczenie, na którą składa się odpowiedź całkowita i częściowa, poprzez zmodyfikowanie wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od danych o odpowiedziach na leczenie dla poszczególnych interwencji.

Długość cyklu w modelu wynosi tydzień.

Model został wykonany ze znacznym użyciem języka *Visual Basic for Applications*, przez co nie jest przyjazny dla użytkownika.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 6. Struktura modelu ekonomicznego [źródło: AE wnioskodawcy]

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią chorzy dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii terapii, z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 oraz ze stanem sprawności wg WHO 0-2.

Średni wiek kohorty (71 lat) oraz odsetek mężczyzn (69,1%) zaczerpnięto z publikacji Furman 2014. Masę i powierzchnię ciała chorych oszacowano na podstawie danych GUS.

### Efektywność interwencji

#### *Krzywe OS i PFS*

Do szacowania krzywych OS i PFS dla idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem wykorzystano dane z badania Furman 2014 dla populacji z delecją 17p lub mutacją TP53. W przypadku komparatorów zaś przyjęto nieintuicyjnie, że skuteczność **wszystkich** rozpatrywanych terapii alternatywnych, w tym skojarzonych, odpowiada skuteczności **monoterapii RTX**, więc w analizie podstawowej również posłużono się danymi z badania Furman 2014 (krzywe dopasowane do krzywych OS i PFS dla monoterapii RTX mają oddawać skuteczność wszystkich, poszczególnych komparatorów). **Nie wykonano więc porównania z właściwymi komparatorami** - rytuksymab nie jest stosowany w monoterapii w rozważanej populacji pacjentów; jego wskazanie rejestracyjnie również wymaga stosowania go w przewlekłej białaczce limfocytowej w skojarzeniu z chemioterapią. Przyjęcie założenia, że monoterapia jest równie skuteczna jak leczenie skojarzone jest nieintuicyjne, nieoparte dowodami i podważa racjonalność stosowania droższej terapii skojarzonej, która w przeciwieństwie do monoterapii jest rekomendowana.

Dalsze wątpliwości budzi przeprowadzona **ekstrapolacja krzywych**. Dostępne dane dotyczą tylko 24 miesiące obserwacji, więc konieczna była ekstrapolacja znacznie poza horyzont czasowy badania. Do krzywych z badania dopasowano krzywe oparte o rozkład Weibulla, najlepiej dopasowany według kryterium AIC. Okazało się jednak, że funkcja przeżycia dopasowana do krzywej OS dla ramienia IDL + RTX przecina się z dopasowaną krzywą PLC + RTX około 36 miesiąca obserwacji (krzywa dla monoterapii RTX wyplaszcza się, podczas gdy dla interwencji nie ma to miejsca). W tej sytuacji wnioskodawca uznał, że jest mało prawdopodobne aby przeżycie pacjentów stosujących IDL + RTX było niższe niż przeżycie pacjentów stosujących RTX. Aby dopasować przebieg krzywej do z góry przyjętego założenia, że skuteczność interwencji nie może być niższa od skuteczności „komparatora”, do oceny efektywności IDL + RTX przyjęto krzywą log-logistyczną (wnioskodawca nie wyjaśnił wyczerpująco dlaczego zmienił rozkład z Weibulla na log-logistyczny),<sup>1</sup> a **od momentu przecięcia się krzywych OS dla IDL + RTX i dla RTX, dla ramienia IDL + RTX przyjęto wartości takie same jak dla ramienia RTX**. Takie postępowanie jest nieuzasadnione. Oznacza, że wnioskodawca *a priori* przyjął, że interwencja musi być skuteczniejsza, a w najgorszym razie równie skuteczna jak „komparator”, i dostosował wyniki do swojego pierwotnego założenia. Początkowo nie zostało to przetestowane nawet w analizie wrażliwości – wnioskodawca uzupełnił ten brak po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych i uwagach analityków Agencji przekazanych na spotkaniu z wnioskodawcą.

W przypadku krzywych PFS problem przecinania się krzywych nie wystąpił. Dla obu krzywych (tj. krzywej interwencji i komparatora) uwzględniono krzywe oparte o rozkład Weibulla.

Źródła inne niż badanie Furman 2014 dotyczące właściwych komparatorów dla IDL + RTX rzadko zawierały krzywe OS i PFS. Dla najważniejszego komparatora – schematu HDMP + RTX – krzywe w ogóle nie były dostępne. Dla BEND + RTX w analizie wrażliwości wykorzystano krzywe dla populacji z delecją 17p z badania Waldhalter 2011, na podstawie którego - w przeciwieństwie do innych - krzywe były dostępne, ale które charakteryzowało się akurat najmniej korzystnymi wynikami z dostępnych danych dla terapii skojarzonej BEND + RTX.

<sup>1</sup> Pewne wyjaśnienie wnioskodawca przedstawił w analizach zmienionych w związku z wezwaniem o uzupełnienie wymagań minimalnych i uwagami analityków Agencji przedstawionymi podczas spotkania z wnioskodawcą. Wnioskodawca podaje, że „według kryterium AIC najlepiej dopasowanymi krzywymi do krzywych OS i PFS dla ramienia IDL+RTX oraz ramienia PLC+RTX są krzywe oparte na rozkładzie Weibulla. Jednocześnie funkcje przeżycia dopasowane do krzywych OS i PFS dla ramienia IDL+RTX przecinają się w długim horyzontie czasowym, co jest niezgodne z ich definicją. W związku z tym w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę wizualną wszystkich krzywych dopasowanych do ramienia IDL+RTX. W jej wyniku do oceny efektywności IDL+RTX w analizie uwzględniono krzywą log-logistyczną, która w krótkim horyzontie czasowym daje dopasowanie bliskie dopasowaniu zgodnemu z rozkładem Weibulla.” Wskazuje to na niepewność związaną z przebiegiem krzywych. Dodatkowo, wnioskodawca nie przedstawił wizualnie kilku opcji i nie określił wprost czy w przypadku użycia krzywej log-logistycznej dla krzywej OS krzywe OS i PFS już nie przecinały się, a do przecięcia dochodziło tylko w przypadku dopasowania krzywej Weibulla.

### Odpowiedź na leczenie

Podano, że ORR dla interwencji i komparatorów przyjęto na podstawie badania Furman 2014 (więc dla komparatorów na podstawie efektywności **PLC + RTX**), dla podgrupy z del(17p) i/lub mutacją TP53. Wykorzystano przy tym dane z II analizy pośredniej, w przypadku której mediana okresu follow-up wynosi 6 miesięcy dla grupy badanej i 5 miesięcy dla grupy kontrolnej (Sharman 2014d). Prawidłową wartość przyjęto jednak tylko dla IDL + RTX (81,82%), natomiast **dla komparatorów przyjęto wartość błędną** (5,97% zamiast 12,77%), co zaniża wartość ICUR. Zostało to **poprawione** przez wnioskodawcę na skutek uwag analityków Agencji w uzupełnionej wersji analiz. Odsetek liczono z uwzględnieniem populacji, u której dokonano przynajmniej jednej oceny w okresie follow-up. Nie rozróżniano całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, zresztą wszystkie raportowane odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi.

W analizie wrażliwości dla BEND + RTX wykorzystano daną o ORR z publikacji Waldthaler 2011 (40%, nie rozróżniono na odpowiedź całkowitą i częściową), dla BEND +/- RTX z publikacji Ninkovic 2015 (35%, przy czym nie uwzględniono, że 5% odpowiedzi stanowiła odpowiedź całkowita, a 30% odpowiedzi częściowe), a dla monoterapii BEND z publikacji Robak 2016 (0%). Dla HDMP + RTX informacje zaczerpnięto z publikacji Pileckyte 2011 (69,23%). Z powodu bardzo małej populacji pacjentów z zaburzeniami genetycznymi w badaniach dla komparatorów, wiarygodność dostępnych danych jest bardzo niska.

### Zdarzenia niepożądane

Przy ocenie zdarzeń niepożądanych dla interwencji posłużono się danymi z badania Furman 2014, ale dla komparatorów posłużono się danymi raportowanymi w badaniach dla poszczególnych komparatorów (średnia z badań, w tym dotyczących I linii leczenia). Uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ , które wystąpiły u  $\geq 6\%$  pacjentów, obejmując następujące zdarzenia niepożądane:

- biegunka/zapalenie okrężnicy,
- anemia,
- gorączka,
- duszność,
- infekcje,
- leukopenia,
- neutropenia,
- trombocytopenia,
- zapalenie płuc,
- reakcje skórne,
- limfopenia,
- podwyższony poziom ALT lub AST,
- autoimmunologiczna anemia hemolityczna.

Koszty oraz spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi naliczano jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

### Kolejna linia leczenia

Model nie umożliwia stosowanie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii IDL + RTX lub komparatorem. W stanie progresji choroby przyjmuje się jedynie leczenie paliatywne.

### Śmiertelność bazowa

W modelu nie uwzględniono śmiertelności bazowej, co wydaje się poważnym błędem, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że średni wiek kohorty na początku modelu wynosi 71 lat (a odsetek mężczyzn 69,1%).

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszty podania;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty uwzględnionych stanów zdrowia;

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego.

Początkowo pominięto koszty antybiotykoterapii wymaganej zgodnie z ChPL przy podawaniu IDL + RTX („Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwały neutropenia”). Wnioskodawca uzupełnił brak w skorygowanych wersjach analiz i uwzględnił koszty antybiotykoterapii w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy, cena zbytu netto opakowania idelalizybu (opakowanie zawiera 60 tabl. – dawka dzienna to 2 tabl., ) to , czyli zł brutto brutto ).

**Do kosztów idelalizybu należy doliczyć jeszcze koszt podawanego w skojarzeniu rytuksymabu.** Dla rytuksymabu skojarzonego z idelalizybem przyjęto, że podawane jest 8 cykli tego leczenia jak w badaniu Furman 2014 i projekcie programu lekowego, mimo że ChPL przewiduje podanie 6 cykli („zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.”)

Dla rytuksymabu i komparatorów ceny ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia na okres styczeń-luty 2017 r. Dawkowanie leków określono na podstawie ChPL oraz dostępnych badań. Dawka bendamustyny podawanej w skojarzeniu z RTX wydaje się przy tym zawyżona (90 mg/m<sup>2</sup> zamiast 70 mg/m<sup>2</sup> jak w większości badań włączonych do analizy klinicznej, w tym w uznanym przez wnioskodawcę za wiodące badaniu Fischer 2011). W wersji analizy z uwzględnieniem RSS, koszty leków oszacowano na podstawie danych o kwotach refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań raportowanych przez NFZ za okres listopad 2015 r. - październik 2016 r. Ponadto, koszt HDMP określono na poziomie 0 zł, bo założono, że metyloprednizolon jest podawany w ramach hospitalizacji.

W obliczeniach uwzględniono względną intensywność dawki (RDI) – dla idelalizybu na podstawie nieweryfikowalnych danych od wnioskodawcy o dawkowaniu idelalizybu w przypadku pacjentów przed progresją choroby (RDI oszacowano na % - zastosowano przeliczenie dawek na tabletki, a nie na miligramy). Z braku innych danych dla rytuksymabu i metyloprednizolonu przyjęto analogiczne założenia jak dla idelalizybu (% - skorzystano z obliczeń dotyczących wielkości dawki mierzonej miligramami, a nie tabletkami). Dla BEND +/- RTX przyjęto dane z wyszukanej niesystematycznie publikacji Niederle 2013 dla monoterapii bendamustyną (94,60%).

Koszt kwalifikacji do programu dotyczy jedynie terapii IDL + RTX. W analizie przyjęto, że badania wykonywane podczas kwalifikacji są rozliczane w ramach wizyty ambulatoryjnej 2-go typu wycenionej na 7 punktów NFZ (koszt punktu wyceniono na 9,78 zł, bez podania źródła tego ustalenia)<sup>2</sup>. Kwota 68,46 zł ma więc być wystarczająca dla przeprowadzenia:

- oceny niewydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina);
- oceny bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC);
- oceny sprawności wg skali ECOG/WHO;
- serologicznych badań wirusologicznych (CMV, WZW B, WZW C).

Dodatkowo, konieczne jest wykonanie **badania występowania delecji 17p lub potwierdzenie mutacji TP53**. Założono, że badanie będzie wykonywane w ramach świadczenia „Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”, wycenionego na 24 pkt po 52 zł (1 248,00 zł), co wydaje się wystarczające. Nie uwzględniano kosztów hospitalizacji do procedury wykonania złożonego badania genetycznego.

Dla idelalizybu nie naliczono kosztu podania, ponieważ lek jest podawany drogą doustną. Uznano, że będzie przepisywany pacjentowi podczas porad monitorujących leczenie.

Założono, że podanie rytuksymabu (skojarzonego z idelalizybem) odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu (468,00 zł).

<sup>2</sup> Prawdopodobnie jest to średnia ważona cena za punkt zakontraktowana w umowach jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 r., tak jak przy ustalaniu kosztów monitorowania.

Podanie bendamustyny i bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem ma odbywać się w ramach dwudniowej hospitalizacji hematologicznej (1 248,00 zł). Należy jednak zwrócić uwagę, że poza pierwszym cyklem, wydaje się, że bendamustyna i rytuksymab są podawane w tym samym dniu, zatem niekonieczna jest hospitalizacja 2-dniowa (koszt poza pierwszym cyklem jest zatem zawyżony o połowę i powinien wynosić 624,00 zł). Tym bardziej odnosi się to do monoterapii bendamustyną.

W przypadku podania wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem przyjęto, iż odbywa się ono w ramach 5-dniowej hospitalizacji hematologicznej (3 016,00 zł).

Koszty monitorowania w programie oszacowano przy przyjęciu, iż w ciągu roku pacjent będzie wykonywał 18 wizyt ambulatoryjnych rozliczanych jako świadczenie 2-ego typu (wycenione na 7 pkt) oraz 3 wizyty ambulatoryjne rozliczane jako świadczenie specjalistyczne 3-ego typu (wycenione na 24 pkt). W ramach świadczenia specjalistycznego 3-go typu ma odbywać się ocena odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami IWCLL. Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z zapisami programu lekowego ocena odpowiedzi na leczenie ma odbywać się po pierwszych 3 miesiącach terapii, a następnie co 3 miesiące przez pierwszy rok od rozpoczęcia terapii, następnie co 6 miesięcy. Koszt punktu NFZ przyjęto jako średnią cenę za punkt zakontraktowaną w umowach jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 r., ważoną wielkością poszczególnych kontraktów, w rodzaju świadczenia w zakresie onkologii – diagnostyka onkologiczna (wydaje się, że analogicznie oszacowano wartość punktu przy szacowaniu kosztów kwalifikacji do programu lekowego). Roczny koszt monitorowania terapii idelalizybem oszacowano na 1 613,77 zł.

Monitorowanie chemioterapii ma zaś odbywać się w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (o wartości 5 pkt za 52 zł). Założono, że świadczenie jest wykonywane raz w miesiącu. Koszt roczny to 3 120,00 zł.

Kosztom monitorowania leczenia odpowiada koszt stanu wolnego od progresji choroby.

W stanie modelu po progresji uwzględniono natomiast koszt leczenia paliatywnego, dla którego analizowano 2 warianty. W wariantcie I założono, że pacjenci są leczeni w hospicjach domowych **lub** oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjach stacjonarnych. Odsetek poszczególnych rodzajów świadczeń oszacowano na podstawie sumarycznej liczby kontraktu dla danego świadczenia jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2016 r. W wariantcie II przyjęto, że pacjenci korzystają sekwencyjnie ze wszystkich typów świadczeń w opiece paliatywnej. W wariantcie I jak i II, pacjenci dodatkowo przyjmują leki przeciwbólowe. Koszt roczny przypadający na jednego pacjenta wariantu I to 27 518,85 zł dla NFZ i 1 134,37 zł dla pacjenta, wariantu II odpowiednio 7 490,75 zł i 1 075,36 zł.

W modelu uwzględniono też koszty zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, zaczerpnięte ze statystyk JGP za 2015 r. Do kosztów związanych z występowaniem neutropenii doliczono koszt czynników stymulujących granulopoezę.

#### Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby określenia użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie przeprowadzono przegląd bazy Medline (przez PubMed) oraz Internetu, w wyniku czego zidentyfikowano publikacje Beusterien 2010, Tolley 2013 oraz Herring 2016 (dotyczącą tylko I linii leczenia).

Do analizy podstawowej dane zaczerpnięto z publikacji Beusterien 2010. Przyjęto założenie, że wartość dla stanu „II linia leczenia” (0,71) odpowiada stanowi w modelu „brak progresji bez odpowiedzi na leczenie” (co nie wydaje się intuicyjne) i stanowi wartość referencyjną do obliczeń dla pozostałych stanów. Wartość dla stanu „brak progresji z ogólną odpowiedzią na leczenie” obliczono jako iloczyn wartości bazowej oraz ilorazu średniej ze stanów „całkowita odpowiedź” i „częściowa odpowiedź” oraz stanu „brak zmian”. Użyteczność stanu w modelu „progresja choroby” wyznaczono jako iloczyn wartości bazowej i stosunku wartości dla stanu „progresja choroby” do wartości dla stanu „brak zmian” raportowanych w doniesieniu Beusterien 2010. Dodatkowo w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym jako użyteczność bazową wybrano użyteczność dla stanu „III linia leczenia” oraz wartości na podstawie publikacji Tolley 2013 oraz Herring 2016.

Wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy są względnie zbliżone do wartości uwzględnionych w opracowaniu nr OT.434.8.2017 dla leku Imbruvica (ibrutinib) ocenianego przez Agencję w analogicznej populacji pacjentów jak lek wnioskowany.

W tabeli poniżej zabrano przyjęte w analizie wartości użyteczności.

Tabela 28. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Stan	Wartość użyteczności (SE)				Wartości w opracowaniu nr OT.434.8.2017 dla leku Imbruvica
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości			
<b>PFS z ogólną odpowiedzią na leczenie</b>	0,796 (0,029)	0,729	0,671	0,785	0,799 (0,005)*
<b>PFS bez ogólnej odpowiedzi na leczenie</b>	0,710 (0,018)	0,650	0,394	0,760	0,763 (0,012)**
<b>Progresja choroby</b>	0,619 (0,028)	0,567	0,214	0,750	Spadek o -0,098
<b>Źródło</b>	Beusterien 2010	Beusterien 2010	Tolley 2013	Herring 2016	RESONATE/ Beusterien 2010

\*ściśle dotyczy stanu „Bez progresji”

\*\*ściśle dotyczy stanu wyjściowego w modelu

Zmniejszenie użyteczności wynikające ze zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie publikacji Beusterien 2010 oraz Tolley 2013. W przypadku braku danych dotyczących zdarzenia niepożądanego przyjęto wartość średnią ze spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami, dla których odnaleziono stosowane dane – poza leukopenią i limfopenią, dla których przyjęto spadek na poziomie wartości odpowiadającej neutropenii.

Nie uwzględniono spadku użyteczności w związku z wiekiem pacjentów, ani różnic w użyteczności między kobietami a mężczyznami.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki w wariancie bez RSS oraz z uwzględnieniem mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej są względnie zbliżone.

Tabela 29. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego bez RSS. Perspektywa NFZ

Parametr	IDL + RTX	HDMP + RTX	BEND + RTX	BEND
<b>QALY</b>	<b>1,69</b>	<b>1,10</b>	<b>1,10</b>	<b>1,10</b>
Koszty leku 1 w schemacie [zł]	362 002,07	0,00	7 948,80	8 832,00
Koszty leku 2 w schemacie [zł]	86 867,24	48 441,30	48 441,30	0,00
Koszty podania [zł]	3 639,52	13 412,98	5 550,20	5 550,20
Koszty w stanie PFS [zł]	2 851,17	1 353,26	1 353,26	1 353,26
Koszty po progresji [zł]	12 208,32	33 871,53	33 871,53	33 871,53
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]	3 412,06	1 745,75	2 379,60	2 379,60
Koszty kwalifikacji [zł]	1 316,46	0,00	0,00	0,00
<b>Koszty całkowite [zł]</b>	<b>472 296,85</b>	<b>98 824,83</b>	<b>99 544,70</b>	<b>51 986,60</b>

Tabela 30. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego z RSS. Perspektywa NFZ

Parametr	IDL + RTX	HDMP + RTX	BEND + RTX	BEND
<b>QALY</b>	<b>1,69</b>	<b>1,10</b>	<b>1,10</b>	<b>1,10</b>
Koszty leku 1 w schemacie [zł]		0,00	6 548,45	7 276,05
Koszty leku 2 w schemacie [zł]		37 765,42	37 765,42	0,00
Koszty podania [zł]		13 412,98	5 550,20	5 550,20
Koszty w stanie PFS [zł]		1 353,26	1 353,26	1 353,26
Koszty po progresji [zł]		33 871,53	33 871,53	33 871,53
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]		1 745,75	2 379,60	2 379,60
Koszty kwalifikacji [zł]		0,00	0,00	0,00
<b>Koszty całkowite [zł]</b>		<b>88 148,95</b>	<b>87 468,47</b>	<b>50 430,65</b>

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej, wariant bez RSS/z RSS. Perspektywa NFZ

Parametr	Porównanie IDL + RTX z					
	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	HDMP + RTX	BEND + RTX	BEND	HDMP + RTX	BEND + RTX	BEND
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59	0,59
Koszt inkrementalny [zł]	373 472,01	372 752,14	420 310,25			
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR {zł/QALYG}	<b>636 919</b>	<b>634 119</b>	<b>715 024</b>			

Wnioskodawca oszacował, że IDL + RTX przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,59 QALYG dla wszystkich porównań, ponieważ w zasadzie wynik zdrowotny dotyczy porównania IDL + RTX z monoterapią RTX, gdyż skuteczność rytuksymabu w badaniu Furman 2014 uznano za reprezentatywną dla wszystkich komparatorów, w tym terapii skojarzonej.

Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 373 tys. zł vs HDMP + RTX oraz vs BEND + RTX, a 420 tys. zł vs BEND. W wariancie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio i .

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie IDL + RTX **nie jest opcją kosztowo-użyteczną dla każdego z porównań i w każdym wariantcie**. Wartość współczynnika ICUR wynosi:

- 636 919 zł za QALYG vs HDMP + RTX w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł za QALYG w wariantcie z RSS;
- 634 119 zł za QALYG vs BEND + RTX w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł za QALYG w wariantcie z RSS;
- 715 024 zł za QALYG vs BEND w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł za QALYG w wariantcie z RSS.

Dodatkowo, w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy nie uwzględniono zalecenia profilaktycznego wynikającego z ChPL oraz komunikatów bezpieczeństwa podawania antybiotykoterapii w trakcie i po stosowaniu produktu leczniczego Zydelig. Zgodnie z ChPL „Podczas stosowania idelalazybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.” Wnioskodawca w ogóle pominął ten zapis i dopiero po dyskusji na spotkaniu w siedzibie Agencji uwzględnił koszty antybiotykoterapii w jednym z wariantów analizy wrażliwości. Ten wariant w zasadzie powinien stanowić **analizę podstawową**.

Przy uwzględnieniu kosztów profilaktyki antybiotykami, koszty stosowania idelalazybu rosną w dożywotnim horyzoncie czasowym o ok. 1 285 zł z perspektywy NFZ i ok. 2 947 zł z perspektywy NFZ i pacjenta.

Wartość współczynnika ICUR rośnie odpowiednio z perspektywy NFZ do kwot:

- 639 109 zł za QALYG vs HDMP + RTX w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł za QALYG w wariantcie z RSS;
- 636 304 zł za QALYG vs BEND + RTX w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł za QALYG w wariantcie z RSS;
- 717 209 zł za QALYG vs BEND w wariantcie bez RSS i [REDACTED] zł za QALYG w wariantcie z RSS.

## 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 (130 002 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- w wariantcie bez RSS:
  - 2 788,14 zł dla porównania z HDMP + RTX,
  - 2 827,27 zł dla porównania z BEND + RTX,
  - 779,72 zł dla porównania z BEND
- w wariantcie z RSS:
  - [REDACTED] dla porównania z HDMP + RTX,
  - [REDACTED] dla porównania z BEND + RTX,
  - [REDACTED] dla porównania z BEND.

Oszacowana wartość progowa jest zdecydowanie niższa, a właściwie nieporównywalna z wnioskowaną ceną zbytu netto ([REDACTED] bez RSS/[REDACTED] z RSS).

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której CUR leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż CUR technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (choć właściwie powinno się przeprowadzić zrównanie kosztów a nie CURów), o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (BEND w monoterapii spośród uwzględnionych w AWA komparatorów), wynosi **0 zł** zarówno w wariantcie bez jak i z uwzględnieniem RSS.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR nie spada poniżej progu opłacalności.

Największy wzrost wartości ICUR następuje przy przyjęciu wartości użyteczności z publikacji Herring 2016. Największy spadek następuje przy przyjęciu krzywej OS dla IDL + RTX na podstawie efektywności dla PLC + RTX i współczynnika HR dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w zakresie OS.

### Analiza probabilistyczna



Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności leku wynosi **0% dla każdego z porównań i w każdym z wariantów**.

Wszystkie wyniki leżą w I ćwiartce płaszczyzny kosztowej-użyteczności (terapia jest zawsze skuteczniejsza i droższa niż komparator). Przebieg krzywych akceptowalności jest dość ekstremalny i wskazuje, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności IDL + RTX wynosi 0% nawet przy skłonności do płacenia rzędu 500 tys. zł za QALYG.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. 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/?	Większość danych dla subpopulacji dotyczy osób z delecją 17p i uznano je za reprezentatywne dla chorych z mutacją TP53.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	<p>Wydaje się, że schemat FCR oraz CLB +/- RTX niewłaściwie dobrano jako komparatory. Terapia BEND +/- RTX również nie jest zalecana w podgrupie pacjentów z rozpatrywanymi zaburzeniami cytogenetycznymi i mutacjami genowymi, ale wyjątkowo w polskiej praktyce klinicznej jest stosowana ze względu na brak alternatyw.</p> <p>Ponadto, w podstawowej analizie ekonomicznej nie wykonano porównania z wybranymi komparatorami ze względu na brak danych klinicznych. Przyjęto nieintuicyjne założenie, że skuteczność monoterapii RTX (która nie stanowi komparatora w analizie) wykazana w badaniu Furman 2014 jest reprezentatywna dla skuteczności wszystkich dobranych komparatorów, w tym terapii skojarzonych. Przyjęcie założenia, że monoterapia jest równie skuteczna jak leczenie skojarzone jest nieoparte dowodami i podważa racjonalność stosowania droższej terapii skojarzonej, która w przeciwieństwie do monoterapii jest rekomendowana.</p> <p>Na nieinformatywność porównania IDL + RTX z RTX i brak podstaw do przyjęcia, że monoterapia RTX odpowiada skuteczności terapii skojarzonych wskazują również opinie ekspertów. Według stanowiska ekspertów do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, „zastosowanie rytuksymabu w monoterapii nie jest zasadne” ( ).</p> <p>Dodatkowo, w badaniu Furman 2014 część chorych (ok. 30%) w ramieniu komparatora otrzymywało wcześniej rytuksymab i nastąpił u nich szybki nawrót (do 24 miesięcy), więc zgodnie z wytycznymi klinicznymi nie powinni oni otrzymywać ponownie tego samego leczenia (odstępstwo od tej zasady mogło wpłynąć na stwierdzoną skuteczność RTX).</p> <p>W tej sytuacji oparcie analizy ekonomicznej na danych klinicznych dotyczących porównania IDL + RTX z monoterapią RTX, czyli niewłaściwym komparatorem, powoduje, że analiza ekonomiczna jest niedopasowana do problemu decyzyjnego. Nie wiadomo czy i jaki zysk QALY przynosi IDL + RTX w zestawieniu z właściwymi alternatywami. Wnioskodawca nie przedstawił żadnych dowodów naukowych, które uprawdopodobniałyby założenie, że skuteczność terapii skojarzonych odpowiada skuteczności monoterapii RTX.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi 2016, wobec braku odpowiednich danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zasadniejsze byłoby przeprowadzenie tylko analizy konsekwencji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Przegląd systematyczny został przeprowadzony, natomiast wykazał brak badań bezpośrednio porównujących IDL + RTX z którymkolwiek z wybranych komparatorów; nie było też możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Oznacza to, że ilość i jakość dowodów naukowych dostępnych w temacie rozważanego problemu decyzyjnego jest niewystarczająca dla przeprowadzenia wiarygodnej analizy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Przyjęto dożywni horyzont czasowy (w praktyce 29-letni), w którym ujawniają się wszystkie różnice w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami. Jednak znaczna jest niepewność związana z ekstrapolacją krzywych OS i PFS znacznie poza horyzont czasowy badania – krzywe ekstrapolowane przecinają się, ale wnioskodawca przyjął nieuzasadnione założenie, że krzywa dla interwencji nie może wskazywać na efektywność niższą niż komparatora i od momentu przecięcia się krzywych, dla ramienia IDL + RTX przyjęto wartości takie same jak dla ramienia RTX. Początkowo nie zostało to nawet przetestowane w analizie wrażliwości. Model nie uwzględnia też śmiertelności bazowej co jest znacznym ograniczeniem, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że rozpatrywany problem zdrowotny dotyczy osób starszych. Wykazane odsetki przeżyć odległych wydają się być zawyżone względem opinii ekspertów i danych klinicznych. Obecnie, zdaniem ekspertów ( [REDACTED] ) przeżycia 5-letnie osiąga prawdopodobnie mniej niż 10% chorych z CLL i zaburzeniami cytogenetycznymi, natomiast 10 i 15 lat mogą przeżywać pojedynczy chorzy. Na 0% odsetek przeżyć 10- i 15-letnich wskazuje również opinia dr hab n. med. M. Husa.
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 / ?	Wartości użyteczności oszacowano w oparciu o dane z badania zagranicznego, dotyczącego niewielkiej grupy pacjentów (N=89), stosującego metodę <i>standard gamble</i> . Analiza wrażliwości wykazała bardzo znaczny wpływ wartości użyteczności na wyniki.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest **niewiarygodna**. Przede wszystkim:

- ocenę kosztowej-użyteczności stosowania IDL + RTX przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące porównania z **niewłaściwym komparatorem**, ponieważ wykorzystano krzywe OS i PFS z badania Furman 2014, porównującego IDL + RTX z monoterapią RTX. Wnioskodawca twierdzi, że skuteczność monoterapii RTX odpowiada skuteczności właściwych komparatorów, jednak takiego założenia **nie uprawdopodobniano w oparciu o dowody naukowe**.

Przyjęcie założenia, że monoterapia jest równie skuteczna jak leczenie skojarzone jest nieintuicyjne i podważa racjonalność stosowania droższej terapii skojarzonej, która w przeciwieństwie do monoterapii jest rekomendowana.

Opinie ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, również wskazują, że stosowanie RTX w monoterapii w rozważanej populacji pacjentów jest niezasadne ( [REDACTED], dr hab. n. med. M. Hus). Wskazuje to na nieinformatywność porównania IDL + RTX z RTX i brak podstaw do przyjęcia, że monoterapia RTX odpowiada skuteczności terapii skojarzonych.

Również wskazanie rejestracyjnie rytuksymabu wymaga stosowania go w przewlekłej białaczce limfocytowej w skojarzeniu z chemioterapią.

Dodatkowo, na skuteczność RTX stwierdzoną w badaniu Furman 2014 mógł wpłynąć negatywnie fakt, że część chorych (31%) w ramieniu komparatora otrzymywało przed włączeniem do badania rytuksymab w monoterapii i nastąpił u nich szybki nawrót choroby (do 24 miesięcy), więc zgodnie z wytycznymi klinicznymi nie powinni oni otrzymywać ponownie tego samego (jak się okazało nieskutecznego) leczenia.

W tej sytuacji należy uznać, że nie wiadomo czy i jaki zysk QALY przynosi IDL + RTX w zestawieniu z właściwymi alternatywami;

- wiarygodność wyników przedstawionych przez wnioskodawcę podważa ich nielogiczność. W analizie podstawowej wnioskodawca oszacował, że stosowanie komparatorów (których skuteczność wyliczono w oparciu o dane z badania Furman 2014 dla monoterapii RTX) generuje 1,10 QALY na pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Jest to wynik wyższy niż wykazany w wariacie analizie wrażliwości gdy skuteczność BEND + RTX oparto o krzywą dla terapii skojarzonej z badania Waldhalter 2011 (z innych badań dotyczących schematu BEND+/- RTX krzywe były niedostępne, ale akurat w tym badaniu schemat BEND+RTX uzyskał wyjątkowo słabe wyniki, na co wskazuje zestawienie wyników w analizie klinicznej). Gdyby uznać wyniki analizy wrażliwości za wiarygodne, należałoby wywnioskować, że stosowanie terapii skojarzonej zamiast monoterapii jest szkodliwe dla pacjentów.

Ogólnie, wyniki z badań o niskiej jakości dotyczących komparatorów są niespójne między sobą i wskazuje to na niemożliwość wnioskowania o skuteczności komparatorów, a tym samym inkrementalnej skuteczności IDL + RTX;

- dalsze wątpliwości budzi przeprowadzona **ekstrapolacja krzywych**. Dostępne dane dotyczą tylko 24 miesięcy obserwacji, więc konieczna była ekstrapolacja znacznie poza horyzont czasowy badania. Dodatkowo, okazało się, że funkcja przeżycia dopasowana do krzywej OS dla ramienia IDL + RTX przecina się z dopasowaną krzywą PLC + RTX około 36 miesiąca obserwacji (krzywa dla monoterapii RTX wypłaszcza się, podczas gdy dla interwencji nie ma to miejsca). W tej sytuacji wnioskodawca uznał, że jest mało prawdopodobne aby przeżycie pacjentów stosujących IDL + RTX było niższe niż przeżycie pacjentów stosujących RTX. Aby dopasować przebieg krzywej do z góry przyjętego założenia, że skuteczność interwencji nie może być niższa od skuteczności „komparatora”, od momentu przecięcia się krzywych OS dla IDL + RTX i dla RTX, dla ramienia IDL + RTX przyjęto wartości takie same jak dla ramienia RTX. Takie postępowanie jest nieuzasadnione. Oznacza, że wnioskodawca *a priori* przyjął, że interwencja musi być skuteczniejsza, a w najgorszym razie równie skuteczna jak „komparator”, i dostosował wyniki do swojego pierwotnego założenia.

Wymodelowane odsetki przeżyć odległych wydają się być zawyżone względem opinii ekspertów i danych klinicznych. Obecnie, zdaniem ekspertów ( ) przeżycia 5-letnie osiąga prawdopodobnie mniej niż 10% chorych z CLL i zaburzeniami cytogenetycznymi, natomiast 10 i 15 lat mogą przeżywać pojedynczy chorzy. Na 0% odsetek przeżyć 10- i 15-letnich wskazuje również opinia dr hab n. med. M. Husa. Potencjalnie IDL + RTX może wydłużyć odsetki przeżyć odległych, lecz brak na razie danych na ten temat (nieznane jest długoterminowe działanie interwencji, nie wiadomo również czy efekty leczenia utrzymują się w czasie), ale zdaniem ekspertów wzrost odsetka przeżyć nie przekroczy 10% ( );

- model nie uwzględnia śmiertelności bazowej co jest znacznym ograniczeniem, zwłaszcza w sytuacji gdy średni wiek kohorty na początku modelowania wynosi 71 lat, a odsetek mężczyzn 69,1%;

- model nie umożliwia stosowanie kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii IDL + RTX lub komparatorem. W stanie progresji choroby przyjmuje się jedynie leczenie paliatywne;

- w analizie podstawowej pominięto koszty antybiotykoterapii wymaganej zgodnie z ChPL przy podawaniu IDL + RTX („Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.”);

- czas stosowania (a tym samym naliczania kosztów) IDL + RTX jest ograniczony krzywą PFS, dla komparatorów (np. bendamustyny) przyjmowano zaś podawanie leku przez maksymalny czas leczenia wskazany w ChPL.

Dodatkowo, model został wykonany ze znacznym użyciem języka *Visual Basic for Applications*, przez co nie jest przyjazny dla użytkownika.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

**Brak jest danych umożliwiających wykonanie wiarygodnej analizy, ponieważ brak jest badań bezpośrednio porównujących IDL + RTX z którymkolwiek z wybranych komparatorów, nie było też**

**możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.** Oznacza to niestety, że ilość i jakość dowodów naukowych dostępnych w temacie rozważanego problemu decyzyjnego jest **niewystarczająca dla przeprowadzenia analizy o odpowiedniej jakości** (stwierdza to sam wnioskodawca np. na str. 15 analizy klinicznej: „dostępność dowodów naukowych dla komparatorów w  $\geq$ II linii leczenia jest bardzo niska, niewystarczająca do przeprowadzenia wiarygodnej analizy”).

Wobec braku danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zgodnie z Wytycznymi 2016, zasadniejsze wydaje się przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów niż analizy kosztów-użyteczności.

#### **Dodatkowe ograniczenia analizy:**

- nie rozróżniono całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie (dla IDL + RTX wszystkie raportowane odpowiedzi były odpowiedziami częściowymi; dla komparatorów natomiast, według publikacji niższej jakości do których wnioskodawca sięgał tylko w analizie wrażliwości, zdarzały się odpowiedzi całkowite). Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie w analizie podstawowej przyjęto dla interwencji i komparatorów na podstawie badania Furman 2014, a więc dla komparatorów na podstawie danych dla monoterapii RTX. W modelu wartość ORR dla interwencji określono prawidłowo, ale dla komparatorów początkowo błędnie (5,97% zamiast 12,77%). Zostało to poprawione przez wnioskodawcę na skutek uwag analityków Agencji w uzupełnionej wersji analiz;
- dawka bendamustyny podawanej w skojarzeniu z RTX wydaje się być zawyżona (90 mg/m<sup>2</sup> zamiast 70 mg/m<sup>2</sup> jak w większości badań włączonych do analizy klinicznej, w tym w uznanym przez wnioskodawcę za wiodące badaniu Fischer 2011);
- koszt kwalifikacji do programu lekowego leczenia IDL + RTX, poza kosztem badań genetycznych, może być zaniżony. Kwota 68,46 zł ma być wystarczająca dla przeprowadzenia:
  - oceny niewydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina);
  - oceny bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC);
  - oceny sprawności wg skali ECOG/WHO;
  - serologicznych badań wirusologicznych (CMV, WZW B, WZW C).
- podanie bendamustyny i bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem ma odbywać się w ramach dwudniowej hospitalizacji hematologicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że poza pierwszym cyklem, wydaje się, że bendamustyna i rytuksymab są podawane w tym samym dniu, zatem niekonieczna jest hospitalizacja 2-dniowa (koszt poza pierwszym cyklem jest zatem zawyżony o połowę i powinien wynosić 624,00 zł). Tym bardziej odnosi się to do monoterapii bendamustyną. Wydaje się, że należałoby przynajmniej przyjąć, że pewien odsetek chorych może korzystać z hospitalizacji jednodniowej (na taką możliwość wskazują opinie ekspertów, do których zwróciła się Agencja z prośbą o opinię);
- w przypadku podawania wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem przyjęto, iż odbywa się ono w ramach 5-dniowej hospitalizacji hematologicznej (3 016,00 zł). Eksperti do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię wskazali, że możliwy i preferowany jest tryb jednodniowy (dr hab. M. Hus). Hospitalizacja pięciodniowa prawdopodobnie może dotyczyć części chorych, u których dojdzie do podrażnienia błony śluzowej żołądka, na które to ryzyko zwraca uwagę wnioskodawca;
- jak wykazała analiza wrażliwości wartości użyteczności mają bardzo duży wpływ na wyniki. W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji Beusterien 2010 (badanie zagraniczne, o nieznanym przekładalności na warunki polskie, dotyczące niewielkiej grupy pacjentów (N=89), w którym zastosowano metodę *standard gamble*);
- nie uwzględniono naturalnego spadku użyteczności w związku z rosnącym wiekiem kohorty (średni wiek modelowanej grupy pacjentów to 71 lat na wejściu do modelu), ani różnic w użyteczności ze względu na płeć, co dałoby precyzyjniejsze oszacowanie.

### **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.

Zidentyfikowane błędy zostały wskazane w rozdziałach *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy* oraz *Ocena danych wejściowych do modelu*.

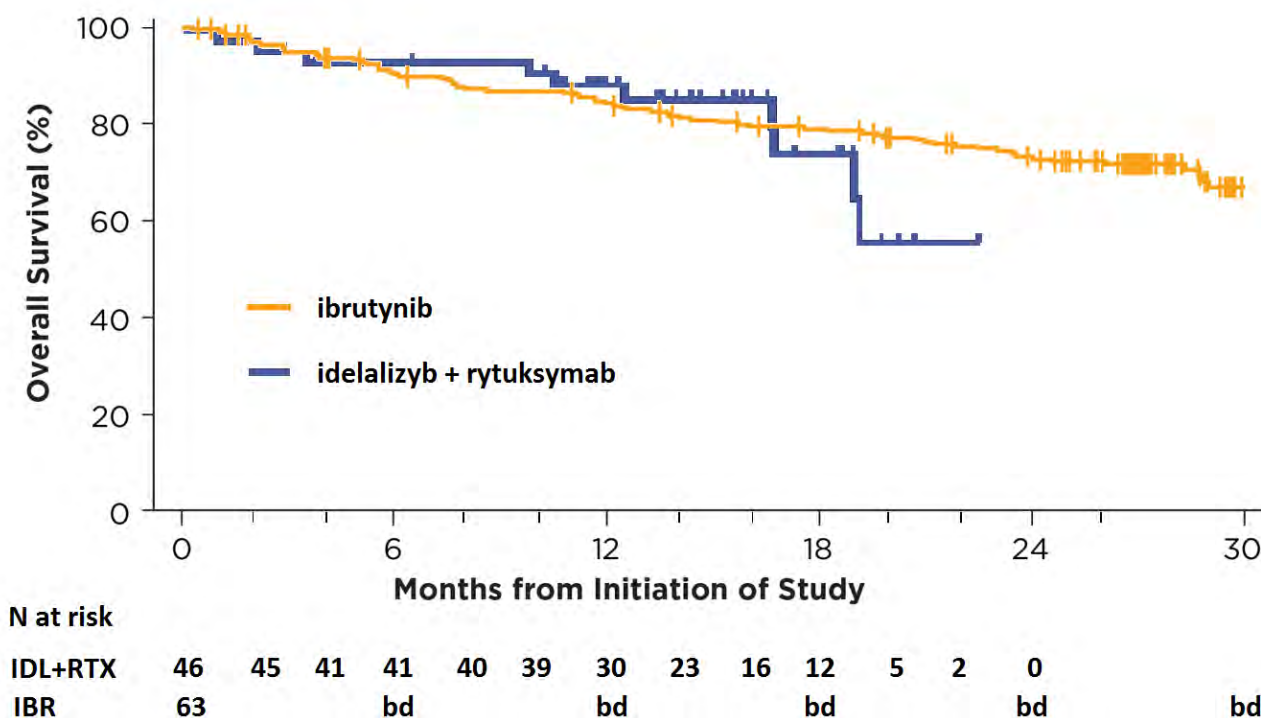
Przeprowadzona walidacja konwergencji jest ograniczona. Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne, w których oceniano stosowanie IDL + RTX w CLL. Każda z nich dała inne wyniki, a różnice w analizowanej populacji oraz założeniach były znaczne. Wskazuje to dodatkowo na niestabilność wyników i brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania dla analizowanego problemu decyzyjnego, ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających oparcie o nie dobrej jakości analizy ekonomicznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza wnioskodawcy nie zawiera dobrej jakości porównania z właściwym komparatorem, a wykorzystanie danych dla porównania IDL + RTX z PLC + RTX jako reprezentatywnych dla porównania ocenianej interwencji z właściwymi komparatorami (przede wszystkim terapią skojarzoną) obciążone jest skrajną niepewnością.

Ze względu na treść rekomendacji klinicznych, mechanizm działania i cel terapeutyczny, za najwłaściwszy komparator dla IDL + RTX można uznać ibrutynib. Lek ten w analogicznej populacji pacjentów był oceniany przez Agencję i uzyskał opinię pozytywną (pismo z dnia 10 lipca 2017 r. nr BP.434.18.2017.KW). W tej sytuacji można uznać, że ibrutynib i idelalizyb + rytuksymab równolegle ubiegają się o refundację u wcześniej leczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z zaburzeniami genetycznymi w postaci delekcji 17p lub mutacji TP53.

Brak jest badań klinicznych porównujących idelalizyb + rytuksymab z ibrutynibem. **Nie ma więc danych pozwalających na ocenę ich relatywnej skuteczności.** W analizie klinicznej dokonano **jedynie nałożenia względem siebie krzywych OS dla tych leków z dwóch odrębnych badań (Furman 2014 oraz RESONATE, krzywe pochodzą z 2 prezentacji konferencyjnych:** jednej dotyczącej badania RESONATE [Jones 2016] oraz drugiej dotyczącej badania Furman 2014 [Sharman 2014d]). Charakterystyka populacji pacjentów uczestniczących w badaniach Furman 2014 oraz RESONATE jest względnie zbieżna. Wynik nałożenia na siebie krzywych przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 7. Zestawienie własne krzywych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z CLL i del17p i/lub mutacją TP53 leczonych schematem IDL + RTX [źródło: Sharman 2014d] oraz pacjentów z del17p leczonym IBR [źródło: Jones 2016].

Jeżeli chodzi o koszty ibrutynibu oraz idelalizybu:

- proponowana cena hurtowa opakowania ibrutynibu (90 tabl. – dawka dzienna to 3 tabl.) wynosi [redacted] za opakowanie ([redacted] za tabletkę). Przy uwzględnieniu wszystkich elementów RSS [redacted] cena efektywna opakowania wynosi [redacted].

Zaproponowany RSS zakłada:



## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena kosztowej użyteczności stosowania idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu wcześniej leczonych dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 (del17p/mTP53) w porównaniu z wybranymi alternatywnymi sposobami terapii.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta, techniką kosztów użyteczności. Jednak wobec braku odpowiednich danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zgodnie z Wytocznymi 2016, zasadniejsze wydaje się przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem (IDL + RTX) porównywano z:

- bendamustyną +/- rytuksymab (BEND +/- RTX);
- metyloprednizolonem +/- rytuksymab (HDMP +/- RTX);
- chlorambucylem +/- rytuksymab (CLB +/- RTX);
- schematem FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab).

W analizie weryfikacyjnej zrezygnowano z przedstawiania wyników dotyczących porównania IDL + RTX z CLB +/- RTX oraz schematem FCR, skupiając się na wynikach dotyczących porównania z HDMP +/- RTX oraz BEND +/- RTX.

### Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że IDL + RTX przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,59 QALYG dla wszystkich porównań, ponieważ w zasadzie wynik zdrowotny dotyczy porównania IDL + RTX z monoterapią RTX, gdyż skuteczność rytuksymabu w badaniu Furman 2014 uznano za reprezentatywną dla wszystkich komparatorów, w tym terapii skojarzonej.

Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 373 tys. zł vs HDMP + RTX oraz vs BEND + RTX, a 420 tys. zł vs BEND. W wariancie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] i [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie IDL + RTX **nie jest opcją kosztowo-użyteczną dla każdego z porównań i w każdym wariancie**. Wartość współczynnika ICUR wynosi:

- 636 919 zł za QALYG vs HDMP + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 634 119 zł za QALYG vs BEND + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 715 024 zł za QALYG vs BEND w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS.

Dodatkowo, w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy nie uwzględniono zalecenia profilaktycznego wynikającego z ChPL oraz komunikatów bezpieczeństwa podawania antybiotykoterapii w trakcie i po stosowaniu produktu leczniczego Zydelig. Zgodnie z ChPL „Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.” Wnioskodawca w ogóle pominął ten zapis i dopiero po dyskusji na spotkaniu w siedzibie Agencji uwzględnił koszty antybiotykoterapii w jednym z wariantów analizy wrażliwości. Ten wariant w zasadzie powinien stanowić **analizę podstawową**.

Przy uwzględnieniu kosztów profilaktyki antybiotykami, koszty stosowania idelalizybu rosną w dożywotnim horyzoncie czasowym o ok. 1 285 zł z perspektywy NFZ i ok. 2 947 zł z perspektywy NFZ i pacjenta.

Wartość współczynnika ICUR rośnie odpowiednio z perspektywy NFZ do kwot:

- 639 109 zł za QALYG vs HDMP + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 636 304 zł za QALYG vs BEND + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 717 209 zł za QALYG vs BEND w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS.

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 (130 002 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- w wariancie bez RSS:
  - 2 788,14 zł dla porównania z HDMP + RTX,
  - 2 827,27 zł dla porównania z BEND + RTX,
  - 779,72 zł dla porównania z BEND
- w wariancie z RSS:
  - [REDACTED] dla porównania z HDMP + RTX,
  - [REDACTED] dla porównania z BEND + RTX,
  - [REDACTED] dla porównania z BEND.

Oszacowana wartość progowa jest zdecydowanie niższa, a właściwie nieporównywalna z wnioskowaną ceną zbytu netto ([REDACTED] bez RSS/[REDACTED] z RSS).

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której CUR leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż CUR technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (choć właściwie powinno się przeprowadzić zrównanie kosztów a nie CURów), o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (BEND w monoterapii spośród uwzględnionych w AWA komparatorów), wynosi **0 zł** zarówno w wariancie bez jak i z uwzględnieniem RSS (dla zrównania kosztów cena maksymalna byłaby taka sama).

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR nie spada poniżej progu opłacalności.

Największy wzrost wartości ICUR następuje przy przyjęciu wartości użyteczności z publikacji Herring 2016. Największy spadek następuje przy przyjęciu krzywej OS dla IDL + RTX na podstawie efektywności dla PLC + RTX i współczynnika HR dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w zakresie OS.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności leku wynosi **0% dla każdego z porównań i w każdym z wariantów**.

Wszystkie wyniki leżą w I ćwiartce płaszczyzny kosztowej-użyteczności (terapia jest zawsze skuteczniejsza i droższa niż komparator). Przebieg krzywych akceptowalności jest dość ekstremalny i wskazuje, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności IDL + RTX wynosi 0% nawet przy skłonności do płacenia rzędu 500 tys. zł za QALYG.

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest **niewiarygodna**. Przede wszystkim:

- ocenę kosztowej-użyteczności stosowania IDL + RTX przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące porównania z **niewłaściwym komparatorem**, ponieważ wykorzystano krzywe OS i PFS z badania Furman 2014, porównującego IDL + RTX z monoterapią RTX. Wnioskodawca twierdzi, że skuteczność monoterapii RTX odpowiada skuteczności właściwych komparatorów, jednak takiego założenia **nie uprawdopodobniano w oparciu o dowody naukowe**.

Przyjęcie założenia, że monoterapia jest równie skuteczna jak leczenie skojarzone jest nieintuicyjne i podważa racjonalność stosowania droższej terapii skojarzonej, która w przeciwieństwie do monoterapii jest rekomendowana.

Opinie ekspertów do, których Agencja zwróciła się z prośbą o opinie, również wskazują, że stosowanie RTX w monoterapii w rozważanej populacji pacjentów jest niezasadne.

- wiarygodność wyników przedstawionych przez wnioskodawcę podważa ich nielogiczność. W analizie podstawowej wnioskodawca oszacował, że stosowanie komparatorów (których skuteczność wyliczono w oparciu o dane z badania Furman 2014 dla monoterapii RTX) generuje 1,10 QALY na pacjenta w horyzoncie dożywoć. Jest to wynik wyższy niż wykazany w wariancie analizy wrażliwości gdy skuteczność BEND + RTX oparto o krzywą dla terapii skojarzonej z badania Waldhalter 2011 (z innych badań dotyczących schematu BEND+/- RTX krzywe były niedostępne, ale akurat w tym badaniu schemat BEND+RTX uzyskał wyjątkowo słabe wyniki, na co wskazuje zestawienie wyników w analizie klinicznej). Gdyby uznać wyniki analizy wrażliwości za wiarygodne, należałoby wywnioskować, że stosowanie terapii skojarzonej zamiast monoterapii jest szkodliwe dla pacjentów.

Ogólnie, wyniki z badań o niskiej jakości dotyczących komparatorów są niespójne między sobą i wskazuje to na niemożliwość wnioskowania o skuteczności komparatorów, a tym samym inkrementalnej skuteczności IDL + RTX;



- dalsze wątpliwości budzi przeprowadzona **ekstrapolacja krzywych**. Dostępne dane dotyczą tylko 24 miesięcy obserwacji, więc konieczna była ekstrapolacja znacznie poza horyzont czasowy badania. Dodatkowo, okazało się, że funkcja przeżycia dopasowana do krzywej OS dla ramienia IDL + RTX przecina się z dopasowaną krzywą PLC + RTX około 36 miesiąca obserwacji (krzywa dla monoterapii RTX wypłaszcza się, podczas gdy dla interwencji nie ma to miejsca). W tej sytuacji wnioskodawca uznał, że jest mało prawdopodobne aby przeżycie pacjentów stosujących IDL + RTX było niższe niż przeżycie pacjentów stosujących RTX. Aby dopasować przebieg krzywej do z góry przyjętego założenia, że skuteczność interwencji nie może być niższa od skuteczności „komparatora”, od momentu przecięcia się krzywych OS dla IDL + RTX i dla RTX, dla ramienia IDL + RTX przyjęto wartości takie same jak dla ramienia RTX. Takie postępowanie jest nieuzasadnione. Oznacza, że wnioskodawca *a priori* przyjął, że interwencja musi być skuteczniejsza, a w najgorszym razie równie skuteczna jak „komparator”, i dostosował wyniki do swojego pierwotnego założenia.

Wymodelowane odsetki przeżyć odległych wydają się być zawyżone względem opinii ekspertów i danych klinicznych;

- model nie uwzględnia śmiertelności bazowej co jest znacznym ograniczeniem, zwłaszcza w sytuacji gdy średni wiek kohorty na początku modelowania wynosi 71 lat, a odsetek mężczyzn 69,1%;
- w analizie podstawowej pominięto koszty antybiotykoterapii wymaganej zgodnie z ChPL przy podawaniu IDL + RTX;
- koszty przyjęte dla komparatorów mogą być zawyżone (ze względu na przyjętą dawkę bendamustyny czy tryb podania).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, 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

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych idelalizybu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)**”.

#### Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL):

- uprzednio leczeni
- z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53
- ze stanem sprawności wg WHO 0-2.

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) zbliżona z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).

#### Horyzont czasowy

Dwu i pół letni – począwszy od 1 lipca 2017 r.

#### Komentarz analityka AOTMiT:

W analizie wnioskodawcy horyzont został określony jako „3-letni” jednak z zaznaczeniem, że refundacja wnioskowanej technologii rozpocznie się od drugiej połowy 2017 r. (pierwszy rok refundacji), w związku z czym długość horyzontu będzie określana w AWA jako 2,5-letnia.

#### Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, zakładający brak finansowania idelalizybu w docelowej populacji chorych – leczenie pozostanie na obecnych zasadach;
- **nowy**, zakładający finansowanie idelalizybu (w skojarzeniu z rytuksymabem) we wnioskowanej populacji chorych – przyjęto, że wszystkie osoby spełniające kryteria kwalifikacji do programu w danym okresie uwzględnionego horyzontu czasowego zostaną do niego włączone. W przypadku progresji choroby, pacjenci ci wrócą na terapie stosowane przed włączeniem do programu (BEND +/- R, CLB +/- R, FCR, HDMP+R).

Przyjęto założenie, że leczenie terapią standardową trwa 6 cykli (po 28 dni każdy).

Wyniki kalkulacji przedstawiono rozłącznie dla rozpatrywanych scenariuszy, a także w postaci wyników inkrementalnych. Testowano scenariusz minimalny i maksymalny odnośnie liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego (wariant A analizy wrażliwości), a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładając zmienność następujących parametrów:

- odsetek pacjentów w II linii leczenia (wariant B),
- rozkład terapii stosowanych wśród populacji docelowej (wariant C),
- odsetek pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, którym naliczono koszt badania genetycznego (wariant D),
- wskaźniki względnej intensywności dawki (RDI) (wariant E),
- krzywe PFS i OS dla IDL+RTX (wariant F),
- koszt antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX (wariant G).

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariancie bez i z RSS. Obliczenia w wariancie z RSS uwzględniają proponowany RSS dla idelalizybu oraz dla komparatorów (ceny komparatorów na podstawie danych DGL).

## Koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leków,
- podania leków,
- monitorowanie terapii w programie lekowym,
- kwalifikację do programu lekowego,
- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- ocenę skuteczności chemioterapii,
- badania genetyczne,
- antybiotykoterapii w trakcie leczenia IDL+RTX (w ramach analizy wrażliwości).

Szczegółowe dane na temat kosztów przedstawiono w rozdziale 5 *Ocena analizy ekonomicznej*.

## Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Idelalizyb ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja docelowa

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia oraz dostępnych danych literaturowych na temat odsetka pacjentów w co najmniej II linii leczenia, odsetka pacjentów dorosłych, odsetka pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53. Uwzględniono fakt, iż nie u wszystkich pacjentów z populacji docelowej wykonywane jest badanie genetyczne potwierdzające delecję 17p i/lub mutację TP53. Ze względu na raportowaną przez NFZ stabilną liczbę pacjentów leczonych z CLL w latach 2012–2015 przyjęto, że liczba pacjentów spełniających kryteria populacji docelowej będzie stała w każdym roku horyzontu czasowego analizy. Poszczególne parametry wykorzystane do szacowania wielkości populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

W celu weryfikacji wiarygodności wyników oszacowano także populację wykorzystując odsetki z opracowania dotyczącego ibrutynibu u chorych z CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia [źródło: opracowanie AOTMiT OT.434.8.2017]. Wyliczenia wykorzystujące dane z opracowania dla ibrutynibu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Parametr	Odsetek / Liczba pacjentów		Źródło
	IDL+R	IBR	
Źródło liczebności populacji bazowej	IDL+R	IBR	Średnia danych NFZ z lat 2012-2015 (pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego) – analiza weryfikacyjna AOTMiT dot. brutybu [źródło: AWA OT.4351.2.2016]
Liczba pacjentów leczonych w I linii	3 308		
Odsetek dorosłych pacjentów z CLL	90,7%	■	Prognoza odsetka dorosłych pacjentów wśród nowych zachorowań na białaczkę limfocytową na lata 2014-2019 na podstawie danych z KRN (1999-2013) [źródło: KRN]
Liczba dorosłych pacjentów z uprzednio leczoną CLL	3 001	■	
Odsetek pacjentów leczonych w ≥II linii	63,12%	■	Rozkład pacjentów według stosowanej linii leczenia z badania Rossi 2009 (obejmującego 308 pacjentów z 2 ośrodków we Włoszech)
Liczba pacjentów leczonych w ≥II linii (pacjenci z uprzednio leczoną CLL)	1 894	■	
Odsetek pacjentów z CLL, u których wykonuje się badanie na obecność del17p i/lub mTP53	78%	■	Dane z 2015 r. raportowane w publikacji Canta 2016. Dane te pochodzą z bazy IMS Oncology Advantage CLL obejmującej 5 państw europejskich.
Liczba zdiagnozowanych dorosłych pacjentów z uprzednio leczoną CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53	1 477	■	
Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	39,8%	■	Odsetek pacjentów z delecją 17p - z badania Hus 2014 (10 ośrodków w Polsce)

Liczba dorosłych pacjentów z uprzednio leczoną CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53 [liczebność populacji docelowej]		588	■	iloraz liczby pacjentów z mutacją TP53 i/lub delecją 17p do liczby pacjentów z delecją 17p - z badania Gonzales 2011	
		Wariant podstawowy	Wariant maksymalny	Wariant minimalny	
Liczebność populacji docelowej w scenariuszu istniejącym - przyjęto, że 100% pacjentów będzie stosować leczenie standardowe oparte na chemioterapii		588	765	412	Warianty skrajne – wartość podstawowa powiększona / pomniejszona o 30%
Liczba osób rozpoczynających leczenie idelalazybem w scenariuszu nowym	2017 rok *	294	382	206	- 100% pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL rozpocznie leczenie IDL - w 2017 r. połowa pacjentów rozpocznie leczenie IDL; pozostała część będzie leczona terapią standardową (rozpoczętą w I półroczu 2017 r.) - po upływie roku od rozpoczęcia refundacji IDL, w populacji pacjentów kwalifikujących się do PL nie będzie już chorych po niepowodzeniu II lub wyższej linii leczenia - 42% populacji docelowej stanowią pacjenci nowi, tj. po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego [Rossi 2009]
	2018 rok **	416	541	292	
	2019 rok **	245	318	171	

PL – program lekowy, IDL – idelalazyb

\* połowa liczebność populacji docelowej (proporcjonalnie do liczby miesięcy refundacji idelalazybu w I roku refundacji [2017 roku])

\*\* przy założeniu wnioskodawcy, że po roku od rozpoczęcia refundacji IDL nie będzie już pacjentów w wyższych liniach niż II, kwalifikujących się do idelalazybu. Od połowy roku 2018 kryteria kwalifikacji będą spełniać jedynie pacjenci nowi w populacji docelowej, tj. pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego (jest to 42% uprzednio leczonych pacjentów). W okresie lipiec 2017-czerwiec 2018 wszyscy pacjenci z populacji docelowej rozpoczną leczenie idelalazybem

Ostatecznie roczna liczebność populacji docelowej (liczba pacjentów spełniających kryteria do programu lekowego dla idelalazybu) została wyznaczona na **588** osób. Liczbę osób **rozpoczynających leczenie idelalazybem** w scenariuszu nowym wyliczono na: 294 w II połowie 2017 r., 416 w roku 2018 oraz 245 w roku 2019. Warianty skrajne oszacowano przez powiększenie lub pomniejszenie wariantu podstawowego o 30%.

#### **Komentarz analityka AOTMiT:**

W celu weryfikacji wiarygodności wyników oszacowano także populację wykorzystując odsetki z opracowania dotyczącego ibrutynibu u chorych z CLL z delecją 17p i/lub mutacją TP53, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia [źródło: opracowanie AOTMiT OT.434.8.2017]. Wykorzystując dane z opracowania dla ibrutynibu liczebność populacji docelowej wynosić będzie ■ pacjentów w wariantie podstawowym.

#### **Udziały w rynku**

Z uwagi na brak informacji pozwalających oszacować udziały terapii stosowanych wśród populacji docelowej na podstawie danych sprzedażowych NFZ, rozkład ten zaczerpnięto w analizie wnioskodawcy do scenariusza istniejącego z publikacji Robak 2014: BEND + RTX – 53%, FCR i CLB po 16%, CLB + RTX – 6%, HDMP + RTX – 5% oraz BEND – 4%.

Ze względu na brak danych pozwalających precyzyjnie oszacować rozpowszechnienie terapii wśród populacji docelowej, w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru przyjmując w kolejnych wariantach udziały: 100% danej terapii: 0% pozostałe schematy.

#### **Komentarz AOTMiT:**

Analitycy Agencji nie akceptują schematu FCR oraz CLB +/- RTX jako poprawnych komparatorów w rozważanej populacji chorych z zaburzeniami genetycznymi, chociaż ich stosowanie u niewielkiej grupy pacjentów w polskiej praktyce klinicznej nie jest wykluczone.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę wpływu na wyniki BIA ograniczenia komparatorów do BEND + RTX oraz HDMP + RTX. Udziały w rynku tych schematów przyjęto na podstawie opracowania dla ibrutynibu (OT.434.8.2017): ■ Przeprowadzona analiza nie wskazywała na dodatkowy wzrost wydatków.

W scenariuszu nowym analizy założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia idelalizybem w danym roku horyzontu czasowego od 1 lipca 2017 zostaną włączeni do programu lekowego. Założono, że połowa pacjentów z wyznaczonej populacji docelowej rozpocznie terapię w pierwszym półroczu roku 2017 i będzie stosować terapię standardową zgodnie z rozkładem przyjętym w scenariuszu istniejącym. Pozostała połowa pacjentów w drugim półroczu 2017 roku rozpocznie leczenie idelalizybem. W związku z założeniem wnioskodawcy, iż po roku od rozpoczęcia refundacji IDL nie będzie już pacjentów w wyższych liniach niż II, kwalifikujących się do idelalizybu od połowy roku 2018 kryteria kwalifikacji będą spełniać jedynie pacjenci nowi w populacji docelowej, tj. pacjenci po niepowodzeniu I linii leczenia standardowego.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Liczebność populacji: oszacowania wnioskodawcy

Scenariusz	Liczba pacjentów *	2017 rok	2018 rok	2019 rok
Scenariusz istniejący	IDL + RTX	0	0	0
	FCR	94	94	94
	BEND	25	25	25
	BEND + RTX	311	311	311
	CLB	92	92	92
	CLB + RTX	35	35	35
	HDMP + RTX	30	30	30
	<b>Razem</b>	<b>588</b>	<b>588</b>	<b>588</b>
Scenariusz nowy	IDL + RTX	294	683	716
	FCR	47	3	13**
	BEND	13	0	0**
	BEND + RTX	156	14	63**
	CLB	46	5	25**
	CLB + RTX	18	1	6**
	HDMP + RTX	15	2	8**
	<b>Razem</b>	<b>588</b>	<b>708</b>	<b>831</b>

\* „z uwagi na brak faktycznych danych o tym z jakiej terapii przechodzi dany pacjent po nawrocie i jaką rozpoczyna w kolejnej linii przyjęto, że rozpowszechnienie to będzie stałe przez cały horyzont czasowy analizy”

\*\* w analizie wnioskodawcy założono, że „w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych idelalizybem, chorzy którzy przeżyją, przejdą na leczenie komparatorami zgodnie z rozpowszechnieniem przedstawionym w publikacji Robak 2014”

Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu istniejącym jest stała i wynosi 588 osób w każdym roku horyzontu czasowego tj. w latach 2017–2019.

Liczebność populacji docelowej, która rozpocznie leczenie idelalizybem w przypadku jego refundacji jest równa: 294, 416, 245 odpowiednio w kolejnych latach okresu 2017–2019. Szacowana liczebność populacji docelowej leczonej w scenariuszu nowym wynosi 588 osób w 2017 roku (I rok refundacji), 708 osób w 2018 roku (II rok refundacji) oraz 831 osób w 2019 roku (III rok refundacji), w tym liczebność pacjentów leczonych idelalizybem wynosi 294 w I roku, 683 w II oraz 716 osób w III roku.

### **Komentarz AOTMiT:**

Analiza wnioskodawcy zakłada horyzont 3-letni (2017-2019 r.) z zaznaczeniem, iż refundacja miałaby mieć miejsce od 1 lipca 2017 r. w związku z czym długość horyzontu została przyjęta na 2,5 roku.

Poniżej przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy. Obliczenia w wariancie z RSS uwzględniają proponowany RSS dla idelalizybu oraz RSS dla komparatorów (ceny komparatorów na podstawie danych DGL). Ceny komparatorów w wariancie bez RSS pochodzą z Obwieszczenia MZ.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)		
		2017 r. (refundacja IDL od II połowy roku)	2018 rok	2019 rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Wnioskowany Program Lekowy	Koszt idelalazybu	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Koszty rytuksymabu	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Podanie leków	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Monitorowanie leczenia w programie	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
	Leczenie AEs	0,00 mln zł	0,00 mln zł	0,00 mln zł
Terapia standardowa	Koszt leków (BEND +/- RTX, HDMP+RTX, CLB +/- RTX, FCR)	35,78 mln zł / 28,22 mln zł	35,78 mln zł / 28,22 mln zł	35,78 mln zł / 28,22 mln zł
	Podanie leków	4,34 mln zł	4,34 mln zł	4,34 mln zł
	Koszty badań genetycznych - komparatory	0,31 mln zł	0,31 mln zł	0,31 mln zł
	Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów	0,84 mln zł	0,84 mln zł	0,84 mln zł
	Leczenie AEs	1,47 mln zł	1,47 mln zł	1,47 mln zł
<b>SUMA*</b>		42,74 mln zł / 35,17 mln zł	42,74 mln zł / 35,17 mln zł	42,74 mln zł / 35,17 mln zł
<b>Scenariusz nowy</b>				
Wnioskowany Program Lekowy	Koszt idelalazybu			
	Koszty rytuksymabu			
	Podanie leków			
	Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)			
	Monitorowanie leczenia w programie			
	Leczenie działań niepożądanych			
Terapia standardowa	Koszt leków (BEND +/- RTX, HDMP+RTX, CLB +/- RTX, FCR)			
	Podanie leków			
	Koszty badań genetycznych - komparatory			
	Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów			
	Leczenie AEs			
<b>SUMA*</b>		80,53 mln zł	185,40 mln zł	183,26 mln zł
<b>Całkowite wydatki inkrementalne</b>				
Wnioskowany Program Lekowy	Koszt idelalazybu			
	Koszty rytuksymabu			
	Podanie leków			
	Kwalifikacja do programu (w tym badanie genetyczne)			

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)		
		2017 r. (refundacja IDL od II połowy roku)	2018 rok	2019 rok
	Monitorowanie leczenia w programie			
	Leczenie działań niepożądanych			
Terapia standardowa	Koszt leków (BEND +/- RTX, HDMP+RTX, CLB +/- RTX, FCR)			
	Podanie leków			
	Koszty badań genetycznych - komparatory			
	Koszty oceny skuteczności terapii komparatorów			
	Leczenie AEs			
<b>SUMA*</b>		37,79 mln zł	142,66 mln zł	140,53 mln zł

\* sumowanie się poszczególnych wierszy tabeleki do innej wartości sumarycznej niż tej przedstawionej w tabeli powyżej wynika z zaokrągleń.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktów leczniczych Zydelig dla analizowanej populacji docelowej (obejmujące koszty leków i ich podania, monitorowania terapii i kwalifikacji do programu lekowego, leczenia działań niepożądanych, ocenę skuteczności chemioterapii oraz badań genetycznych) wyniosą w wariantcie bez RSS: 37,79 mln zł w roku 2017 (refundacja IDL jedynie w II połowie roku) oraz około 142,66 mln zł w roku 2018 i 140,53 mln zł w roku 2019 oraz analogicznie w wariantcie z RSS: , i .

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.

Koszty refundacji samego idelalizybu wyniosą w wariantcie bez uwzględnienia RSS: około w II połowie 2017 roku oraz około w roku 2018 i w roku 2019 oraz analogicznie w wariantcie z RSS: , i . Natomiast koszt całego wnioskowanego programu lekowego (uwzględniono w tym koszty: idelalizybu, rytuksymabu, podania leków, kwalifikacji do programu, monitorowania w programie oraz leczenia działań niepożądanych) wyniesie około: w roku 2017 (refundacja IDL od II połowy roku), w roku 2018 i w roku 2019 oraz analogicznie w wariantcie z RSS: , i .

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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	Wnioskodawca wykorzystał dane NFZ z analizy weryfikacyjnej dot. bruty bu w CLL z 2016 r. Odsetki do szacowania populacji docelowej pochodzą z danych literaturowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy, jednak z zaznaczeniem, że refundacja wnioskowanej technologii nastąpi dopiero w II połowie pierwszego roku horyzontu czasowego. Taki sposób przedstawiania wyników wydaje się wprowadzać w błąd. W niniejszej AWA długość horyzontu analizy określano jako 2,5-letni.
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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Założono przejęcie 100% rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Udziały terapii stosowanych wśród populacji docelowej zaczerpnięto z publikacji Robak 2014 i z zestawionych w niej danych IMS (Oncology Analyzer MAT December 2012) pochodzących z 5 państw europejskich (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia autorów BIA wnioskodawcy są zgodne z danymi NFZ analizowanymi na potrzeby przygotowania AWA nr OT.4351.2.2016.
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?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały opisane w rozdziale 6.3.2.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

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

Model działa prawidłowo. Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku.

#### Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Ze względu na brak polskich danych dotyczących rozkładu pacjentów z CLL ze względu na stosowaną linię leczenia standardowego, odsetek pacjentów w co najmniej II linii terapii wśród pacjentów leczonych z CLL zaczerpnięto z badania zagranicznego Rossi 2009.”
- „W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego odnaleziono jedynie publikacje określające częstości występowania delecji 17p w populacji polskich pacjentów, nie odnaleziono natomiast żadnych polskich danych dotyczących odsetka pacjentów z obecnością mutacji TP53. Dlatego na podstawie zagranicznych danych z badania Gonzalez 2011 wyznaczono mnożnik pozwalający przeskalować polskie dane na temat częstości delecji 17p wśród pacjentów leczonych z CLL do odsetka pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53.”
- „Ze względu na sposób raportowania danych przez NFZ, nie jest możliwe określenie jaka część pacjentów rozpoczyna leczenie w danym roku, a jaka kontynuuje terapię rozpoczętą w roku poprzednim. W analizie przyjęto założenie, że wyznaczona liczba pacjentów populacji docelowej określa liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie standardowe w danym roku kalendarzowym w co najmniej II linii. Brak jest danych pozwalających na określenie w którym momencie pacjenci z CLL stosujący terapię standardową mają wykonywane badanie genetyczne. W analizie przyjęto założenie, iż następuje to po niepowodzeniu I linii leczenia, tj. pacjentom z populacji docelowej kwalifikującym się do II linii leczenia został naliczony koszt wykonania badań genetycznych zgodnie z odsetkiem z badania Rossi 2009. Ze względu na niepewność tego parametru, wpływ jego wartości na wyniki analizy został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.”
- „Wybór optymalnego schematu leczenia CLL jest utrudniony ze względu na dużą różnorodność cech pacjentów — dobiera się go w zależności od ich wieku, chorób współistniejących, obecności zaburzeń cytogenetycznych i przeciwwskazań do terapii, uwzględniając skuteczność i toksyczność dostępnych opcji



terapeutycznych i w sposób precyzyjny nie można oszacować rozpowszechnienia terapii wśród populacji docelowej. W związku z tym w wariantcie podstawowym przyjęto rozkład na podstawie danych IMS, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wartość tego parametru przyjmując w kolejnych wariantach udział 100% danej terapii i 0% pozostałe schematy.”

- „Ograniczenia, które pojawiły się w analizie ekonomicznej w związku z szacowaniem średniej masy i powierzchni ciała pacjenta z populacji docelowej oraz kosztów leczenia działań niepożądanych są również ograniczeniami tej analizy.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wątpliwości budzi fakt, iż wnioskodawca wskazuje, że analizę wpływu na budżet przeprowadza w **3-letnim horyzoncie czasowym** (2017-2019 r.), ale analiza (i ustalone koszty) odnoszą się w rzeczywistości do **2,5-letniego horyzontu czasowego**. Taka nieścisłość jest myląca, zwłaszcza gdy mowa o wydatkach w poszczególnych **latach** wnioskowanej refundacji. Analiza racjonalizacyjna zakłada 2,5-letni horyzont czasowy (licząc od 1 lipca 2017 r.)
- Koszt antybiotykoterapii (która jest wymagana, zgodnie z zapisami ChPL Zydelig) nie został uwzględniony w wariantcie podstawowym analizy. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy wyliczony koszt antybiotykoterapii wynosi 1,12 mln zł w 2,5-letnim horyzoncie czasowym refundacji idelalazybu.
- Koszt „Pozostałych badań diagnostycznych” (które obok „Badań genetycznych” wchodzi w skład badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do programu) jest za niski. Koszt ten został oszacowany przez wnioskodawcę na 68,46 zł, w którym to koszcie ma być uwzględniona: ocena niewydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina), ocena bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC) oraz serologiczne badania wirusologiczne (CMV, WZW B, WZW C).
- Dane NFZ, na podstawie których autorzy BIA wnioskodawcy szacują wielkość populacji docelowej (pochodzące z AWA nr OT.4351.2.2016) mogą być przeszacowane, z powodu uwzględniania pacjentów z CLL jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym. W przywołanej AWA oszacowania oparte o dane NFZ przedstawiano jako maksymalne.
- W analizie wnioskodawcy założono, że „w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych idelalazybem wszyscy chorzy którzy przeżyją, przejdą na leczenie komparatorami zgodnie z rozpowszechnieniem przedstawionym w publikacji Robak 2014” – takie założenie może wpływać na zawyżenie kosztów terapii standardowej (komparatorów).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmian.

Tabela 37. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość	Uzasadnienie / źródło
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	588	–
	Wariant A1	412	Wariant minimalny
	Wariant A2	765	Wariant maksymalny
Odsetek pacjentów w II linii leczenia	Wariant B0	42%	Rossi 2009
	Wariant B1	33%	Wartość pomniejszona o 20%
	Wariant B2	50%	Wartość powiększona o 20%
Rozkład terapii stosowanych wśród populacji docelowej (w ≥II linii oraz ≥III linii)*	Wariant C0	Rozkład przyjęto zgodnie z założeniem w analizie	Robak 2014
	Wariant C2	BEND: 100%, pozostałe terapie: 0%	Skrajne warianty założone przez wnioskodawcę
	Wariant C3	BEND + RTX: 100%, pozostałe terapie: 0%	
	Wariant C6	HDMP + RTX: 100%, pozostałe terapie: 0%	
Odsetek pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu istniejącym, którym naliczono koszt badania genetycznego	Wariant D0	42%	–
	Wariant D1	33%	Wartość pomniejszona o 20%
	Wariant D2	50%	Wartość powiększona o 20%
	Wariant E0	Zgodnie z założeniem w analizie	Szczegółowy opis w Tabeli 31 w BIA Wnioskodawcy.

Wartości wskaźników względnej intensywności dawki	Wariant E1	Wartość wszystkich wskaźników RDI równa 100%	Brak uwzględnienia możliwości zmniejszenia dawki
Krzywe PFS i OS dla IDL+RTX	Wariant F0	PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład log-logistyczny	–
	Wariant F1	PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład Weibulla	Alternatywny rozkład dla OS Szczegółowy opis w Tabeli 25 w BIA Wnioskodawcy.
	Wariant F2	PFS – rozkład Weibulla, OS – rozkład wyznaczony na bazie OS dla RTX i współczynnika HR	
Koszt antybiotykoterapii w trakcie terapii IDL+RTX	Wariant G0	Nieuwzględniony	–
	Wariant G1	Uwzględniony	Szczegółowy opis w Rozdz. 2.10.6. BIA Wnioskodawcy

\* nie przedstawiono wariantów dotyczących CLB +/- RTX oraz FCR

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ) – całkowite wydatki inkrementalne

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne [mln zł]					
	2017 r. (refundacja IDL od II połowy roku)		2018 r.		2019 r.	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
<b>Analiza podstawowa</b>	37,79 mln zł	██████████	142,66 mln zł	██████████	140,53 mln zł	██████████
<b>A1</b>	26,45 mln zł	██████████	99,86 mln zł	██████████	98,37 mln zł	██████████
<b>A2</b>	<b>49,13 mln zł</b>	██████████	<b>185,46 mln zł</b>	██████████	<b>182,68 mln zł</b>	██████████
<b>B1</b>	37,79 mln zł	██████████	135,22 mln zł	██████████	121,49 mln zł	██████████
<b>B2</b>	37,79 mln zł	██████████	150,10 mln zł	██████████	159,56 mln zł	██████████
<b>C2</b>	<b>52,14 mln zł</b>	██████████	<b>170,21 mln zł</b>	██████████	<b>163,81 mln zł</b>	██████████
<b>C3</b>	32,97 mln zł	██████████	133,47 mln zł	██████████	132,97 mln zł	██████████
<b>C6</b>	33,01 mln zł	██████████	133,53 mln zł	██████████	133,03 mln zł	██████████
<b>D1</b>	37,82 mln zł	██████████	142,72 mln zł	██████████	140,59 mln zł	██████████
<b>D2</b>	37,76 mln zł	██████████	142,60 mln zł	██████████	140,46 mln zł	██████████
<b>E1</b>	39,95 mln zł	██████████	149,96 mln zł	██████████	147,43 mln zł	██████████
<b>F1</b>	37,79 mln zł	██████████	142,60 mln zł	██████████	140,51 mln zł	██████████
<b>F2</b>	37,79 mln zł	██████████	141,04 mln zł	██████████	139,62 mln zł	██████████
<b>G1</b>	37,90 mln zł	██████████	143,16 mln zł	██████████	141,05 mln zł	██████████

**Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają warianty dotyczące wielkości populacji docelowej.** W wariantcie minimalnym analizy (wariant A1) koszty inkrementalne dla płatnika publicznego związane z leczeniem populacji docelowej wyniosą sumarycznie w horyzoncie 2,5-letnim około: 224,68 mln zł w przypadku braku uwzględnienia RSS, a przy uwzględnieniu RSS: ██████████. Natomiast w wariantcie maksymalnym wariantu dot. wielkości populacji (wariant A2) wydatki płatnika wyniosą w 2,5-letnim horyzoncie około: 417,27 mln zł w wariantcie bez RSS / ██████████ w wariantcie z RSS. Wariant maksymalny / minimalny skutkuje zwiększeniem / zmniejszeniem kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego o 30% w stosunku do scenariusza podstawowego.

Drugim założeniem, które najbardziej wpływa na wzrost kosztów w porównaniu do scenariusza podstawowego jest przyjęcie, iż 100% pacjentów w scenariuszu istniejącym będzie przyjmować BEND w monoterapii (pozostałe terapie: 0%) (wariant C2) – w tym wypadku koszty inkrementalne dla płatnika publicznego w horyzoncie 2,5-letnim wynoszą około: 386,16 mln zł w wariantcie bez RSS / ██████████ w wariantcie z RSS. Przyjęcie założenia

wpływa na zwiększenie kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego o 20% w stosunku do scenariusza podstawowego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono analizę wpływu na wyniki BIA ograniczenia komparatorów do BEND + RTX oraz HDMP + RTX. Udziały w rynku tych schematów przyjęto na podstawie opracowania dla ibrutynibu (OT.434.8.2017): [REDACTED]. Przeprowadzona analiza nie wskazywała na dodatkowy wzrost wydatków.

## 6.4. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją idelalizybu w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 37,79 mln zł w roku 2017 (refundacja IDL od II połowy roku) oraz około 142,66 mln zł w roku 2018 i 140,53 mln zł w roku 2019 oraz analogicznie w wariantach z RSS: [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED]. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.

Koszty refundacji samego idelalizybu wyniosą w wariantach bez uwzględnienia RSS: około [REDACTED] w II połowie 2017 roku oraz około [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019 oraz analogicznie w wariantach z RSS: [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED]. Natomiast koszt całego wnioskowanego programu lekowego (uwzględniono w tym koszty: idelalizybu, rytuksymabu, podania leków, kwalifikacji do programu, monitorowania w programie oraz leczenia działań niepożądanych) wyniesie około: [REDACTED] w roku 2017 (refundacja IDL od II połowy roku), [REDACTED] w roku 2018 i [REDACTED] w roku 2019 oraz analogicznie w wariantach z RSS: [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

**Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają warianty dotyczące wielkości populacji docelowej.** Wariant maksymalny / minimalny dot. wielkości populacji skutkuje zwiększeniem / zmniejszeniem kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego o 30% w stosunku do scenariusza podstawowego.

Drugim założeniem, które najbardziej wpływa na wzrost kosztów w porównaniu do scenariusza podstawowego jest przyjęcie, iż 100% pacjentów w scenariuszu istniejącym będzie przyjmować BEND w monoterapii (pozostałe terapie: 0%) (wariant C2) – w tym wypadku następuje wzrost kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego o 20% w stosunku do scenariusza podstawowego.

## 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 produktów leczniczych Zydelig (idelalazyb) 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: adalimumabu, cetuksymabu, trastuzumabu, rytuksymabu, erlotynibu, paliwizumabu, sydenafilu, darbepoetyny, fulwestrantu i anagrelidu.

Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Wymienione leki są stosowane w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii, w związku z czym są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie limitu finansowania, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

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 jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych i katalogu chemioterapii (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 analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 2,5-letniego horyzontu czasowego.

**Uwaga analityków Agencji:** Wnioskodawca zakłada horyzont 3-letni, jednak sprzedaż leku oraz koszt refundacji zaczyna liczyć dopiero pół roku od zapadnięcia pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dlatego analitycy przyjmują 2,5-letni horyzont czasowy.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane oszczędności. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL za okres listopad 2015-październik 2016 r.

Tabela 39. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności

Kategorie kosztowe	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników			
	2017 r. (refundacja IDL od II połowy roku)	2018 r.	2019 r.	SUMA
Oszczędności NFZ związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do grup	55,48 mln zł	113,32 mln zł	115,96 mln zł	284,76 mln zł
Wydatki inkrementalne związane z refundacją IDL (wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS)				
Wydatki inkrementalne związane z refundacją IDL (wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS)	37,79 mln zł	142,66 mln zł	140,53 mln zł	320,98 mln zł
Wydatki inkrementalne związane z refundacją IDL (wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS)				
Wydatki inkrementalne związane z refundacją IDL (wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS)	49,13 mln zł	185,46 mln zł	182,68 mln zł	417,27 mln zł

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 2,5-letnim horyzoncie czasowym BIA oszacowano na [ ] (wariant podstawowy BIA z uwzględnieniem RSS), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR

rozwiązań, oszacowano na 284,76 mln zł. W związku z tym oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem idelalizybu.

Natomiast w przypadku wzięcia pod uwagę wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet w horyzoncie 2-letnim wydatki wyniosą ok. ██████████ 417 mln zł (wariant z RSS/bez RSS). Kwota oszacowana w AR wnioskodawcy nie jest wystarczająca do pokrycia wydatków inkrementalnych w tym przypadku.

W Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych pojawił się odpowiednik dla sildenafilu o nazwie Remidia (pierwszy produkt leczniczy - Revatio). W związku z tym prognozowane oszczędności będą niemożliwe do uzyskania w obrębie grupy 1076.0 – sumarycznie w horyzoncie 2,5-letnim będzie to ok ██████████.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Eksperti

Uwagi ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 40. Uwagi ekspertów dotyczące wnioskowanego programu lekowego

Ekspert	Uwagi do programu lekowego
[REDACTED]	„W mojej opinii zapisy są odpowiednie. Zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną za brak wrażliwości na klasyczną chemioterapię przemawia zarówno współistnienie delecji 17p i mutacji TP53 (najczęstsza sytuacja), jak i występowanie każdej z tych anomalii pojedynczo, a więc zapis jest dobry. Ponadto, nie ma podstaw naukowych do ustalenia określonego wspólnego odsetka komórek z tymi zmianami genetycznymi, aby uznać wynik za pozytywny – decyduje zakres normy lokalnego laboratorium.”

### AOTMiT

Uwagi analityków AOTMiT:

- Należy zwrócić uwagę, że w nazwie programu lekowego - „**Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalazybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)**” występuje błąd, ponieważ w kodzie ICD-10 brak jest litery C (powinno być C91.1 zamiast 91.1).
- Zakłada się padanie 8 cykli RTX, czyli tak jak w badaniu Furman 2014 (natomiast zgodnie z ChPL przewiduje się 6 cykli tego leku)
- W kryteriach kwalifikacji występuje odwołanie do skali sprawności ECOG/WHO, którą nie posługiwano się w badaniu Furman 2014
- Brak uwzględnienia wymogu podawania wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem leczenia profilaktycznego *Pneumocystis jiroveci*. Wymóg antybiotykoterapii jest wymieniony w ChPL Zydelig oraz w komunikacie opublikowanym zarówno przez EMA.

Źródła:

EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002490.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp)

ChPL [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human\\_med\\_001803.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003843/human_med_001803.jsp)

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania idelalizyb (produkty lecznicze Zydelig) w leczeniu CLL przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
  - 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)
  - Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 19 lipca 2017 r. Szczegóły odnalezionych dokumentów i rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Przegląd rekomendacji odnośnie finansowania idelalizybu w leczeniu CLL

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2015 (Francja)	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem: leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub leczonych po raz pierwszy, z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów z przeciwwskazaniami do chemioimmunoterapii	<b>POZYTYWNA</b>  Zydelig w skojarzeniu z rytuksymabem (produkty lecznicze Mabthera) wydłużył PFS i OS oraz zwiększył QALY w porównaniu z samym rytuksymabem w leczeniu CLL, w drugiej i następnym liniach terapii.
NICE 2015 (Wielka Brytania)	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem: - leczonych po raz pierwszy, z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 - leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię i nastąpił nawrót choroby w przeciągu 24 miesięcy.	<b>POZYTYWNA z ograniczeniem:</b>  Pod warunkiem obniżenia ceny leku przez firmę (wykorzystanie instrumentu podziału ryzyka).
SMC 2015 (Szkocja)	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem: w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) - którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub - leczonych po raz pierwszy, z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów z przeciwwskazaniami do chemioimmunoterapii.	<b>POZYTYWNA z ograniczeniem:</b>  Ta opinia SMC uwzględni korzyści płynące z instrumentu podziału ryzyka, który poprawia opłacalność idelalizybu. <b>Uwaga SMC:</b> u pacjentów z nawrotem CLL z przeciwwskazaniami do chemioimmunoterapii lub leczonych po raz pierwszy, z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów z przeciwwskazaniami do chemioimmunoterapii.  W marcu 2016 r., EMA zarekomendowała nowe procedury dotyczące monitorowania bezpieczeństwa dla idelalizybu. Wśród nich: dokładną obserwację i antybiotyki aby zapobiec zapaleniu płuc. We wrześniu 2016 r., zarejestrowane wskazanie dla I linii leczenia w przypadku obecności delecji 17p lub mutacji TP53 zostało skorygowane i zarezerwowane dla pacjentów niespełniających warunków do zastosowania innych terapii.
PBAC 2016 (Australia)	Idelalizyb - podawany w skojarzeniu z rytuksymabem i - u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię i nastąpił nawrót choroby i - z oceną w CIRS powyżej 6 wynikającą z chorób współistniejących niezwiązanych z CLL i - u pacjentów z przeciwwskazaniami do chemioimmunoterapii.	<b>POZYTYWNA z ograniczeniem:</b>  Rekomendowany w CLL oraz SLL po przedstawieniu przez pacjenta dowodów na obecność delecji 17p. W przypadku pacjentów z negatywnym wynikiem na obecność delecji 17p, rekomenduje się włączenie wymagania obecności mutacji TP53 (jeśli test na tę mutację będzie dostępny w Medicare Benefits Schedule).
	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem:	<b>BRAK REKOMENDACJI:</b>

AWMSG 2014 (Walia)	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.	ponieważ producent nie złożył wniosku o wydanie opinii i nie jest możliwe objęcie refundacją leku do stosowania w ramach NHS Wales.  <b>W przypadku wydania opinii przez NICE zalecenie to zostanie zastąpione przez rekomendację NICE.</b> <b>Komentarz analityka AOTMiT:</b> rekomendacja AMWSG została uznana za <u>pozytywną z ograniczeniami</u> , ponieważ jest zastępowana przez rekomendację NICE 2015.
CADTH 2015 (Kanada)	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem: leczenie pacjentów z przewlekłą nawrotową białaczką limfocytową (CLL).	<b>POZYTYWNA z ograniczeniem:</b> Pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. <b>Uwagi CADTH :</b> Do czasu wystąpienie progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
NCPE 2016 (Irlandia)	Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem: 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.	<b>Negatywna</b>

**HAS** – Haute Autorité de Santé, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **SMC** – Scottish Medicines Consortium, **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, **AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group, **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technology for Health, **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics

Na 7 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania idelalizybu w CLL 1 agencja (francuska – **HAS**) wydała w 2015 r. rekomendację pozytywną. 5 agencji wydało rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (brytyjska – **NICE**, szkocka – **SMC**, australijska – **PBAC**, walijska – **AWMSG**, kanadyjska – **CADTH**). Ograniczenia dotyczyły przede wszystkim zapewnienia efektywności kosztowej. Irlandzka **NCPE** wydała negatywną rekomendację w 2016 r.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
	100 mg / 150 mg	100 mg / 150 mg	100 mg / 150 mg
Austria	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Belgia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Bułgaria	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Chorwacja	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Cypr	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Czechy	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Dania	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Estonia</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Finlandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Francja	proces w toku	proces ustalania ceny i refundacji w toku	brak
<b>Grecja</b>	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	treść zawartego instrumentu dzielenia ryzyka stanowi informację niedostępną publicznie, będącą przedmiotem tajemnicy przedsiębiorstwa, a jego poufność chroniona jest przepisami prawa obcego
Hiszpania	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	treść zawartego instrumentu dzielenia ryzyka stanowi informację niedostępną publicznie, będącą przedmiotem tajemnicy przedsiębiorstwa, a jego poufność chroniona jest przepisami prawa obcego
Holandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Irlandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Islandia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Liechtenstein	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
<b>Litwa</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Luksemburg	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Łotwa</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Malta	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Niemcy	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Norwegia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Portugalia</b>	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	treść zawartego instrumentu dzielenia ryzyka stanowi informację niedostępną publicznie, będącą przedmiotem tajemnicy przedsiębiorstwa, a jego poufność chroniona jest przepisami prawa obcego
Rumunia	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
<b>Słowacja</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Słowenia	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
Szwajcaria	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
	100 mg / 150 mg	100 mg / 150 mg	100 mg / 150 mg
Szwecja	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	brak
<b>Węgry</b>	nie dotyczy	produkt nie jest dostępny	brak
Wielka Brytania	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	treść zawartego instrumentu dzielenia ryzyka stanowi informację niedostępną publicznie, będącą przedmiotem tajemnicy przedsiębiorstwa, a jego poufność chroniona jest przepisami prawa obcego
Włochy	100%	zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	treść zawartego instrumentu dzielenia ryzyka stanowi informację niedostępną publicznie, będącą przedmiotem tajemnicy przedsiębiorstwa, a jego poufność chroniona jest przepisami prawa obcego

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka

[źródło: wnioski refundacyjne – 10.02.2017 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Zydelig są finansowane w 20 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 5 krajach (Grecja, Hiszpania, Portugalia, Wielka Brytania i Włochy) są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Produkty lecznicze Zydelig są finansowane w 2 (na 7) krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>3</sup> (w tabeli oznaczone czcionką **bold**) – Grecja, Portugalia. W obydwu krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.


Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

<sup>3</sup> <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 niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 3 z nich, z których jedna nie została dopuszczona do dalszych prac ze względu na konflikt interesów.

Tabela 43. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Stanowisko własne
<p><b>dr hab. n. med Marek Hus</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</p>	<p><b>Powinna</b> być finansowana ze środków publicznych. Dobrze udokumentowana klinicznie terapia ratunkowa dla opornej/nawrotowej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej wysokiego ryzyka.</p>	<p>Terapia IDL + Mabthera w LLC wysokiego ryzyka genetycznego jest aktualnie jedną z opcji terapii przełamujących oporność w tym typie białaczki.</p>
	<p><b>Powinna</b> być finansowana ze środków publicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wskazanie, które miałyby zostać objęte proponowanym programem lekowym (wcześniej leczona przewlekła białaczka limfocytowa u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53) wiąże się z wybitnie niekorzystnym rokowaniem,</li> <li>• obecnie w Polsce nie jest w tym wskazaniu refundowana żadna potencjalnie skuteczna terapia,</li> <li>• dane z badań klinicznych przemawiają za skutecznym działaniem idelalizybu również u chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53,</li> <li>• idelalizyb charakteryzuje się innowacyjnym, celowanym mechanizmem działania,</li> <li>• skojarzenie idelalizybu i rytuksymabu u chorych z nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową charakteryzuje się akceptowalną toksycznością.</li> </ul>	<p>Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem jest aktywną metodą leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej z delecją 17p i/lub mutacją TP53. Możliwość refundacji takiej terapii znacznie poprawiłaby sytuację tej grupy chorych w Polsce, ponieważ charakteryzują się oni wybitnie niekorzystnym rokowaniem i nie mają dostępu do żadnej skutecznej formy leczenia. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgodnie z wytycznymi polskimi i międzynarodowymi (ESMO, NCCN) lekiem pierwszego wyboru w dyskutowanym wskazaniu jest ibrutynib.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23 maja 2017 r., znak PLR.4600.152.2017.14.DJ PLR.4600.153.2017.14.DJ, 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Zydelig (idelalizyb)** w ramach programu lekowego „**Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)**”.

Należy zwrócić uwagę, że w nazwie programu lekowego - „**Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)**” - występuje błąd, ponieważ w kodzie ICD-10 brak jest litery C (powinno być C91.1 zamiast 91.1).

### Problem zdrowotny

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.

Ocenę przeprowadzono dla gorzej rokującej grupy pacjentów dorosłych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53.

### Alternatywne technologie medyczne

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem (IDL + RTX) porównywano z:

- bendamustyną +/- rytuksymab (BEND +/- RTX);
- metyloprednizolonem +/- rytuksymab (HDMP +/- RTX);
- chlorambucylem +/- rytuksymab (CLB +/- RTX);
- schematem FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab).

Taki dobór komparatorów w analizie wnioskodawcy budzi poważne wątpliwości. Rekomendacje i opinie ekspertów wskazują, że stosowanie schematów FCR lub chlorambucyl +/- rytuksymab nie jest zasadne w ocenianej populacji pacjentów. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem, także po zastosowaniu schematu FCR. Wytyczne wskazują na korelację pomiędzy obecnością delecji 17p/mutacji TP53, a opornością na terapię **lekami alkilującymi** oraz **analogami puryn**. W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii (ibrutinib, wenetoklaks), zgodnie z rekomendacjami, można zastosować wysokie dawki **metyloprednizolonu skojarzonego z rytuksymabem** lub ewentualnie schematy zawierające **alemtuzumab**, jednak zwraca się uwagę na jego toksyczność (alemtuzumab jest też niezarejestrowany do stosowania w CLL i niefinansowany w Polsce).

Jeśli chodzi o bendamustynę +/- rytuksymab, opcja ta nie jest zalecana w rozważanej subpopulacji pacjentów, jednak jest dość często stosowana. Dane literaturowe (Wróbel 2011) sugerują, że w przypadku bendamustyny, zwiększoną aktywność leku obserwowano także w komórkach, w których klasyczna apoptoza jest zahamowana na skutek utraty genu TP53 lub w obecności inhibitora kaspaz. Ma to wyjaśniać częściowo aktywność przeciwnowotworową BEND w komórkach opornych na konwencjonalne leki alkilujące (Kalaycio 2009). Twierdzi się, że schematy z zastosowaniem BEND mogą być skuteczne u chorych leczonych wcześniej fludarabiną, jak i pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.

Z powyższych względów w analizie weryfikacyjnej zrezygnowano z przedstawiania wyników dotyczących porównania IDL + RTX z CLB +/- RTX oraz schematem FCR, skupiając się na wynikach dotyczących porównania z HDMP +/- RTX oraz BEND +/- RTX.

## Skuteczność

**Mediana OS dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.**

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany OS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 42,7 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 11,5 miesiąca. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła interwencja HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 31 miesięcy, a najgorszy BEND z badania Ninkovic 2015 – 5,8 miesięcy.

**Mediana PFS dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.**

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany PFS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 22,5 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 5 miesięcy. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła terapia HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 12 miesięcy, a najgorszy: monoterapia BEND z badania Ninkovic 2015 – 1,7 miesiąca.

## Jakość życia pacjentów oceniana wg kwestionariusza FACT-Leu i EQ-5D.

Pomiary jakości życia wg kwestionariusza FACT-Leu przeprowadzono początkowo co 2 tygodnie (do 8. tygodnia od rozpoczęcia badania), następnie co 4 tygodnie (do 24. tygodnia), a następnie co 6 tygodni (do 48. tygodnia).

Między 16 a 24 tygodniem badania zanotowano znamienne statystycznie różnice (w porównaniu do monoterapii rytuksymabem) w ocenie objawów związanych z białaczką (LeuS), komponentą TOI obejmującą poprawę jakości życia pacjenta w obrębie jego stanu fizycznego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz funkcjonowania społecznego i rodzinnego, a także całego kwestionariusza (FACT-Leu total). Dodatkowo, znamienne różnice w LeuS wystąpiły w 8, 12 i 36 tyg., a TOI w 12 i 48. Ponadto, zaobserwowano poprawę stanu fizycznego pacjenta (podskala PWB) w 16 i 48 tygodniu.

Kwestionariusz EQ-5D wykazał, że w porównaniu do monoterapii rytuksymabem, czyli niewłaściwego komparatora, leczenie idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według EQ -5D.

## Bezpieczeństwo

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do przerywania terapii i bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. **Nie raportowano natomiast osobnych danych dla pacjentów z del17p/mTP53.**

U przeszło 90% pacjentów w ramieniu interwencji wystąpiły AE dowolnego stopnia (odpowiednio 91% i 96% w I i II analizie pośredniej). Zdarzenia niepożądane raportowane najczęściej (powyżej 20%) to: gorączka, zmęczenie, nudności i dreszcze. Wśród nich gorączka i zmęczenie stopnia 3 były raportowane u 3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 były raportowane u około 60% pacjentów (odpowiednio 56% i 64% w I i II analizie pośredniej). W abstrakcie konferencyjnym Coutre 2014b (II analiza pośrednia) raportowano wystąpienie w badaniu w grupie interwencji trzech AE zakończonych zgonem (brak informacji o tym, które dokładnie AE spowodowały zgon).

Ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 40%-49% pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję (odpowiednio w I i II analizie pośredniej). SAE występujące u przynajmniej 3% pacjentów w każdej z analiz pośrednich to: zapalenie płuc, gorączka, gorączka neutropeniczna, posocznica, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* oraz biegunka.

Należy podkreślić, że w marcu 2016 r. został wydany przez EMA komunikat bezpieczeństwa dotyczący ciężkich zakażeń (także zakończonych **zgonem**), w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. W związku z tym w ChPL Zydelig uwzględniono wymóg leczenia profilaktycznego PJP w trakcie przyjmowania idelalizybu oraz także przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerywaniu.

Ze względu na powyższe, leczenia produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Pacjentów należy monitorować w czasie leczenia w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych ze strony układu oddechowego.

W oparciu o wyniki przeglądu dotyczącego bezpieczeństwa dokonano aktualizacji we wskazaniu do stosowania IDL jako leczenia I linii u pacjentów z CLL w następujący sposób:

- w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, **którzy nie kwalifikują się do innych terapii.**

W komunikacie zaznaczono, że IDL jest nadal wskazany w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy uprzednio stosowali co najmniej jedną terapię, oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia. W treści komunikatu dodano także dalsze zalecenia dotyczące zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) - wszyscy pacjenci w czasie leczenia idelalazybem powinni otrzymywać profilaktykę PJP.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że IDL + RTX przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości 0,59 QALYG dla wszystkich porównań, ponieważ w zasadzie wynik zdrowotny dotyczy porównania IDL + RTX z monoterapią RTX, gdyż skuteczność rytuksymabu w badaniu Furman 2014 uznano za reprezentatywną dla wszystkich komparatorów, w tym terapii skojarzonej.

Inkrementalne koszty całkowite wyniosły 373 tys. zł vs HDMP + RTX oraz vs BEND + RTX, a 420 tys. zł vs BEND. W wariancie z RSS wartości te wynoszą odpowiednio [redacted] i [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie IDL + RTX **nie jest opcją kosztowo-użyteczną dla każdego z porównań i w każdym wariancie**. Wartość współczynnika ICUR wynosi:

- 636 919 zł za QALYG vs HDMP + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 634 119 zł za QALYG vs BEND + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 715 024 zł za QALYG vs BEND w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS.

Dodatkowo, w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy nie uwzględniono zalecenia profilaktycznego wynikającego z ChPL oraz komunikatów bezpieczeństwa podawania antybiotykoterapii w trakcie i po stosowaniu produktu leczniczego Zydelig. Zgodnie z ChPL „Podczas stosowania idelalazybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.” Wnioskodawca w ogóle pominął ten zapis i dopiero po dyskusji na spotkaniu w siedzibie Agencji uwzględnił koszty antybiotykoterapii w jednym z wariantów analizy wrażliwości. Ten wariant w zasadzie powinien stanowić **analizę podstawową**.

Przy uwzględnieniu kosztów profilaktyki antybiotykami, koszty stosowania idelalazybu rosną w dożywotnim horyzoncie czasowym o ok. 1 285 zł z perspektywy NFZ i ok. 2 947 zł z perspektywy NFZ i pacjenta.

Wartość współczynnika ICUR łącznie odpowiednio z perspektywy NFZ do kwot:

- 639 109 zł za QALYG vs HDMP + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 636 304 zł za QALYG vs BEND + RTX w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS;
- 717 209 zł za QALYG vs BEND w wariancie bez RSS i [redacted] zł za QALYG w wariancie z RSS.

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 (130 002 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- w wariancie bez RSS:
  - 2 788,14 zł dla porównania z HDMP + RTX,
  - 2 827,27 zł dla porównania z BEND + RTX,
  - 779,72 zł dla porównania z BEND
- w wariancie z RSS:
  - [redacted] dla porównania z HDMP + RTX,
  - [redacted] dla porównania z BEND + RTX,
  - [redacted] dla porównania z BEND.

Oszacowana wartość progowa jest zdecydowanie niższa, a właściwie nieporównywalna z wnioskowaną ceną zbytu netto ( [redacted] bez RSS/ [redacted] z RSS).

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której CUR leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż CUR technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (choć właściwie powinno się przeprowadzić zrównanie kosztów a nie CURów), o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (BEND w monoterapii spośród uwzględnionych w AWA komparatorów), wynosi **0 zł** zarówno w wariantcie bez jak i z uwzględnieniem RSS (dla zrównania kosztów cena maksymalna byłaby taka sama).

W żadnym z wariantów analizy wrażliwości wartość współczynnika ICUR nie spada poniżej progu opłacalności.

Największy wzrost wartości ICUR następuje przy przyjęciu wartości użyteczności z publikacji Herring 2016. Największy spadek następuje przy przyjęciu krzywej OS dla IDL + RTX na podstawie efektywności dla PLC + RTX i współczynnika HR dla porównania IDL + RTX vs PLC + RTX w zakresie OS.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności leku wynosi **0% dla każdego z porównań i w każdym z wariantów.**

Wszystkie wyniki leżą w I ćwiartce płaszczyzny kosztowej-użyteczności (terapia jest zawsze skuteczniejsza i droższa niż komparator). Przebieg krzywych akceptowalności jest dość ekstremalny i wskazuje, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności IDL + RTX wynosi 0% nawet przy skłonności do płacenia rządu 500 tys. zł za QALYG.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją idelalazybu w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 37,79 mln zł w roku 2017 (refundacja IDL od II połowy roku) oraz około 142,66 mln zł w roku 2018 i 140,53 mln zł w roku 2019 oraz analogicznie w wariantcie z RSS: [redacted], [redacted] i [redacted]. Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii.

Koszty refundacji samego idelalazybu wyniosą w wariantcie bez uwzględnienia RSS: około [redacted] w II połowie 2017 roku oraz około [redacted] w roku 2018 i [redacted] w roku 2019 oraz analogicznie w wariantcie z RSS: [redacted], [redacted] i [redacted]. Natomiast koszt całego wnioskowanego programu lekowego (uwzględniono w tym koszty: idelalazybu, rytuksymabu, podania leków, kwalifikacji do programu, monitorowania w programie oraz leczenia działań niepożądanych) wyniesie około: [redacted] w roku 2017 (refundacja IDL od II połowy roku), [redacted] w roku 2018 i [redacted] w roku 2019 oraz analogicznie w wariantcie z RSS: [redacted], [redacted] i [redacted].

**Największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet mają warianty dotyczące wielkości populacji docelowej.** Wariant maksymalny / minimalny dot. wielkości populacji skutkuje zwiększeniem / zmniejszeniem kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego o 30% w stosunku do scenariusza podstawowego.

Drugim założeniem, które najbardziej wpływa na wzrost kosztów w porównaniu do scenariusza podstawowego jest przyjęcie, iż 100% pacjentów w scenariuszu istniejącym będzie przyjmować BEND w monoterapii (pozostałe terapie: 0%) (wariant C2) – w tym wypadku następuje wzrost kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego o 20% w stosunku do scenariusza podstawowego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2. oraz rozdział 8.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Na 7 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania idelalazybu w CLL 1 agencja (francuska – **HAS**) wydała w 2015 r. rekomendację pozytywną. 5 agencji wydało rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (brytyjska – **NICE**, szkocka – **SMC**, australijska – **PBAC**, walijska – **AWMSG**, kanadyjska – **CADTH**). Ograniczenia dotyczyły przede wszystkim zapewnienia efektywności kosztowej. Irlandzka **NCPE** wydała negatywną rekomendację w 2016 r.

## 13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
<b>Döhner 2000</b>	Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, Döhner K, Bentz M, Lichter P. (2000) Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> 343(26):1910–1916.	
<b>Kalaycio 2009</b>	Matt Kalaycio (2009), Bendamustine, A new look at an old drug, TOC, Volume 115, Issue 3,1 February 2009, 473–479	
<b>Matysiak 2014</b>	Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. <i>Hygeia Public Health</i> 2014, 49(3): 435-441.	
<b>OT.434.8.2017</b>	Opracowanie (2017). Ocena skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet płatnika publicznego w wyn ku objęcia refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”	
<b>OT.4351.2.2016</b>	Analiza weryfikacyjna (2016), Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”	
<b>Robak 2008</b>	Robak T <i>et al.</i> Przewlekłe białaczki limfocytowe. [w:] Dmoszyńska A, Robak T. (red.), Podstawy hematologii, Wydawnictwo CZELEJ Sp. z o.o., Lublin 2008 str. 289-304.	
<b>Rossi 2009</b>	Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Spina V, Gattei V, Capello D, Forconi F, Lauria F, Gaidano G. (2009) The Prognostic Value of TP53 Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia Is Independent of Del17p13: Implications for Overall Survival and Chemorefractoriness. <i>Clinical Cancer Research</i> 15(3):995–1004.	
<b>Stelmach 2014</b>	Piotr Stelmach, Jerzy Z. Błoński, Tadeusz Robak (2014) Czynniki prognostyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2014, Via Medica, tom 10, nr 6, 322–329	
<b>Szczeklik 2015</b>	Szczeklik A, <i>et al.</i> Interna Szczeklika 2015. Wydawca: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2015.	
<b>Warzocha 2009</b>	Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2009; 5, 2: 37–46.	
Badania pierwotne		
<b>Furman 2014</b>	<b>Furman 2014</b>	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, i in. (2014) Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 370(11):997–1007.
	<b>Coutre 2014a</b>	Coutre SE, Furman RR, Sharman JP. (2014) Second Interim Analysis of a Phase III Study Evaluating Idelalis b and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt 7012. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(5s).
	<b>Coutre 2014b</b>	Coutre S., Furman R, Sharman JP. (2014) Second Interim Analysis of a Phase 3 Study Evaluating Idelalis b and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt S704. <i>Haematologica</i> 99(S1):258–259.
	<b>Coutre 2014c</b>	Coutre SE, Furman RR, Sharman JP. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study Evaluating Idelalis b and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt S704. Prezentacja konferencyjna. <i>ASCO Annual Meeting</i> ; 2014.
	<b>Coutre 2014d</b>	Coutre SE, Furman RR, Sharman JP. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study Evaluating Idelalis b and Rituximab for Relapsed CLL. Abstrakt nr 7012. Poster konferencyjny. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; 2014; Chicago, Illinois, USA.
	<b>Eradat 2014</b>	Eradat H, Ghia P, O'Brien S. (2014) Health-related quality of life impact of Idelalis b (IDELA) in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). Phase 3 results. Abstrakt P252. <i>Haematologica</i> 99(s1).
	<b>Ghia 2014a</b>	Ghia P, Coutre S., Furman RR. (2014) Effect of idelalis b/rituximab combination treatment of relapsed CLL on the BCR signaling-related chemokines CCL3 and CCL4: Data from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr P239. <i>Haematologica</i> 99(s1):58–59.
	<b>Ghia 2014b</b>	Ghia P, O'Brien S., Hillmen P. (2014) Health related quality of life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). Phase 3 results. Abstrakt nr 7099. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(15).
	<b>Ghia 2014c</b>	Ghia P, O'Brien S., Hillmen P. Health related quality of life (HRQL) impact of idelalis b (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). Phase 3 results. Abstrakt nr 7099. 2014; Chicago, Illinois, USA.
	<b>Hallek 2014a</b>	Hallek M, Coutre S, Furman RR. (2014) 2nd analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled study evaluating the efficacy and safety of Idelalis b and Rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. Abstrakt nr V568. <i>Oncology Research and Treatment</i> 37(5):183.
	<b>Hallek 2014b</b>	Hallek M, Hillmen P, Furman RR. Pre-treatment with Idelalisib markedly reduces Rituximab infusion-related reactions and infusion interruptions in patients with CLL. Abstrakt nr P191. <i>Oncology Research and Treatment</i> 37(5):52.
	<b>Hillmen 2014b</b>	Hillmen P, Furman RR, Coutre SE. (2014) Pre-treatment with idelalis b markedly reduces rituximab infusionrelated reactions and infusion interruptions in patients with CLL. Abstrakt nr 236. <i>Haematologica</i> 99(s1):57.
	<b>Hillmen 2014c</b>	Hillmen P, Furman RR, Sharman JP. A phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled study evaluating the efficacy and safety of idelalisib and rituximab for previously treated patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (NCRN375). Abstrakt nr 4. <i>British Journal of Haematology</i> 165(Suppl1):3.
	<b>Munir 2015a</b>	Munir T, Hillmen P, Sharman J. (2015) Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib plus rituximab (R) for relapsed chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Efficacy analysis in patient subpopulations with Del(17p) and other adverse prognostic factors. <i>British Journal of Haematology</i> 169(19).



	<b>Munir 2015b</b>	Munir T, Hillmen P, Eradat H, Ghia P. (2015) Health-related quality of life impact of idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase 3 results. <i>British Journal of Haematology</i> 169:53.
	<b>Sharman 2014a</b>	Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. (2014) Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr 7011. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(15).
	<b>Sharman 2014b</b>	Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG) Plus Rituximab (R) for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Efficacy Analysis in Patient Subpopulations with Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. <i>56th ASH Annual Meeting and Exposition</i> ; 6 grudzień 2014; San Francisco.
	<b>Sharman 2014c</b>	Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. (2014) Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors: results from a phase 3, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr PP-054. <i>Leukemia Research</i> 38(S1):S44.
	<b>Sharman 2014d</b>	Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. Second Interim Analysis of a Phase 3 Study of Idelalisib (ZYDELIG) Plus Rituximab for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: Efficacy Analysis in Patient Subpopulations With Del(17p) and Other Adverse Prognostic Factors. Dostęp: <a href="http://www.primeoncology.org/online_education/home/2014/sanfrancisco_vp_us/leukemia/~media/Files/slides/2014/ash/vpsexus/ASH2014_Sharman_Abs330_HT.ashx">http://www.primeoncology.org/online_education/home/2014/sanfrancisco_vp_us/leukemia/~media/Files/slides/2014/ash/vpsexus/ASH2014_Sharman_Abs330_HT.ashx</a> .
	<b>Sharman 2014e</b>	Sharman JP, Coutre SE, Furman RR. Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr 7011. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; 2014; Chicago, Illinois, USA.
	<b>Stilgenbauer 2014a</b>	Stilgenbauer S, Coutre S., Furman RR. Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr S1341. <i>19th Congress of the European Hematology Association</i> ; 2014; 99:522.
	<b>Stilgenbauer 2014b</b>	Stilgenbauer S, Hallek M, Coutre SE. (2014) Efficacy of idelalisib in CLL subpopulations harboring del(17p) and other adverse prognostic factors. Results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Abstrakt nr V570. <i>Oncology Research and Treatment</i> 37(suppl.5):184.
	<b>Sullivan 2015</b>	Sullivan W, Lee D, Perard R, Ysebaert L, Leblond V. Quality of life benefits of idelalisib with rituximab for patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia. Abstract P214. <i>2015 European Hematology Association</i> ; 12 czerwiec 2015; Vienna, Austria.
	<b>CT NCT01539512</b>	NCT01539512. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01539512?term=NCT01539512&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01539512?term=NCT01539512&amp;rank=1</a>
<b>Dzietczenia 2011</b>		Dzietczenia J, Wróbel T, Mazur G, Wołowicz D, Butrym A, Stefanko E, Kuliczkowski K. (2011) Bendamustyna +/- rytuksymab w leczeniu nawrotowych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej Bkomórkowej – doświadczenia własne i przegląd piśmiennictwa. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 42(2):251–255.
<b>Fischer 2011</b>		Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, i in. (2011) 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. <i>J. Clin. Oncol.</i> 29(26):3559–3566.
<b>Fornecker 2015</b>		Fornecker L-M, Aurran-Schleinitz T, Michallet A-S, Cazin B, Guieze R, Dilhuydy M-S, Zini J-M, Tomowiak C, Lepretre S, Cymbalista F, Brion A, Feugier P, Delmer A, Leblond V, Ysebaert L. (2015) Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic Lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. <i>Am. J. Hematol.</i> 90(6):511–514.
<b>Hus 2013</b>		Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, Butrym A, Dzietczenia J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, Poplawska L, Walewski J, i in. (2013) Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. <i>Chemotherapy</i> 59(4):280–289.
<b>Ninkovic 2015</b>		Ninkovic M, Fiegl M, Mian M, Mondello P, Kocher F, Waldthaler C, Verdorfer I, Steurer M, Gastl G, Pircher A. (2015) Routine Use of Bendamustine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: An Observational Study. <i>Anticancer Res.</i> 35(9):5129–5139.
<b>Robak 2016</b>	<b>Robak 2016</b>	Robak T, Hellmann A, Kloczko J, Loscertales J, Lech-Maranda E, Pagel JM, Mato A, Byrd JC, Awan FT, Hebart H, Garcia-Marco JA, Hill BT, Hallek M, Eisenfeld AJ, Stromatt SC, i in. (2016) Randomized phase 2 study of oltuzumab and bendamustine versus bendamustine in patients with relapsed chronic Lymphocytic leukaemia. <i>Br J Haematol.</i> 2017 Feb;176(4):618-628. doi: 10.1111/bjh.14464. Epub 2016 Dec 15.
	<b>CT NCT01188681</b>	Safety and Efficacy Study of TRU-016 Plus Bendamustine vs. Bendamustine in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia NCT01188681. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01188681?term=NCT01188681&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01188681?term=NCT01188681&amp;rank=1</a>
<b>Waldthaler 2011</b>		Waldthaler C, Stauder R, Schnallinger M, Schreieck S, Hager J, Oexle H, Zangerl G, Verdorfer I, Zabernigg A, Gastl G, Fiegl M. (2011) Routine use of bendamustine and rituximab combination therapy in consecutive patients with lymphoproliferative diseases: a survey from Tyrolean hospitals. <i>Wien. Klin. Wochenschr.</i> 123(9–10):269–275.
<b>Zaja 2013</b>		Zaja F, Mian M, Volpetti S, Visco C, Sissa C, Nichele I, Castelli M, Ambrosetti A, Puglisi S, Fanin R, Cortelazzo S, Pizzolo G, Trentin L, Rodeghiero F, Paolini R, i in. (2013) Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia: Outcome according to different clinical and biological prognostic factors in the everyday clinical practice. <i>Am. J. Hematol.</i> 88(11):955–960.
<b>Bowen 2007</b>		Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, Zent CS, Schwager SM, Van Dyke DL, Jelinek DF, Kay NE, Shanafelt TD. (2007) Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. <i>Leuk. Lymphoma</i> 48(12):2412–2417.
<b>Pileckyte 2011</b>	<b>Pileckyte 2011</b>	Pileckyte R, Jurgutis M, Valcekiene V, Stoskus M, Ginekiene E, Sejoniene J, Degulyas A, Zvirblis T, Griskevicius L. (2011) Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk. Lymphoma</i> 52(6):1055–1065.

	<b>CT NCT00558181</b>	NCT00558181. High-dose Methylprednisolone and Rituximab in High Risk B-CLL (Pileckyte 2011). Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558181?term=nct00558181&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558181?term=nct00558181&amp;rank=1</a>
<b>RESONATE</b>	<b>Jones 2016</b>	Jeffrey Jones, Steven Coutre, John C. Byrd, Richard Furman, Peter Hillmen, Anthony Mato, Anders Osterborg, Constantine Tam, Stephan Stilgenbauer, William Wierda, Nyla Heerema, Karl Eckert, Fong Clow, Cathy Zhou, Alvina D. Chu, Danelle James, Susan O'Brien. Evaluation of 243 patients with deletion 17p chronic lymphocytic leukemia treated with brutinib: a cross-study analysis of treatment outcomes. Presented at EHA 2016; Abstract S429.

**Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet**

<b>Beusterien 2010</b>	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 8(1):50.
<b>Hus 2014</b>	Hus I, Jawniak D, Gorska-Kosicka M, Butrym A, Dietzchen J, Wrobel T, Grzegorz M, Lech-Maranda E, Warzocha K, Waszczuk-Gajda A, Jedrzejczak WW, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, Poplaska L, Walewski J, i in. (2013) Bendamustine as monotherapy and in combination regimens for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-hodgkin lymphoma: a retrospective analysis. <i>Chemotherapy</i> 59(4):280–289.
<b>Gonzales 2011</b>	Gonzalez D. (2011) Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. Dostęp: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483000">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483000</a>
<b>Rossi 2009</b>	Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Spina V, Gattei V, Capello D, Forconi F, Lauria F, Gaidano G. (2009) The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. <i>Clin. Cancer Res.</i> 15(3):995–1004.
<b>Robak 2014</b>	Robak T. (2014) Zasady postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. Dostęp: <a href="http://www.termedia.pl/pobierz/7256e7c09b2c7014f51416e5ab9a25c3/">http://www.termedia.pl/pobierz/7256e7c09b2c7014f51416e5ab9a25c3/</a>
<b>Tolley 2013</b>	Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. (2013) Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>The European Journal of Health Economics</i> 14(5):749–759.
<b>Wróbel 2010</b>	Wróbel T., Hus I., Korycka-Wołowiec A., Dietzchen J., Boguradzki P. Bendamustyna w terapii nowotworów układu chłonnego <i>Hematologia</i> 2011, tom 2, nr 3, 220–232.

**Rekomendacje kliniczne**

<b>ESMO 2015</b>	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.
<b>ESMO 2016</b>	Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 <a href="http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations">http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations</a>
<b>ESMO 2017</b>	eUpdate: Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia), Eichhorst B, Robak T, Montserrat P et al. <i>Ann Oncol</i> 2015; 26 (Suppl 5): v78-v84. Published on: 27 June 2017. <a href="http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations">http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations</a>
<b>NCCN 2017</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2017 — February 21, 2017. <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ll.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ll.pdf</a>
<b>NICE 2015</b>	Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA359]. Published date: October 2015. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta359">https://www.nice.org.uk/guidance/ta359</a>
<b>NICE 2017</b>	Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Technology appraisal guidance [TA429]. Published date: 25 January 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta429">https://www.nice.org.uk/guidance/ta429</a>
<b>PTHIT, PALG-CLL 2016</b>	Robak T, Hus I, Giannopoulos K, Błoński J, Jamroziak K, Roliński J, Smolewski P, Wołowiec D. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL. <i>Acta Haematologica Polonica</i> Volume 47, Issue 3, July–September 2016, Pages 169–183.

**Rekomendacje refundacyjne**

<b>NICE 2015</b>	Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. Technology appraisal guidance [TA359] Published date: 28 October 2015. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta359">https://www.nice.org.uk/guidance/ta359</a>
<b>SMC 2015</b>	idelalisib (Zydelig). SMC Drug ID: 1026/15. Date Advice Published: 9 March 2015. <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1026_15_idelalisib_Zydelig/idelalisib_Zydelig">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1026_15_idelalisib_Zydelig/idelalisib_Zydelig</a>
<b>HAS 2015</b>	ZYDELIG (idelalisib), kinase inhibitor, Moderate improvement, in combination with rituximab, in chronic lymphocytic leukaemia in second-line and subsequent therapy, and in the first line in case of deletion 17p or TP53 mutation. Brief summary of the transparency committee opinion. Published date: 17 June 2015. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2047021/en/zydelig-idelalisib-kinase-inhibitor">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2047021/en/zydelig-idelalisib-kinase-inhibitor</a>
<b>PBAC 2016</b>	Idelalisib: 100 mg tablet, 60, 150 mg tablet, 60, Zydelig®, chronic lymphocytic leukaemia, Public Summary Document. Published date: July 2016. <a href="http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/idelalisib-cll-psd-july-2016">http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/idelalisib-cll-psd-july-2016</a>
<b>AWMSG 2014</b>	Idelalisib (Zydelig®) 100 mg and 150 mg film-coated tablets, Final Appraisal Recommendation. Published on: 29 January 2015.

---

	<a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1814">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1814</a>
<b>CADTH 2015</b>	pCODR Expert Review Committee (pERC), Final Recommendation. Published on: 18 August 2015. <a href="https://www.cadth.ca/zydelig-chronic-lymphocytic-leukemia-details">https://www.cadth.ca/zydelig-chronic-lymphocytic-leukemia-details</a>
<b>NCPE 2016</b>	Cost effectiveness of idelalisib (Zydelig) (in combination with rituximab) for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia: who have received at least one prior therapy, or as first-line treatment in the presence of 17p deletion/TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy. Published on: February 2016. <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/idelalisib-zydelig/">http://www.ncpe.ie/drugs/idelalisib-zydelig/</a>

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, luty 2017 r.;
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Idelalizyb w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia. [REDACTED]  
[REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, lipiec 2017 r.