



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Imbruvica (ibrutinib)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Ibrutinib w leczeniu
chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
(ICD 10: C.91.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.2.2019

Data ukończenia: 21.03.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BR	bendamustyna + rytuksymab
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIT	chemioimmunoterapia
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita remisja (ang. complete remission)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR-lite	fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab w zredukowanej dawce
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDMP	wysokie dawki metyloprednizolonu
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBR	ibrutynib
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPP	Named Patient Program
OFA	ofatumumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
R-CD	rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RT	transformacja/zespół Richtera
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	terapia standardowa (ang. standard of care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.01.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2989.2018.15.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

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

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-





Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.01.2019, znak PLR.4600.2989.2018.15.AP (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019), 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 produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN 5909991195137.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.02.2019, znak OT.4331.2.2019.IT.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji poprzez SOLR w dniu 28.02.2019 r. pismem znak JC/MEA/21/02/2019 z dnia 28.02.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 1.0, ██████████, Kraków, czerwiec 2018.
- Analiza kliniczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 2.0, ██████████, Kraków, luty 2019.
- Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 2.0, ██████████, Kraków, luty 2019.
- Analiza wpływu na budżet. Ibrutynib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 1.0, ██████████, Kraków, czerwiec 2018.
- Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 1.0, ██████████, Kraków, czerwiec 2018.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Imbruvica zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie AOTMiT znak OT.4331.2.2019.IT.3 z dnia 07.02.2019 r.

Zgodność analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi oceniono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN 5909991195137*
Kod ATC	L01XE27: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	brutyn b
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”
Dawkowanie	Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. <u>Dostosowanie dawki</u> Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami bitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia ≥ 3 ., neutropenii stopnia 3. lub większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i> .

* dopuszczone do obrotu jest również opakowanie zawierające 120 kaps.

Źródło: ChPL Imbruvica (dostęp: 11.02.2019)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. (pozwolenie nr EU/1/14/945/001)
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, <i>MCL</i>).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, <i>CLL</i>).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.</p>
Status leku sierocego	TAK – dla wszystkich zarejestrowanych wskazań: przewlekła białaczka limfocytowa (decyzja z dnia 26.04.2012), chłoniak z komórek płaszczka (decyzja z dnia 12.03.2013), makroglobulinemia Waldenströma (decyzja z dnia 29.04.2014)
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzone symbolem czarnego trójkąta).</p> <p>Przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.</p>

Źródło: ChPL Imbruvica (dostęp: 11.02.2019)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wcześniejszych ocen produktu leczniczego Imbruviva we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Opinia rady Przejrzystości nr 156/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.	„Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje zawężenie populacji w drugiej linii leczenia do chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) z delecją 17pi/lub mutacją w genie TP53. Szczegółowa analiza dowodów naukowych przeprowadzona przez AOTMiT wskazuje, zdaniem Rady, na zasadność zweryfikowania wcześniejszego stanowiska i rekomendowania stosowania ibrutynibu w drugiej linii leczenia chorych na białaczkę limfocytową, bez proponowanych ograniczeń. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Finansowanie leku wymagałoby ponownej analizy ekonomicznej w populacji z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 oraz bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i wprowadzenia bardziej efektywnego instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu do propozycji wnioskodawcy.”
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r.	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„(...) Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, brak bezpośrednich porównań z terapiami stosowanymi w Polsce w leczeniu PBL oraz znacznie wyższe koszty w porównaniu z terapiami obecnie stosowanymi (przekraczające znacznie próg ustawy dla ICUR) lek Imbruvica (ibrutynib) nie powinien na obecnym etapie jego rozwoju być finansowany ze środków publicznych.”</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137z kategorią dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>„(...) Zaprezentowane dowody kliniczne są niskiej jakości i na obecnym etapie rozwoju leku nie ma wystarczających przesłanek, na podstawie których można by mówić o udowodnionej skuteczności ibrutynibu.(...) Wyniki analizy ekonomicznej, bazującej na niskiej jakości dowodach klinicznych, są skrajnie niepewne i mało wiarygodne. (...) Złożony wniosek dotyczy pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową niezależnie od ich genotypu. Zasadne byłoby rozważenie ograniczenia wnioskowanej populacji docelowej do pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53.”</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

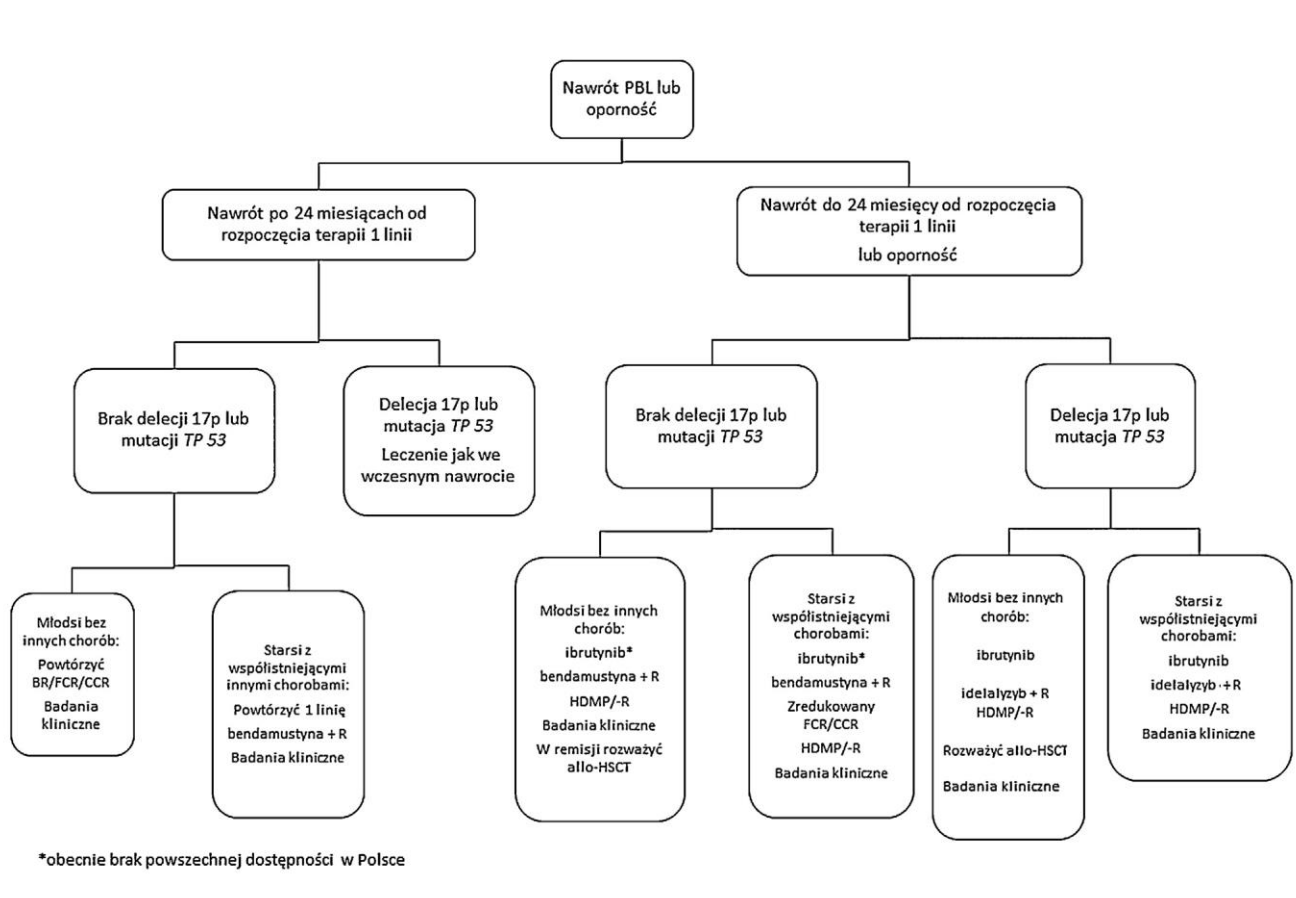
Przedmiotowy wniosek dotyczy **rozszerzenia** populacji obecnie leczonej w programie lekowym B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” o pacjentów **bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53**:

- z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii
LUB
- z opornością na chemioimmunoterapię niezależnie od linii leczenia.

Wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania zarejestrowanego, które zgodnie z ChPL Imbruvica obejmuje wszystkich chorych z CLL po co najmniej jednej linii leczenia: „Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.” Zarejestrowane wskazanie nie precyzuje zatem czasu do wystąpienia nawrotu czy oporności, nie określa liczby stosowanych uprzednio linii leczenia, a także nie rozdziela populacji pod względem obecności delecji 17p/mutacji TP53. Chorzy z delecją 17p i/lub mutacją TP53 są obecnie objęci leczeniem ibrutynibem w ramach programu lekowego.

Przedmiotem niniejszego wniosku jest stosowanie ibrutynibu we wnioskowanej populacji pacjentów tylko w monoterapii.

Zaproponowany zapis dotyczący wyznaczenia granicy czasu do wystąpienia nawrotu (do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I. linii) oraz odnoszący się do obecności oporności jest zgodny z europejskimi wytycznymi ESMO 2015 oraz polskimi PTHiT PALG 2016 (w wytycznych ESMO czas do wystąpienia wczesnego nawrotu określono szerzej, bo do 24-36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia).



Rysunek 1. Zalecenia PTHiT PALG 2016 dotyczące wyboru terapii u chorych z nawrotową lub oporną PBL

Proponowany program, w kryterium dotyczącym oporności, odwołuje się do definicji według International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL). Zgodnie z iwCLL choroba oporna na leczenie oznacza niepowodzenie leczenia lub wystąpienie progresji w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki terapii.

W rekomendacji NICE z 2017 r. zwrócono uwagę, że do badania RESONATE włączano chorych, którzy nie kwalifikowali się do terapii opartej o analogi puryn. Takie ograniczenie nie znalazło odzwierciedlenia w zarejestrowanym wskazaniu oraz w zapisach wnioskowanego programu lekowego.

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

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa

Definicja

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

Epidemiologia

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

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

Etiologia i patogenez

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

Obraz kliniczny

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy. Około 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 6. Klasyfikacja przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej wg Rai

Okres	Klasyfikacja Rai	Średnie przeżycie lata
0	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l	>12,5
I	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i limfadenopatia	8
II	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i spleno+ i/lub hepatomegalia	6
III	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i Hb ;11,0 g/dl	1,5-2
IV	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i małopłytkowość, Plt < 100 G/l	1,5-2
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai		
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l	Niskie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
	Limfocytoza bezwzględna >5 g/l i Hb ;11,0 g/dl, i/lub małopłytkowość, Plt < 100 G/l	Wysokie ryzyko

Tabela 7. 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 ⁹ /l	2

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

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

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

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

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

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

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

Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach, zaleca się podawanie chlorambucilu (10 mg/m²/d. w dniach 1.–

7. co 4 tygodnie, przez 6–12 miesięcy), zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-Lite) lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 8. Wskazania do rozpoczęcia leczenia CLL wg IWCLL

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

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

Zaburzenia cytogenetyczne i mutacje genowe jako markery prognostyczne

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

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

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

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono dane otrzymane od NFZ pismem z dnia 15.03.2019 r. znak DGL.4450.67.2019 2019.15584.PD dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1.

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: C91.1 według danych NFZ

Rok realizacji	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym	Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym
2014	14 641	15 740
2015	15 686	16 707
2016	16 982	17 985
2017	17 940	18 902
2018	18 788	19 798
Łącznie	30 968	33 056

Tabela 10. Liczebność wnioskowanej populacji według opinii ekspertów

Liczba pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53	Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz	Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak Prezes PTHiT
---	--------------------------------	---

Obecna l. chorych w Polsce	z nawrotem do 24 mies. (...)	30	50
	z opornością na CIT niezależnie od linii	300	30
L. nowych zachorowań/rok	z nawrotem do 24 mies. (...)	30	35
	z opornością na CIT niezależnie od linii	250	20
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana	z nawrotem do 24 mies. (...)	85	30/rok
	z opornością na CIT niezależnie od linii	75	20/rok

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 12 lutego 2019 r. Odnaleziono 6 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z CLL.

Wg wytycznych NCCN z 2015 r. lekiem rekomendowanym w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL jest ibrutynib. Również najnowsze wytyczne ESMO z 2015 r. rekomendują ibrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii, natomiast wytyczne BSH z 2015 r. zalecają terapię ibrutynibem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu \geq II linii CLL

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, <i>complete remission</i>), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, <i>progression-free survival</i>) i całkowitego czasu przeżycia (OS, <i>overall survival</i>). U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del17p), zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytotredukcyjne i/lub tylko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.</p> <p>W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), chory może pozostać jedynie w obserwacji.</p> <p>Jako leczenie pierwszej linii zaleca się immunochemioterapię opierającą się na schemacie FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Strategie wykorzystujące leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem rytuksymabu lub konsolidujące za pomocą alemtuzumabu w tym wskazaniu klinicznym są przedmiotem badań i nie są obecnie</p>

	<p>zalecane. W przypadku gdy nie można zastosować FCR w pełnych dawkach zaleca się podawanie chlorambucylu, zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii a bo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.</p> <p>W przypadku stabilizacji choroby lub progresji po immunochemioterapii za pomocą FCR, pacjenci z del 17p są kandydatami do leczenia alemtuzumabem z wysokimi dawkami glikokortykosterydów (metyloprednizon lub deksametazon) podawanych w pulsach.</p> <p>W przypadku osób młodszych (< 55. rz.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT.</p> <p>Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy można zastosować alemtuzumab. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych (ofatumumab i ibrutynib).</p>
<p>PTHiT + PALG- CLL 2016 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowej/opornej PBL</u></p> <p>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL, w przypadku nawrotu do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii 1 linii lub oporności oraz braku delecji 17 p lub mutacji TP 53:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci młodszy bez innych chorób: ibrutynib*, bendamustyna + R, HDMP/-R, badania kliniczne, w remisji rozważyć allo-HSCT; ▪ pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutynib*, bendamustyna + R, zredukowany FCR/CCR, HDMP/-R, badania kliniczne. <p>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL, w przypadku nawrotu do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii 1 linii lub oporności oraz delecji 17 p lub mutacji TP 53:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci młodszy bez innych chorób: ibrutynib, idelalazyb + R, HDMP/-R, rozważyć allo-HSCT, badania kliniczne; ▪ pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutynib, idelalazyb + R, HDMP/-R, badania kliniczne; <p>Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesięcy w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR lub CCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w I linii.</p> <p>W przypadku wcześniejszego nawrotu lub opornej postaci CLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w I linii.</p> <p>Terapia zawierająca rytuksymab powinna być rozważona u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej tego leku. U chorych z delecją 17p lub mutacją p53, pierwotnie opornych lub z nawrotem <24 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na fludarabinę, należy rozważyć zastosowanie nowych inhibitorów przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy – ibrutynibu lub idelalazybu z rytuksymabem. W najbliższej przyszłości można również oczekiwać rejestracji wenetoklaksu w Unii Europejskiej dla tej grupy chorych.</p> <p>W przypadku braku dostępności do nowych leków możliwe jest podanie alemtuzumabu, dużych dawek glikokortykosteroidów z rytuksymabem lub leków eksperymentalnych w ramach badań klinicznych.</p> <p>Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku. U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab. Lekiem wykazującym skuteczność w grupie chorych opornych i nawrotowych jest ofatumumab.</p> <p>Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) zalecana jest jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</p>
<p>NICE (Wielka Brytania) 2017</p>	<p>Ibrutynib w monoterapii jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy przeszli przynajmniej jedną wcześniejszą terapię lub • u których potwierdzono obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i u których chemioterapia nie jest wskazana.
<p>ESMO 2017 (Europa)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL</p> <p>Podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL; terapia I linii może być ponownie zastosować jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiły co najmniej 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii i jeśli nie stwierdzono mutacji/delecji TP53.</p> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści BCL2 wenetoklaks • inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutynib,

	<ul style="list-style-type: none"> PI3K inh bitor idelalizy w skojarzeniu z rytuksymabem, inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji <i>TP53</i>. Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie. <p>Pacjentom, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ani progresji choroby po leczeniu inhibitorami kinaz można zaproponować terapię innym inhibitorem kinaz lub antagonistą BCL2 jeśli będą dostępne. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT.</p>			
	<p><u>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</u></p> <table border="1"> <tr> <td> <p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib Idelalizy ± rytuksymab wenetoklaks ± rytuksymab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutynib Alemtuzumab ± rytuksymab Chlorambucyl + rytuksymab FCR w mniejszych dawkach HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Obinutuzumab Ofatumumab PCR w mniejszych dawkach Wenetoklaks Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> Bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib lub idelalizy </td> <td> <p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku <65 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib Idelalizy + rytuksymab wenetoklaks + rytuksymab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutyn b Alemtuzumab ± rytuksymab Bendamustyna + rytuksymab FC + ofatumumab FCR HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Obinutuzumab Ofatumumab PCR Wenetoklaks Bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib Bendamustyna, rytuksymab + idelalizy </td> <td> <p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib wenetoklaks + rytuksymab Idelalizy + rytuksymab Wenetoklaks <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutynib Alemtuzumab ± rytuksymab HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Ofatumumab </td> </tr> </table>	<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib Idelalizy ± rytuksymab wenetoklaks ± rytuksymab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutynib Alemtuzumab ± rytuksymab Chlorambucyl + rytuksymab FCR w mniejszych dawkach HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Obinutuzumab Ofatumumab PCR w mniejszych dawkach Wenetoklaks Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> Bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib lub idelalizy 	<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku <65 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib Idelalizy + rytuksymab wenetoklaks + rytuksymab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutyn b Alemtuzumab ± rytuksymab Bendamustyna + rytuksymab FC + ofatumumab FCR HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Obinutuzumab Ofatumumab PCR Wenetoklaks Bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib Bendamustyna, rytuksymab + idelalizy 	<p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib wenetoklaks + rytuksymab Idelalizy + rytuksymab Wenetoklaks <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutynib Alemtuzumab ± rytuksymab HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Ofatumumab
<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib Idelalizy ± rytuksymab wenetoklaks ± rytuksymab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutynib Alemtuzumab ± rytuksymab Chlorambucyl + rytuksymab FCR w mniejszych dawkach HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Obinutuzumab Ofatumumab PCR w mniejszych dawkach Wenetoklaks Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> Bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib lub idelalizy 	<p>Chorzy bez del(11q) lub del(17p) Pacjenci w wieku <65 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib Idelalizy + rytuksymab wenetoklaks + rytuksymab <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutyn b Alemtuzumab ± rytuksymab Bendamustyna + rytuksymab FC + ofatumumab FCR HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Obinutuzumab Ofatumumab PCR Wenetoklaks Bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib Bendamustyna, rytuksymab + idelalizy 	<p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib wenetoklaks + rytuksymab Idelalizy + rytuksymab Wenetoklaks <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Akalabrutynib Alemtuzumab ± rytuksymab HDMP + rytuksymab Idelalizy Lenalidomid ± rytuksymab Ofatumumab 		
<p>NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)</p>				
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL <u>Terapia w przypadku nawrotu choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizy w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib (grade IB) nie zaleca się dodawanie bendamustyny do BCR (grade IV) wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem może być stosowany u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni schematem BCR (grade I B) chemioterapia powinna być rozważona u pacjentów w przypadku nawrotu po przedłużonej remisji (grade III) wenetoklaks jest terapią z wyboru u pacjentów w przypadku braku odpowiedzi na leczenie BCR (grade III) 			

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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz	Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak Prezes PTHiT
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Te opcje są mało skuteczne u pacjentów z opornością lub wczesną wznową u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, gdyż odpowiedzi są z reguły niepełne i krótkotrwałe. U tych chorych ponadto możliwości zastosowania chemioterapii o istotnym potencjale mielo/immunosupresyjnym są ograniczone z uwagi na wcześniejsze leczenie, w szczególności na częsta przedłużoną mielosupresję po analogach puryn. Dlatego też przy obecnych dostępnych w Polsce możliwościach leczenia przedmiotowej grupy chorych, aktualnie stosowane opcje leczenia mają najczęściej charakter mało skutecznego leczenia paliatywnego.”	„Mała skuteczność, krótka odpowiedź, znana toksyczność”
Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów	„Dostęp do brutyn bu i innych małych cząsteczek dla wszystkich chorych, u których jest to uzasadnione aktualnym stanem wiedzy medycznej, bez ograniczeń natury administracyjnej.”	„Refundacja brutyn bu i wenetoklaksu, ewentualnie idelalisibu”
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	„szczególnie osoby starsze i/lub obciążone istotnymi klinicznie chorobami współistniejącymi, u których kolejna linia leczenia potencjalnie mielotoksyczna nie jest opcją terapeutyczną.”	„Pacjenci z opornością na wcześniejsze linie terapii”
Inne	-	„Ibrutyn b w w/w wskazaniu jest powszechnie uznawany jako najlepsza opcja terapeutyczna”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2019.19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa C91.1 są:

- obinutuzumab w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”
- ibrutynib w ramach programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”
- wenetoklaks w ramach programu lekowego B.103. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)”
- w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia): bleomycyna, bendamustyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, interferon alfa-2B, karboplatyna, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargasum, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna.

Do leczenia obinutuzumabem kwalifikowani są wyłącznie chorzy z PBL uprzednio nieleczeni, natomiast do terapii wenetoklaksem tylko pacjenci z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem. Z kolei aktualny program „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” kwalifikuje chorych z nawrotową lub oporną PBL z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Szczegółowe dane dotyczące aktualnych warunków refundacji produktu leczniczego Imbruvica przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Aktualne warunki finansowania leku Imbruvica [PLN]

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg	90 kaps.	05909991195137	24885,80	26130,09	26130,09	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa	<p>„Dla pacjentów bez obecności del(17p)/mutacji TP53, u których wystąpił szybki nawrót (do 24 mies.) lub oporność na zastosowane leczenie, wytyczne w pierwszej kolejności zalecają stosowanie nowych terapii celowanych, tj. inhibitorów limfocytów B, do których poza ibrutynibem, należą także idelalizyb (stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem) i wenetoklaks. Jednakże leki te nie są obecnie refundowane w Polsce, przez co nie stanowią komparatorów dla ibrutynibu.</p> <p>W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii, wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie szeregu różnych terapii obejmujących chemioterapię oraz immunochemioterapię (...)</p> <p>W toku prac nad raportem HTA przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych (...) Wyniki przeprowadzonych ankiet wskazują, iż niemożliwe jest wskazanie jednego czy kilku wiodących schematów leczenia CLL aktualnie stosowanych w Polsce, zatem standardem postępowania w Polsce – a zarazem komparatorem dla ibrutynibu – jest klasyczna terapia (SOC, ang. standard of care) rozumiana jako przekrój różnego rodzaju schematów chemioterapii i immunochemioterapii aktualnie refundowanych w Polsce w omawianym wskazaniu.”</p>	<p>Wybór zasadny, zgodny z aktualną polską praktyką kliniczną, rekomendacjami klinicznymi oraz opiniami ekspertów.</p> <p>Schematy CIT wchodzące w skład terapii standardowej zostały wyznaczone przez wnioskodawcę w oparciu o odpowiedzi ankietowanych ekspertów.</p> <p>Ostatecznie w analizach wnioskodawcy przyjęto, że terapia standardowa składa się z następujących schematów: R-CD, BEND+RTX, CLB+RTX, FCR-lite, HDMP+RTX.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib, IBR) stosowanego u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż. w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego lub oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Para-metr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> nawrót choroby stwierdzony do 24 miesiąca od rozpoczęcia leczenia systemowego z zastosowaniem przeciwciała anty CD20 skojarzonego z analogiem puryn lub z bendamustyną w pierwszej linii leczenia, bezpośrednio poprzedzającą kwalifikację do wnioskowanego programu lekowego, oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)), zastosowaną w linii leczenia bezpośrednio poprzedzającą kwalifikację do wnioskowanego programu lekowego. 	Pacjenci z CLL nieleczeni wcześniej.	Nie uwzględniono w PICOS zapisu odnośnie populacji pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53. Zgodnie z programem lekowym B.92 pacjenci z szybko nawracającą lub oporną na leczenie CLL, z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 są kwalifikowani do leczenia ibrutynibem. Z tego względu z populacji docelowej wyłączeni są chorzy z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53.
Interwencja	Ibrutynib w monoterapii	-	Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w ChPL produkt leczniczy Imbruvica (brutyn b) stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Schemat ten jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Wnioskodawca nie włączył badań w których ibrutynib był stosowany w skojarzeniu z innym leczeniem, ponieważ wnioskowano wyłącznie o refundację leku Imbruvica w Programie lekowym w monoterapii.
Komparatory	Terapia standardowa (SOC, ang. standard of care)*	-	Uwagi dotyczące oceny wyboru komparatora przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
P o n	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) 	-	Brak uwag.

	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie • jakość życia • toksyczność terapii 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne • Badania obserwacyjne prospektywne • Badania retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów (efektywność rzeczywista) • Przeglądy systematyczne 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne bez randomizacji • Badania obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów • Opisy pojedynczych przypadków (case study) 	Brak uwag.
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, doniesienia konferencyjne i raporty opublikowane do badań pełnotekstowych. 	-	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim • Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, doniesienia konferencyjne i raporty opublikowane do badań pełnotekstowych. 	-	Brak uwag.

Pojęcie *standard of care* (SOC) obejmuje przekrój stosowanych w aktualnej praktyce klinicznej opcji terapeutycznych w ramach leczenia CLL, spośród których najczęściej podawane są: bendamustyna z rytuksymabem, HDMP (wysokie dawki metyloprednizolonu) z rytuksymabem, schemat R-CD (rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon), schemat FCR-lite (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab w zredukowanej dawce), chlorambucyl z rytuksymabem.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, CENTRAL The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Jako ostatnią datę wyszukiwania dla ocenianej interwencji wnioskodawca podał 29.06.2018 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.03.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleziono 2 aktualizacje badań (Winqvist 2018, RESONATE/Byrd 2019), które zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zakwalifikowano dwa badania z randomizacją, włączono 2 pierwotne badania z randomizacją dla porównania pośredniego pomiędzy ibrutynibem (IBR) i terapią standardową (SOC), z wykorzystaniem wspólnej grupy referencyjnej ofatumumabu (OFA):

- **RESONATE** badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem ofatumumabu;
- **Österborg 2016** badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ofatumumabu ze stosowaniem terapii standardowej.

Do oceny efektywności rzeczywistej włączono 1 retrospektywne badanie jednoramienne:

- **Winqvist 2016** badanie w ramach którego zaprezentowano wyniki dla populacji z nawrotową/oporną CLL bez obecności del(17p)/mTP53.

Dodatkowo do AKL włączono 3 publikacje, prezentujące wyniki porównania pośredniego IBR względem SOC, w ramach którego dane dotyczące SOC pochodziły z rejestrów pacjentów:

- **Doubek 2016** efektywność praktyczną SOC oceniono na podstawie wyników zgromadzonych w akademickiej bazie danych CLLEAR (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia Registry), obejmującą

145 pacjentów z CLL leczonych w Czechach w latach 2012-2015, którzy w ramach \geq II linii terapii otrzymali SOC.

- **Salles 2016** wykorzystano wyniki francuskiego rejestru Lyon Sud, obejmującego 390 pacjentów z CLL, w większości zdiagnozowanych w latach 1990–2014. Efektywność praktyczną SOC ustalono na podstawie danych 263 pacjentów leczonych w \geq 2 linii terapii.
- **Hansson 2017** efektywność praktyczną SOC ustalono na podstawie historycznych danych rejestrowych z regionu Sztokholmu (historyczna „kohorta sztokholmska”), które pochodzą z okresu 2002–2013 i obejmują 144 konsekwentnie włączanych pacjentów z CLL, którzy przyjmowali \geq 2 linie leczenia.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również opublikowane przeglądy systematyczne i metaanalizy odnoszące się do ocenianego problemu decyzyjnego (ocena skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu w \geq II linii leczenia CLL): *Caron 2017, Sorensen 2017, Yun 2017, Leong 2016, Nachtnabel 2014.*

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IBR vs OFA			
RESONATE / Byrd 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics, Janssen	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie wieloośrodkowe (67 ośrodków), międzynarodowe (USA, Europa i Australia), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą <p>Czas obserwacji (miesiące): mediana okresu obserwacji 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6);</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przyjmowania IBR 8,6 mies., ✓ czas przyjmowania OFA 5,3 mies. <p>Dawkowanie: - IBR: p.o. w dawce dziennej 420 mg (3x140 mg kapsułka) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności - OFA: i.v. do łącznie 24 tygodni (300 mg 1x w tyg. 1, następnie 2000mg 1x w tyg. przez 7 tyg., następnie co 4 tyg. przez 16 tyg.) lub do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności</p> <p>Pacjenci z ramienia OFA (o IBR po wykazaniu progresji choroby potwierdzonej przez NK - około 4 mies. od randomizacji ostatniego pacjenta (cross-over).</p> <p>Na czas wykonania analizy pośredniej, czas przyjmowania: IBR wyniósł 8,6 mies., OFA 5,3 mies.</p> <p>Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT (analiza bezpieczeństwa)</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3 na 5 pkt.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLL lub SLL wymagające leczenia; • co najmniej jedna wcześniejsza terapia; • brak możliwości leczenia analogami puryn z powodu: krótkiego okresu (mniej niż 3 lata) bez progresji choroby po immunochemioterapii (co najmniej 2 cykle) lub chorób współistniejących, skończonego 70 r.ż. lub delecji chromosomu 17p13.1; • stan sprawności w skali ECOG <2; • bezwzględna liczba neutrofilii \geq750/μl; • liczba płytek krwi \geq30000/μl; • brak zaburzeń nerek i wątroby. <p>Kryteria wyłączenia: Konieczność stosowania warfaryny lub silnych inhibitorów CYP3A4/5.</p> <p>Liczebność populacji: 391</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBR (dawka 420 mg/dobę; doustnie), N=195 vs OFA N=196 • Chorzy z delecją 17p: 127 IBR N=63 () vs OFA N=64 () • Chorzy bez delecji 17p: 264 IBR N=132 (68%) vs OFA N=131 (67%) <p>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 103 (26%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ z grupy IBR: 27 (14%) ✓ z grupy OFA: 76 (39%) 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję (ang. Independent Committee Review, IRC) <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie bez progresji choroby PFS ocenione przez badaczy; • odpowiedź na leczenie: oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 po uwzględnieniu aktualizacji z 2012 r.: ORR, CR; PR; SD; PD; • przeżycie całkowite (OS); • bezpieczeństwo; • jakość życia.

	Hipoteza: <i>superiority</i>		
OFA vs SOC			
<p>Österborg 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline, Genmab</p>	<ul style="list-style-type: none"> badanie wieloośrodkowe (n=41, w tym 2 w Polsce), międzynarodowe (Europa, Azja, Izrael), badanie otwarte RCT porównujące OFA vs 'wybór lekarza' SOC (ang. physicians' choice) w układzie 2:1. <ul style="list-style-type: none"> ✓ pierwsza randomizacja OFA vs SOC; ✓ druga randomizacja: OFA vs brak leczenia (obserwacja) pacjentów z grupy OFA, którzy nie mieli PD po 6 mies. terapii, randomizowano w układzie 2:1 do kontynuacji stosowania OFA lub obserwacji z zastosowaniem stratyfikacji jw. <p>Czas obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa OFA: 12 mies. grupa SOC: 5 mies. <p>Różnice wynikają z innego czasu leczenia oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ włączenia do okresu obserwacji pacjentów z grupy OFA, którzy przeszli ponowną randomizację; ✓ wyłączenia z grupy SOC pacjentów, którzy przeszli na OFA. <p>Dawkowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie OFA 8 tyg. infuzji, następnie 4 mies. infuzje (dawka 1: 300 mg; dawka 2–12: 2 000 mg) przez okres 24 tyg. (6 mies.); pacjentów bez progresji choroby po 6 mies. terapii, ponownie zrandomizowano w układzie 2:1 do grupy z wydłużoną terapią OFA (6 dodatkowych infuzji po 2000 mg co 4 tyg.) lub grupy poddanej obserwacji. SOC: wszystkie terapie stosowane do łącznie 24 tygodni, zgodnie z ChPL i lokalnymi zaleceniami, ostatecznie pacjenci przyjęli: <ul style="list-style-type: none"> ✓ schematy oparte na alemtuzumabie: 26% (terapia skojarzona: 12%, monoterapia: 14%), ✓ schematy oparte na lekach alkilujących 28% (terapia skojarzona: 28%, monoterapia: 0%), 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci ≥ 18 lat; diagnoza aktywnej, wymagającej leczenia CLL: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ze zmianami masywnymi (ang. bulky), tj. masywna limfadenopatia/masywne powiększenie węzłów chłonnych, definiowane min. 1 węzeł chłonny > 5 cm, ✓ opornej na leczenie fludarabiną BFR CLL (ang. fludarabine-refractory) wg IWCLL 2008 – oporność na fludarabinę definiowana jako brak odpowiedzi na min. 2 cykle terapii zawierającej fludarabinę lub PR lub trwającej mniej niż 6 miesięcy po min. 2 cyklach terapii zawierającej fludarabinę; co najmniej 2 wcześniejsze terapie CLL; stan sprawności wg ECOG 0-2. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyty allo-SCT; przebyty auto-SCT w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; transformacja CLL, białaczka prolimfocytowa PLL (ang. prolymphocytic leukemia); zajęcie CNS przez CLL; aktywna autoimmunologiczna anemia hemolityczna wymagająca leczenia oprócz AIHA związanej z progresją CLL wymagającą leczenia. <p>Liczebność populacji: 122</p> <ul style="list-style-type: none"> OFA N=79 vs SOC N=43 Chorzy z delecją 17p: OFA N=15 vs SOC N=9 Chorzy bez delecji 17p: OFA N=64 (81%) vs SOC N=34 (79%) <p>Z grupy OFA bez progresji choroby ponowna randomizacja (w układzie 2:1) po 6 mies. terapii : 37 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 24 pacjentów - dodatkowych 6 infuzji po 2000 mg co 4 tyg. lub ✓ 13 pacjentów – grupa poddana obserwacji. <p>Okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa OFA: mediana czasu leczenia 5,4 mies., grupa SOC: mediana czasu leczenia 2,1 mies. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję (NK) zgodnie z kryteriami IWCLL 2008. <p>Drugorzędowe punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez badaczy; odpowiedź na leczenie w ocenie NK i badaczy; przeżycie całkowite (OS); czas do zastosowania następnej terapii przeciwnowotworowej (tj. od randomizacji do następnej terapii, TNT); bezpieczeństwo; toksyczność terapii, jakość życia.

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ schematy oparte na bendamustynie: 11,6% (terapia skojarzona: 9,3%, monoterapia: 2,3%), ✓ schematy oparte na chlorambucylu: 9% (terapia skojarzona: 7%, monoterapia: 2%), ✓ schematy oparte na fludarabinie: 14% (terapia skojarzona: 12%, monoterapia: 2%), ✓ schematy oparte na glikokortykosteroidach: 7% (terapia skojarzona: 0%, monoterapia: 7%), ✓ schematy oparte na rytuksymabie ± terapia prednizonem 5% (terapia skojarzona: 5%, monoterapia: 0%) <p>Pacjenci z grupy SOC, którzy mieli progresję choroby, mogli otrzymywać terapię OFA przez maksymalnie 12 miesięcy (cross-over).</p> <p>Na czas wykonania analizy,</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie OFA pacjenci otrzymali medianę 6 cykli terapii (12 podań, 6 miesięcy); • w grupie SOC – medianę 3 cykli: 44% pacjentów otrzymało <3 cykli, 56% otrzymało 3-6 cykli. <p>Typ analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT – analiza skuteczności; • mITT (pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku w badaniu) – analiza bezpieczeństwa. <p>Hipoteza: <i>superiority</i></p>		
--	--	--	--

* badanie w toku; **ITT** – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat); mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat analysis); AIHA – autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna (ang. Autoimmune hemolytic anemia), **IWCLL** – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; **PLL** – białaczka pro limfocytowa (ang. Prolymphocytic leukemia); **SOC** – standard leczenia (ang. Standard of care); **PD** – progresja choroby (ang. progressive disease), **PR** – częściowa odpowiedź (ang. partial response)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5 „Efektywność rzeczywista” oraz w rozdziale 7 „Wyniki opracowań wtórnych”.

W badaniu RESONATE mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 3 w grupie ibrutinibu i 2 w grupie ofatumumabu, natomiast w badaniu Osterborg 2016 mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 4 w grupie ofatumumabu i 3 w grupie terapii standardowej. Lekami wcześniej stosowanymi były: leki alkilujące, analogi puryn, przeciwciała monoklonalne anty-CD20 i bendamustyna. W badaniu RESONATE około 45% pacjentów było opornych na analogi puryn zarówno w grupie IBR jak i OFA, natomiast w badaniu Osterborg 2016 około 100% zarówno w OFA jak i SOC. Skrótową charakterystykę populacji dotyczącej wcześniejszego leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka populacji dotycząca wcześniejszego leczenia.

Parametr	RESONATE		Osterborg 2016	
	IBR N = 195	OFA N = 196	OFA N=79	SOC N=43
Mediana (zakres) wcześniejszych terapii	3 (1–12)	2 (1–13)	4 (2–16)	3 (2–11)
Przynajmniej 3 wcześniejsze terapie	103 (53%)	90 (46%)	bd	bd
Leki alkilujące (%)	181 (93%)	173 (88%)	44 (56%)	19 (44%)
Bendamustyna	84 (43%)	73 (37%)	24 (30%)	18 (42%)
Analogi puryn	166 (85%)	151 (77%)	79 (100%)	43 (100%)
P/ciała anti-CD20	183 (94%)	176 (90%)	8 (10%)	11 (26%)
Oporność na analogi puryn	87 (45%)	88 (45%)	79 (100%)	43 (100%)

Źródło: AKL wnioskodawcy

Definicje głównych punktów końcowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Definicje głównych punktów końcowych

Punkt końcowy	Definicja			
Przeżycie całkowite, OS	Przeżycie całkowite pacjenta OS (ang. overall survival) to czas od randomizacji do zgonu pacjenta.			
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby PFS (ang. progression-free survival) to czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta.			
Odpowiedź na leczenie	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CLL			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">wg IWCLL 2008*</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">wg IWCLL 2018</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL (4 x 10⁹/L) ▪ Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm ▪ Brak typowych objawów CLL ▪ Odbudowa szpiku kostnego wyrażona poprzez ANC >100 000/microL (100x10⁹) ▪ Poziom hemoglobiny >11 g/dl (110g/l) ▪ Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL (4 x 10⁹/L) ▪ Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm ▪ Brak typowych objawów limfadenopatii; ▪ Brak typowych objawów choroby (CLL), ▪ Normalna wielkość wątroby, wielkość śledziony <13 cm, ▪ Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ▪ Poziom płytek krwi >100 x 10⁹/L ▪ Poziom hemoglobiny >11 g/dL (bez transfuzji i erytropoetyny), ▪ Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej </td> </tr> </tbody> </table>	wg IWCLL 2008*	wg IWCLL 2018	<p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL (4 x 10⁹/L) ▪ Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm ▪ Brak typowych objawów CLL ▪ Odbudowa szpiku kostnego wyrażona poprzez ANC >100 000/microL (100x10⁹) ▪ Poziom hemoglobiny >11 g/dl (110g/l) ▪ Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej
wg IWCLL 2008*	wg IWCLL 2018			
<p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL (4 x 10⁹/L) ▪ Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm ▪ Brak typowych objawów CLL ▪ Odbudowa szpiku kostnego wyrażona poprzez ANC >100 000/microL (100x10⁹) ▪ Poziom hemoglobiny >11 g/dl (110g/l) ▪ Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej 	<p>Obecność wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bezwzględna liczba limfocytów <4000/microL (4 x 10⁹/L) ▪ Brak węzłów chłonnych o średnicy >1,5 cm ▪ Brak typowych objawów limfadenopatii; ▪ Brak typowych objawów choroby (CLL), ▪ Normalna wielkość wątroby, wielkość śledziony <13 cm, ▪ Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ▪ Poziom płytek krwi >100 x 10⁹/L ▪ Poziom hemoglobiny >11 g/dL (bez transfuzji i erytropoetyny), ▪ Szpik kostny wolny od klonalnych komórek CLL potwierdzone w cytometrii przepływowej 			
Całkowita odpowiedź z niekompletną regeneracją szpiku kostnego CRi	Wszystkie kryteria spełnione dla CR, za wyjątkiem obecności neutropenii, niedokrwistości lub małopłytkowości niezwiązanej z CLL (prawdopodobnie związane z toksycznością leków).			
Częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR)	Obecność grudek szp ku kostnego u pacjentów z CR lub PR (oceniane metodą immunohistochemii).			
Częściowa odpowiedź (PR)	<p>Spełnienie przynajmniej jednego poniższego kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 50\%$ redukcja poziomu limfocytów w krwi obwodowej (w stosunku do wartości przed leczeniem) ▪ $\geq 50\%$ redukcja limfadenopatii (jeśli dotyczy) ▪ $\geq 50\%$ redukcja wielkości wątroby i/lub śledziony (jeśli dotyczy) <p>Jedno lub więcej kryteriów z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$ lub poprawa o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia ▪ Poziom płytek krwi > 100 x 10⁹/L lub 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia ▪ Poziom hemoglobiny >11 g/dL lub 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia 			

Stabilna choroba (SD)	Brak kwalifikacji do CR, PR lub progresji. SD jest równoznaczne z brakiem odpowiedzi na leczenie.
Progresja choroby (PD)	Jedno lub więcej kryteriów z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pojawienie się powiększenia węzłów chłonnych (>1,5 cm), splenomegalii lub hepatomegalii ▪ $\geq 50\%$ wzrost wielkości węzłów, śledziony, wątroby ▪ $\geq 50\%$ wzrost bezwzględnej wartości limfocytów $\geq 5 \times 10^9/L$ lub więcej* ▪ Transformacja Richtera potwierdzona biopsją węzłów chłonnych Rozwój neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości lub objawów ogólnych charakterystycznych dla CLL

Źródło: AKL wnioskodawcy; IWCLL – International Workshop Group on CLL; *W 2012 roku wprowadzono doprecyzowanie, iż pojawienie się limfocytozy nie jest kryterium decydującym o progresji choroby lub niepowodzeniu leczenia.

Tabela 19. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza														
Skala sprawności WHO/ECOG	<p>Skala sprawności WHO/ECOG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień sprawności</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>zgon</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień sprawności	Opis	0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia	3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia	4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku	5	zgon
Stopień sprawności	Opis														
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności														
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy														
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność przebywania w łóżku około połowy dnia														
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia														
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku														
5	zgon														
Kwestionariusz FACIT-F	<p>Kwestionariusz FACIT-F jest narzędziem służącym do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem u pacjentów poddawanych terapii z powodu obecności chorób przewlekłych. Zmęczenie postrzegane jest jako spadek energii, słabość oraz obniżenie aktywności. Narzędzie FACIT-F składa się z 5 części oceniających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan i samopoczucie fizyczne (ang. <i>Physical Well-Being</i>, PWB) – 7 pytań, • funkcjonowanie społeczne i rodzinne (ang. <i>Social/Family Well-Being</i>, SFWB) – 7 pytań, • funkcjonowanie emocjonalne (ang. <i>Emotional Well-Being</i>, EWB) – 6 pytań, • funkcjonowanie w życiu codziennym (ang. <i>Functional Well-Being</i>, FWB) – 7 pytań, • zmęczenie (ang. <i>Fatigue Subscale</i>, FS) – 13 pytań. <p>Każde pytanie oceniane jest w pięciostopniowej skali 0–4. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.</p>														
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest to 30-punktowy kwestionariusz, który składa się z kilku części oceniających:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólny stan zdrowia, • stan funkcjonalny (stan fizyczny, stan emocjonalny, zdolności poznawcze, zdolność pełnienia określonej roli społecznej, aspekty socjalne), • objawy chorobowe (zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból), • pytania dodatkowe (dotyczące utraty apetytu, duszności, bezsenności, zaparc, biegunki oraz trudności finansowych będących konsekwencją choroby). <p>Każdy z parametrów oceniany jest w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.</p>														
Kwestionariusz EORTC QLQ CLL16	<p>Kwestionariusz EORTC QLQ-CLL16 składający się z 16 pytań dotyczących oceny objawów związanych z CLL. Kwestionariusz podzielony jest na kilka części dotyczących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmęczenia (subskala F, ang. <i>Fatigue Scale</i>), • skutków ubocznych leczenia (subskala TSE, ang. <i>Treatment Side Effects Scale</i>), • objawów choroby (subskala DES, ang. <i>Disease Effects Scale</i>), • zakażeń (subskala I, ang. <i>Infection Scale</i>), • aspektów społecznych (subskala SP, ang. <i>Social Problems Scale</i>), • przyszłych problemów zdrowotnych (subskala FH, ang. <i>Future Health Scale</i>). 														

	Każdy z parametrów mierzony jest w skali 1–4, a wyniki przeliczane są na ocenę w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym gorsza jakość życia pacjenta.
Kwestionariusza stanu zdrowia HCQ (ang. Health Change Questionnaire)	Kwestionariusz stanu zdrowia HCQ zawiera jedno pytanie, w którym pacjent proszony jest o ocenę ogólnej zmiany w stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia badania. Odpowiedzi w kwestionariuszu HCQ uszeregowane są w skali 1–9, gdzie im wyższa wartość, tym pacjent gorzej ocenia swój stan zdrowia. Wynik równy 3 lub mniej wskazuje na poprawę jakości życia pacjenta.

Źródło: ¹http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf
http://www.npcrc.org/files/news/ECOG_performance_status.pdf (dostęp 18.02.2019 r.); AKL wnioskodawcy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego w skali Jadad i *Cochrane Handbook*, natomiast badań wtórnych w skali AMSTAR.

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad oraz narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration.

Ocena badań RCT: RESONATE; Österborg 2016 za pomocą Cochrane Collaboration oraz skali JADAD została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg Cochrane Handbook oraz wg skali JADAD.

Domena	RESONATE*	Österborg 2016*
Cochrane Collaboration		
Alokacja pacjentów	Niskie	Niskie
Utajnienie alokacji	Niskie	Niskie
Zaślepienie personelu i pacjenta	Niskie	Niskie
Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Niskie	Niskie
Niekompletność danych	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niejasne
Inne	Niskie	Niskie
Skala JADAD		
punktacja w skali od 0-5pkt	3 pkt	2 pkt

* Źródło: AKL wnioskodawcy

Badania wtórne oceniono w skali AMSTAR. Jakość przeglądu Yun 2017 została oceniona jako niska, a jakość pozostałych 4 przeglądów Caron 2017, Sorensen 2017, Leong 2016, Nachtnabel 2014 została oceniona jako krytycznie niska.

Komentarz analityków Agencji:

- W badaniu RESONATE nie było zaślepienia, badanie miało charakter otwarty, autorzy badania podali informację o kontroli dotyczącej danych dla wyników badania (brak dostępu do danych dla personelu związanego ze sponsorem badania). Zdaniem analityków Agencji zasadne wydaje się stwierdzenie wysokiego ryzyka błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu).
- W badaniu Österborg 2016 nie było zaślepienia, a badanie miało charakter otwarty. Zdaniem analityków Agencji zasadne wydaje się stwierdzenie wysokiego ryzyka błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu).
- W badaniu RESONATE ocena wyników pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) przeprowadzona przez niezależnego badacza oraz przez zaślepioną niezależną komisję oceniającą, może wskazywać na występowanie niejasnego błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych). Ocena niezależnej komisji dotyczy PFS i odpowiedzi na leczenie tylko dla okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- “Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej.”

- „Istotnym ograniczeniem powyższych opracowań wydaje się heterogeniczna populacja obejmująca nie tylko pacjentów z CLL, ale również z innymi wskazaniami, w których IBR nie został dopuszczony do stosowania lub zalecany jest w wyższej dawce dobowej niż w CLL (560 mg w MCL vs 420 mg w CLL).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Z tego względu do analizy kwalifikowano badania, w których populację stanowili pacjenci z CLL/SLL wcześniej leczeni co najmniej 1 terapią nakierowaną na CLL, bez ograniczenia do 24-miesięcznego okresu w którym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, musiał wystąpić nawrót choroby.
- Przy uwzględnieniu jednostki chorobowej, występuje jest relatywnie krótki okres obserwacji.
- Przy stosowaniu ibrutynibu „jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witamy K” jest jednym z kryteriów wykluczających z udziału w uzgodnionym programie lekowym. Jedynie badanie RESONATE z badań ibrutynibu włączonych do analizy mają w kryteriach wyłączenia zapis uwzględniający ten wymóg.
- Jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka. Jedynie badanie RESONATE włączonych do analizy mają w kryteriach wyłączenia zapis uwzględniający ten wymóg.
- W badaniu RESONATE brała udział większa liczebność próby w porównaniu z badaniem Osterborg 2016.
- W badaniu RESONATE odnotowano większy odsetek pacjentów z obecnością del(17p) i starszy wiek, natomiast w badaniu Osterborg 2016 zaobserwowano populacja pacjentów większą medianą poprzednio stosowanych terapii.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań zaprezentowanych w postaci abstraktów i plakatów konferencyjnych, zatem są dowodami o niskiej jakości.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Do przeprowadzenia porównania pośredniego IBR względem OFA z dostosowaniem wykorzystano metodę Buchera.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy)::

Zdaniem wnioskodawcy uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

- „Brak porównania bezpośredniego IBR z SOC, co spowodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera, aczkolwiek z uwagi na wyniki obu badań wskazujące na przewagę IBR względem OFA oraz OFA względem SOC wnioskowanie odnośnie różnic pomiędzy IBR a SOC jednoznacznie wskazuje na IBR jako terapię preferowaną a niepewność może dotyczyć jedynie różnic w wielkości efektu zdrowotnego. Potwierdzeniem wyników porównania pośredniego są także wyniki analizy efektywności rzeczywistej.”
- „Różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównań pośrednich odnośnie do liczebności i charakterystyk wyjściowych populacji.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu ze schematami terapii standardowej.
- Ofatumumab nie jest lekiem refundowanym, a w analizie wnioskodawcy podkreślono, że nie stanowi on komparatora w warunkach polskich dla IBR.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA przedstawiono analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu pacjentów w wieku powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy klinicznej zakwalifikowano badanie pierwotne umożliwiające porównanie bezpośrednie ibrutynibu z ofatumumabem (badanie RESONATE). Wnioskodawca włączył także do analizy klinicznej badanie Osterborg 2016 odnoszące się do stosowania ofatumumabu w porównaniu do terapii standardowej.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie IBR względem SOC z dostosowaniem metodą Büchera w populacji ogólnej. Interwencję ocenianą (IBR) i komparator (SOC) najpierw porównano ze wspólną grupą referencyjną (OFA), wyznaczając ryzyko względne (RR) lub hazard względny (HR) wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI, a następnie obliczono wartości RR/HR wraz z 95%CI dla porównania IBR z SOC.

Wyniki porównań bezpośrednich w odniesieniu do badania RESONATE oraz Österborg 2016, znajdują się w rozdziale 4.1. wnioskodawcy.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

Komentarz analityków Agencji:

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, zaprzestanie terapii. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej przedstawiono w rozdziale 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy niniejszej analizy.

- **Przeżycie całkowite**

Zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (Hallek 2008) przeżycie całkowite OS jest definiowane jako „czas od rozpoczęcia leczenia w badaniu do czasu śmierci, niezależnie od powodu” mierzony w populacji ITT.

W badaniu RESONATE nie została osiągnięta mediana czasu całkowitego przeżycia zarówno dla IBR jak i OFA. Mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniach wynosiła od 9,4 miesiąca do 44 miesięcy. Ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, istotnie statystycznie poprawił całkowite przeżycie pacjentów z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies.

W porównaniu pośrednim odnotowano, że IBR istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu z SOC w populacji ogólnej, zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 71% (HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies, o 64% (HR=0,33; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 19 mies., o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,52) przy medianie okresu obserwacji 44 mies.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie całkowite OS, wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna.

Punkt końcowy	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji OFA vs SOC	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
Przeżycie całkowite	Analiza z cenzurowaniem dla IBR						
	9,4 mies.	NR [bd] vs NR [bd]	0,43 [0,24; 0,79]	5 mies. vs 12 mies.	14,5 mies. [8,9; 23,6] vs 19,2 mies. [12,2; 31,5]	1,47 [0,87; 2,44]	0,29 [0,13; 0,64]
	19 mies. ^a		0,48 [0,28; 0,80]				0,33 [0,16; 0,68]
	44 mies.		0,37 [0,22; 0,62] ^b				0,25 [0,12; 0,52]
			0,43 [0,22-0,83] ^c	-	-	-	
	[Redacted]						
[Redacted]							

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); AKL wnioskodawcy^a Na podstawie publikacji **Brown 2016a**;^b Na podstawie publikacji **Byrd 2017b** - wyniki analizy wrażliwości z dostosowaniem do cross-over, przeprowadzonej metodą RPSFT (ang. Rank Preserving structural failure time);^c Na podstawie publikacji **Byrd 2019** - wyniki analizy wrażliwości z dostosowaniem do cross-over.

• Jakość życia

Wykorzystane metody oceny jakości życia w badaniach RESONATE i Österborg 2016 uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego IBR vs SOC.

Jakość życia w badaniu RESONATE została poddana ocenie przy pomocy kwestionariusza FACIT-F (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), który stanowi narzędzie do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem u pacjentów poddawanych terapii z powodu obecności chorób przewlekłych. Zmęczenie postrzegane jest jako spadek energii, słabość oraz obniżenie aktywności. Klinicznie znaczącą poprawę jakości życia związaną ze zmęczeniem w populacji ogólnej, mierzoną od wartości początkowej do 24 tygodnia, zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia OFA w w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w dłuższym horyzoncie czasowym.

W badaniu RESONATE jakość życia pacjentów została zmierzona także w oparciu o 30 punktowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30). Szczegółowe dane dotyczące jakości życia znajdują się w rozdziale 4.1.4 wnioskodawcy. Jakość życia (EORTC QLQ-C30) u pacjentów leczonych IBR vs OFA w populacji ogólnej, mierzoną od wartości początkowej do 24 tyg., zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia OFA w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies., jednak nie odnotowano istotnie statystycznie różnicy.

Jakość życia w badaniu Osterborg 2016 zmierzono przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ CLL16, który dotyczy oceny objawów związanych z CLLzmęczenia, skutków ubocznych leczenia, objawów choroby, zakażeń, aspektów społecznych, przyszłych problemów zdrowotnych. Ponadto w badaniu Osterborg 2016 jakość życia pacjentów została poddana ocenie przy pomocy kwestionariusza stanu zdrowia HCQ (ang. Health Change Questionnaire), dotyczący oceny ogólnej zmiany w stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia badania. Szczegółowe dane dotyczące jakości życia znajdują się w rozdziale C.2.4. wnioskodawcy.

- **Przeżycie wolne od progresji**

Zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 (Hallek 2008) przeżycie wolne od progresji PFS definiowano jako „czas od rozpoczęcia leczenia w badaniu do czasu obiektywnie określonej progresji choroby lub śmierci”.

W badaniu RESONATE nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia bez progresji dla IBR, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca. Ibrutynib istotnie statystycznie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 78% (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32; p<0,001). Mediana PFS w grupie leczonych ibrutynibem nie została osiągnięta dla mediana okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

W porównaniu pośrednim zaobserwowano, że przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie dłuższe w ramieniu IBR w porównaniu z grupą SOC, niezależnie od rodzaju podmiotu, który dokonał oceny wyników (niezależna komisja lub badacz). W ocenie niezależnej komisji, ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w wyniku porównania pośredniego z SOC, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 83% (HR=0,17; 95%CI: 0,10; 0,31) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji PFS, wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna

Punkt końcowy	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji	Ocena niezależnej komisji						
	9,4 mies.	NR [bd] vs 8,1 mies. [7,2; 8,3]	0,22 [0,15; 0,32]	5 mies. vs 12 mies.	3,6 mies. [1,9; 6,7] vs 5,4 mies. [4,3; 7,0]	1,27 [0,81; 2,00]	0,17 [0,10; 0,31]
	Ocena badacza						
	9,4 mies.	bd	0,13 [0,09; 0,21] ^a	5 mies. vs 12 mies.	4,5 mies. [2,0; 5,6] vs 7,0 mies. [5,4; 8,3]	1,79 [1,15; 2,86]	0,07 [0,04; 0,14]
	16 mies. ^b	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]	0,11 [0,07; 0,15]				0,06 [0,03; 0,11]
	19 mies. ^c	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]	0,11 [0,08; 0,15]				0,06 [0,04; 0,11]
	44 mies.	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]	0,13 [0,10; 0,18] ^d				0,07 [0,04; 0,12]

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

^a Na podstawie prezentacji **Barr 2014**;

^b Na podstawie publikacji **Dearden 2015**;

^c Na podstawie publikacji **Pagel 2016** oraz **Brown 2016a**;

^d Na podstawie publikacji **Byrd 2017b**; ^e

* W aktualizacji badania **Byrd 2019** przy medianie czasu obserwacji 44 miesięcy PFS dla ibrutinibu pozostaje znacznie dłuższy w porównaniu z ofatumumabem HR = 0,133; 95%CI: 0,1; 0,16).

- **Odpowiedź na leczenie**

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

W porównaniu pośrednim wykazano, że odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie IBR był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie SOC, niezależnie od podmiotu dokonującego oceny odpowiedzi na leczenie (niezależna komisja lub badacz). Zarówno w porównaniu IBR vs OFA, jak i SOC vs OFA na ORR składały się głównie częściowe odpowiedzi na leczenie.

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie, wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna

Punkt końcowy	Ocena	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
		Mediana okresu obserwacji	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Odpowiedź na leczenie	ORR (CR + PR (w tym PR-L, nPR))							
	Ocena niezależnej komisji	9,4 mies.	63% vs 4% ^a	15,33 [7,71; 30,48]	5 mies. vs 12 mies.	16% vs 38%	0,43 [0,21; 0,89]	35,76 [13,08; 97,75]
	Ocena badacza	9,4 mies.	85% vs 23% ^a	3,63 [2,80; 4,70]		37% vs 49%	0,75 [0,48; 1,18]	4,81 [2,87; 8,08]
		19 mies.	90% vs 25% ^b	3,61 [2,82; 4,62]		4,79 [2,87; 7,99]		
	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) / Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi)							
	Ocena niezależnej komisji	9,4 mies.	0% vs 0%	ND	5 mies. vs 12 mies.	0% vs 0%	ND	ND
	Ocena badacza	9,4 mies.	2% vs 1%	4,02 [0,45; 35,65]		5% vs 3%	1,84 [0,27; 12,59]	2,19 [0,12; 40,16]
		19 mies.	7% vs 1% ^c	14,07 [1,87; 105,98]		7,66 [0,47; 124,60]		
	Częściowa odpowiedź na leczenie (PR + PR-L + nPR)							
	Ocena niezależnej komisji	-	63% vs 4%	15,33 [7,71; 30,48]	5 mies. vs 12 mies.	16% vs 38%	0,43 [0,21; 0,89]	35,76 [13,08; 97,75]
	Ocena badacza	-	83% vs 23%	3,62 [2,78; 4,71]		33% vs 46%	0,70 [0,43; 1,13]	5,20 [2,98; 9,08]

CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CRi – całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. *complete response with incomplete hematopoietic recovery*); nPR – odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. *nodular partial response*); ORR – ogólny odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); PR-L – częściowa odpowiedź z limfocytozą (ang. *partial response with lymphocytosis*); ND – nie dotyczy; *** Okres obserwacji (mediana): OFA 12 mies., SOC 5 mies.

a) Obliczenia własne wnioskodawcy (ORR = CR/CRi + PR + PR-L).

b) Na podstawie publikacji **Brown 2015**.

c) Na podstawie publikacji **Pagel 2016**.

Komentarz analityków Agencji: Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

Zgodnie z kryteriami IWCLL całkowity odsetek odpowiedzi ORR (ang. *overall re-sponse rate*) jest definiowany jako liczba pacjentów, którzy uzyskali:

- całkowitą odpowiedź na leczenie, CR (ang. *complete response*);
- całkowitą odpowiedź bez całkowitej regeneracji szpiku kostnego CRi (ang. *complete response with incomplete bone marrow recovery*);
- częściową odpowiedź z obecnymi w szpiku kostnym „guzkami” limfatycznymi, nPR (ang. *no-dular partial response*);
- częściową odpowiedź na leczenie PR (ang. *partial response*).

Tabela 24. Zaprzestanie terapii – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna

Punkt końcowy	Przyczyna zaprzestania terapii	Badanie RESONATE IBR vs OFA		Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA		Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
		Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Zaprzestanie terapii	Ogółem	14% vs 37%	0,37 [0,25; 0,55]	23% vs 24%	0,97 [0,49; 1,89]	0,39 [0,18; 0,84]
	AE	4% vs 4%	1,12 [0,41; 3,03]	12% vs 13%	0,92 [0,34; 2,52] ^a	1,22 [0,30; 5,02]

Mediana okresu obserwacji dla IBR vs OFA 9,4 mies., mediana okresu obserwacji dla SOC vs OFA odpowiednio 5 i 12 mies

Na podstawie aktualizacji badania RESONATE (publikacja Byrd 2019) podano informację, że przerwanie terapii IBR nastąpiło u 53 pacjentów z powodu progresji choroby, natomiast u 14 pacjentów z powodu transformacji Richtera (u 9 pacjentów z DLBCL). Mediana transformacji Richtera wyniosła 13,6 miesiąca (zakres 1,7-27,8).

Komentarz analityka AOTMiT:

Pomiędzy badaniem dla ibrutynibu i komparatora istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości i charakterystyki populacji oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz). Populacja w badaniach dla ibrutynibu i komparatorów różniła się w zakresie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL m.in.: wieku, liczby i rodzaju wcześniejszych terapii oraz obecności zmian cytogenetycznych, np.: delecji 17p i mutacji TP53. Należy podkreślić iż populacje porównywanych badań charakteryzują się dużą heterogenicznością oraz różnicami w kryteriach włączenia/wyłączenia. Wyniki są obarczone dużą niepewnością. Wyniki takich „porównań” (zestawień) należy interpretować rozważnie, biorąc pod uwagę wszystkie ograniczenia wynikające m.in. z różnic w populacjach, kryteriach oceny punktów końcowych czy liczebności badanych grup.

Dodatkowo do AKL włączono 3 publikacje (Hansson 2017, Doubek 2016, Salles 2016) prezentujące wyniki porównania pośredniego IBR względem SOC, w ramach którego dane dotyczące SOC pochodziły z rejestrów pacjentów. Zestawienie wyników porównań IBR vs SOC stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zestawienie wyników porównań IBR vs SOC stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Badanie (kraj)	Liczebność kohorty SOC*	Mediana okresu obserwacji	IBR vs SOC HR [95% CI]	
			OS	PFS
Hansson 2017 (Szwecja)	144**	bd	0,36 [0,22; 0,58]	0,15 [0,11; 0,22]
Doubek 2016 (Czechy)	145	bd	0,26 [0,17; 0,42]	0,19 [0,13; 0,27]
Salles 2016 (Francja)	263	30 mies.	0,28 [0,17; 0,46]	0,18 [0,13; 0,26]

*Liczebność kohorty stosującej IBR w każdej z analiz wynosiła 195 pacjentów (ramię IBR z badania RESONATE); **Pacjenci byli poddawani wielokrotnym liniom leczenia (łącznie 322 analizy).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe: zdarzeń niepożądanych AE (ang. adverse event), zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych SAE (ang. serious adverse event).

W wyniku porównania pośredniego w populacji ogólnej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR oraz SOC.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane (ang. adverse event) – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq II linii leczenia CLL (populacja ogólna), zaobserwowane u ponad 20% pacjentów

Zdarzenie niepożądane	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Ogólne zdarzenia niepożądane*					
ogółem	99% vs 98%	1,02 [0,99; 1,04]	79% vs 90%	0,88 [0,74; 1,05]	1,15 [0,97; 1,37]
≥ 3. stopnia ogółem	57% vs 47%	1,21 [0,995; 1,47]	56% vs 62%	0,91 [0,66; 1,25]	1,33 [0,92; 1,93]
ciężkie, ogółem	42% vs 30%	1,37 [1,04; 1,80]	51% vs 50%	1,02 [0,71; 1,48]	1,34 [0,85; 2,11]
Szczegółowe zdarzenia niepożądane					
Niedokrwistość	23% vs 17%	1,31 [0,87; 1,96]	19% vs 9%	2,07 [0,81; 5,33]	0,63 [0,23; 1,76]
Neutropenia	22% vs 15%	1,47 [0,95; 2,27]	28% vs 26%	1,09 [0,59; 2,01]	1,35 [0,64; 2,86]
Reakcja związana z infuzją	0% vs 28%	0,01 [0,001; 0,15]	26% vs 42%	0,60 [0,34; 1,07]	0,02 [0,001; 0,25]
Zakażenie ogółem	70% vs 54%	1,30 [1,11; 1,53]	56% vs 59%	0,95 [0,68; 1,31]	1,38 [0,96; 1,98]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	10% vs 7%	1,43 [0,73; 2,82]	19% vs 17%	1,12 [0,50; 2,48]	1,28 [0,45; 3,65]
Szczegółowe zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia					
Posocznica	1% vs 1%	0,98 [0,14; 6,88]	14% vs 1%	10,88 [1,35; 87,47]	0,09 [0,01; 1,56]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	8% vs 7%	1,12 [0,56; 2,23]	9% vs 13%	0,73 [0,24; 2,18]	1,54 [0,42; 5,64]
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane					
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	9% vs 6%	1,39 [0,68; 2,83]	14% vs 12%	1,21 [0,46; 3,17]	1,15 [0,35; 3,80]
Zgon z powodu zakażenia	3% vs 5%	0,65 [0,24; 1,80]	5% vs 7%	0,73 [0,15; 3,58]	0,90 [0,14; 5,97]

Mediana okresu obserwacji dla IBR vs OFA 9,4 mies., mediana okresu obserwacji dla SOC vs OFA odpowiednio 5 i 12 mies. *Na podstawie publikacji **Byrd 2014**. Raportowano dane dla mediany okresu obserwacji 9,4 mies.

W wyniku aktualizacji, na podstawie publikacji **Byrd 2019** odnotowano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) były zgodne z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi stosowania ibrutynibu. Najczęstsze hematologiczne AE stopnia ≥ 3 w 41-miesięcznym okresie leczenia obejmowały neutropenię (23%), niedokrwistość (9%) i małopłytkowość (8%). Do najczęstszych ≥ 3 hematologicznych zdarzeń niepożądanych należało zapalenie płuc (17%), nadciśnienie tętnicze (8%), zakażenie dróg moczowych (6%), migotanie przedsionków (6%) i biegunka (6%). Podczas długotrwałej obserwacji w ramieniu ibrutynibu, odnotowano duży krwotok u 12 pacjentów (6%). Pierwotne nowotwory złośliwe

obejmowały nieczerniakowe nowotwory skóry u 29 pacjentów (15%), nowotwory bez skóry u 12 pacjentów (6%) i czerniak u 1 pacjenta (<1%).

Na podstawie publikacji dotyczącej skuteczności praktycznej **Winqvist 2018** zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: 51% pacjentów miało zakażenie stopnia 3-4, 22% zapalenie płuc, 13% gorączki neutropenicznej/ posocznicy i 31% innych zakażeń. U 13% pacjentów miało zakażenia oportunistyczne o stopniu 3-5, natomiast 41% miało neutropenię stopnia 3-4, a 20% trombocytopenię. Transformacja Richtera (RT) wystąpiła u 12 pacjentów (13%) po średnim czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Imbruvica (ibrutynib).

W badaniu RESONATE oraz w publikacji na temat skuteczności praktycznej ibrutynibu w analizowanym wskazaniu Winqvist 2018, odnotowano przypadki pacjentów, u których w trakcie terapii z zastosowaniem ocenianego leku nastąpiła transformacja PBL w agresywnego chłoniaka – zwana zespołem Richtera (patrz rozdz. 4.2.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa). Na etapie selekcji abstraktów, analitycy Agencji zidentyfikowali także publikacje dotyczące takich przypadków¹. Autorzy publikacji nie wskazują jednak na jednoznaczny związek ibrutynibu z wystąpieniem transformacji. Zespół Richtera obserwowany był również u chorych poddanych standardowej chemioterapii. Warto jednak zwrócić uwagę, że transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka jest jednym z kryteriów zakończenia udziału w aktualnym oraz proponowanym programie lekowym.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Imbruvica (ibrutynib) (ChPL Imbruvica), działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 27. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Imbruvica

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry	Bardzo często
	Posocznica#, zakażenie dróg moczowych	Często
	Reaktywacja wirusa WZW B	Niezbyt często
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, małopłytkowość	Bardzo często
	Neutropenia z gorączką, leukocytoza, limfocytoza	Często
	Leukostaza	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Śródmiąższowa choroba płuc	Często
Zaburzenia metabolizmu i	Zespół rozpadu guza, hiperurykemia	Często

¹ np.: Innocenti, I. & Laurenti, L. 2018. Clinical, pathological, and biological characterization of Richter syndrome developing after brutinib treatment for relapsed chronic lymphocytic leukemia. *Hematological Oncology*, 36(3): 600-603; Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G, et al. Etiology of Ibrutinib discontinuation and outcomes in chronic lymphocytic leukemia patients. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):80-87;

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
odżywiania		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków, tachyarytmia komorowa	Często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok, siniaczenie	Bardzo często
	Krwiak podtwardówkowy, krwawienie z nosa, wybroczyny, nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Pokrzywka, rumieńca, łamliwość paznokci	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niezbędnie często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, obrzęk obwodowy	Bardzo często

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania porównawczego bezpośrednio oceniającego zastosowanie IBR vs SOC, spełniającego kryteria włączenia i niespełniającego kryteriów wyłączenia.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową w populacji ogólnej, jednak z powodu dużej heterogeniczności oraz różnic w kryteriach włączenia wyniki tego porównania są obciążone niepewnością.

W randomizowanym badaniu RESONATE porównywano wnioskowaną interwencję IBR do OFA. W ramach badania przeprowadzono analizy dla median okresu obserwacji: 9,4 mies., 16 mies., 19 mies. i 44 mies. W badaniu wzięło udział 391 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią CLL. Do badania włączani byli pacjenci uprzednio leczeni przynajmniej jedną terapią systemową, którzy nie kwalifikowali się do terapii analogami puryn z powodu szybkiego nawrotu po uprzedniej chemioterapii, obecności chorób współistniejących, wieku powyżej 70 lat lub z powodu obecności delecji chromosomu 17p (del(17p)). Randomizacja skutkowała utworzeniem dwóch grup różniących się istotnie odsetkiem pacjentów z masywną limfadenopatią i medianą czasu od ostatniej terapii. IBR w dawce 420 mg/dobę przyjmowało 195 pacjentów, natomiast OFA – 196 osób przez 24 tygodnie. Okres leczenia trwał do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnego toksycznego efektu. W przypadku progresji choroby, potwierdzonej przez niezależną komisję, pacjenci z grupy OFA mogli przejść do grupy IBR. Badanie przeprowadzono metodą otwartą. Do czasu pośredniej analizy danych z badania (publikacja Byrd 2014) do grupy IBR przeszło 57 pacjentów zrandomizowanych do grupy OFA. Do czasu pośredniej analizy danych z badania (publikacja Byrd 2014) do grupy ibrutynibu przeszło 57 pacjentów zrandomizowanych do grupy ofatumumabu.

W badaniu Osterborg 2016 włączono 122 pacjentów uprzednio leczonych przynajmniej dwiema terapiami systemowymi, u których dodatkowo stwierdzono oporność na fludarabinę. Leczenie OFA przyjmowało 79 pacjentów, natomiast SOC – 43 osoby przez 24 tygodnie. Okres leczenia OFA trwał 24 tyg. (6 mies.) lub do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności, natomiast okres leczenia SOC do max. 24 tyg. Pacjenci z grupy SOC z progresją choroby mogli otrzymać terapię ratunkową OFA przez maksymalnie 12 mies.

Odsetek pacjentów z del(17p) był większy w badaniu RESONATE w porównaniu z badaniem Osterborg 2016. W obu badaniach po wystąpieniu progresji choroby dopuszczano cross-over pacjentów z grup kontrolnych do badanych.

W porównaniu pośrednim odnotowano, że IBR istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu z SOC w populacji ogólnej, zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 71% (HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies., o 64% (HR=0,33; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 19 mies., o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,52) przy medianie okresu obserwacji 44 mies.

W porównaniu pośrednim zaobserwowano, że przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie dłuższe w ramieniu IBR w porównaniu z grupą SOC, niezależnie od rodzaju podmiotu, który dokonał oceny wyników (niezależna komisja lub badacz). W ocenie niezależnej komisji, ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w wyniku porównania pośredniego z SOC, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 83% (HR=0,17; 95%CI: 0,10; 0,31) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiącu.

Bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną i/lub nawrotową postacią CLL oceniono na podstawie danych z badania RESONATE (publikacja Byrd 2014). Występowanie zdarzeń niepożądanych (ogólnych) odnotowano u 99% pacjentów w badaniu RESONATE.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań zaprezentowanych w postaci abstraktów i plakatów konferencyjnych, zatem są dowodami o niskiej jakości. Badania w populacji ogólnej dotyczyły m.in. punktów końcowych OS, PFS oraz odpowiedzi na leczenie.

W rekomendacji NICE z 2017 r. zwrócono uwagę, że do badania RESONATE włączano chorych, którzy nie kwalifikowali się do terapii opartej o analogi puryn. Takie ograniczenie nie znalazło odzwierciedlenia w zarejestrowanym wskazaniu oraz w zapisach wnioskowanego programu lekowego.

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 ekonomicznej jest ocena opłacalności ibrutynibu (IBR, Imbruvica) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia), w wieku powyżej 18 r.ż. w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia (iwCLL)) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

W analizie klinicznej wnioskodawca w ramach porównania pośredniego między IBR a SOC, wykazano istotną statystycznie przewagę IBR nad terapią SOC w zakresie parametrów PFS: HR = 0,07 [0,04; 0,12], oraz OS: HR = 0,25 [0,12; 0,52]).

Porównywane interwencje

Ibrutynib porównywano z terapią standardową (SOC, ang. standard of care).

Częstość stosowania poszczególnych schematów w ramach terapii standardowej określono między innymi na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Ustalono, że terapia standardowa składa się z następujących schematów: R-CD, BEND+RTX, CLB+RTX, FCR-lite, HDMP+RTX.

Perspektywa

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

„Kosztami różnicującymi wyniki uzyskane z obu założonych w analizie perspektyw są koszty deksametazonu (w ramach SOC), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *Adverse Events*) oraz koszty czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)”.

Horizont czasowy

30-letni.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dyskontowanie na poziomie:

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

Model

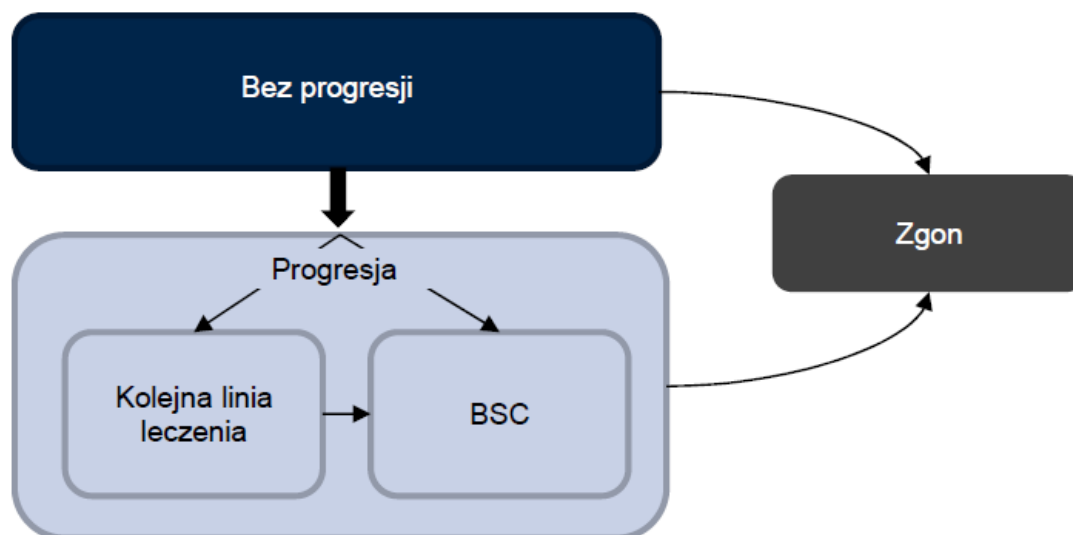
W celu porównania opłacalności ibrutynibu z terapią standardową, przygotowano model zbudowany na bazie krzywych przeżycia (ang. area under the curve, AUC) ze śledzeniem czasu przebywania w stanie po progresji. Model wykonano w programie Microsoft Excel, na potrzeby rynku holenderskiego i dostosowano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

W modelu wyróżniono 3 główne stany zdrowia: stan przed progresją, po progresji oraz stan absorbujący – zgon. Ponadto wyodrębniono w ramach stanu „progresja”: „kolejną linię leczenia” i „leczenie objawowe” – BSC.

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

Ze stanu „bez progresji” pacjenci mogą przejść do stanu po progresji i rozpocząć kolejną linię leczenia. W modelu przyjęto założenie że wszyscy pacjenci po progresji rozpoczynają kolejną linię leczenia. Terapie stosowane w kolejnej linii leczenia nie wpływają na przeżycie całkowite, ale kolejna linia leczenia może prowadzić do wystąpienia okresu bez progresji, a tym samym do zwiększenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów. Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie badania Furman 2014, nieuwzględnionego w analizie klinicznej, dla ramienia rytuksymabu (badanie to porównywało idelalisib z rytuksymabem u pacjentów chorych na CLL). Wystąpienie progresji u pacjenta na kolejnej linii leczenia skutkuje przejściem do stanu „leczenie objawowe/ monitorowanie terapii poza programem lekowym”. Leczenie objawowe to regularne kontrolowanie stanu pacjenta, przetoczenia krwinek czerwonych i płytek, podanie immunoglobulin, czynników G-CSF. W każdym stanie zdrowia może wystąpić zgon pacjenta.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna IBR vs SOC

Ze względu na brak bezpośredniego porównania pomiędzy ibrutynibem a standardowym leczeniem (SOC), przeprowadzono porównanie pośrednie z uwzględnieniem wspólnego komparatora (ofatumumabu) metodą Buchera, w oparciu o badania RESONATE oraz Osterberg 2016.

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji IBR/SOC

Krzywą OS i PFS dla subpopulacji pacjentów z CLL bez del(17p) stosujących IBR uzyskano na podstawie otrzymanych od wnioskodawcy. Dane z 41-miesięcznego okresu obserwacji z badania RESONATE ekstrapolowano z zastosowaniem rozkładu Weibulla w 30-letnim horyzoncie czasowym.

Krzywą OS/ PFS dla SOC wyznaczono z wykorzystaniem współczynnika hazardu względnego uzyskanego na podstawie porównania pośredniego IBR vs SOC. Ze względu na brak wyników w badaniu Osterberg 2016 dla

subpopulacji bez del(17p), porównanie pośrednie przeprowadzono dla populacji ogólnej z badania RESONATE i Osterborg 2016.

Tabela 28. Ryzyko względne

Parametr	HR	Źródło
PFS	0,25 [95CI: 0,12; 0,52]	RESONATE – abstrakt konferencyjny Byrd 2017, Osterborg 2016
OS	0,07 [95CI: 0,04; 0,12]	

*W publikacji Byrd 2017 nie odnaleziono informacji na temat HR dla OS.

Czas trwania terapii IBR/SOC

Dla ibrutynibu nie określano maksymalnego czasu leczenia, ponieważ zgodnie z zapisami projektu programu lekowego leczenie IBR powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Czas trwania terapii IBR został oszacowany na podstawie nieopublikowanych danych z badania RESONATE o przerwaniu terapii IBR. Dane dotyczą 3,5 letniego okresu obserwacji w populacji ogólnej i zostały otrzymane od wnioskodawcy. W celu przeprowadzenia ekstrapolacji w dożywotnym horyzoncie, do danych z badania RESONATE dopasowano krzywą parametryczną o rozkładzie Weibulla.

Czas trwania SOC określono na podstawie krzywej PFS. Ponadto, określono maksymalny czas terapii schematów wchodzących w skład SOC (HDMP+RTX, BEND+RTX, FCR-lite, CLB+RTX, R-CD) na podstawie badań klinicznych i opinii ekspertów.

Odpowiedź na leczenie

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

Tabela 29. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Interwencja	Odpowiedź całkowita (%)	Odpowiedź częściowa (%)	Brak odpowiedzi (%)	Źródło
IBR	12%	79%	9%	RESONATE (abstrakt konferencyjny Byrd 2017)
SOC	5%	33%	63%	Osterborg 2016

Komentarz: Należy zwrócić uwagę, że w analizie klinicznej odnośnie odpowiedzi na leczenie dla ibrutynibu przedstawiono wyniki z publikacji Byrd 2014, Brown 2018 i abstraktu Thornton 2015, a w analizie ekonomicznej posłużono się już bardziej korzystnymi wynikami z abstraktu konferencyjnego (Byrd 2017), bez jasnego wskazania tego faktu w analizach.

Kolejna linia leczenia

W analizie ekonomicznej założono, że wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii IBR lub SOC będą mieli zastosowaną kolejną linię leczenia. Na potrzeby analizy przyjęto, że kolejna linia leczenia zdefiniowana będzie jako terapia standardowa (SOC) zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych dot. rozpowszechnienia terapii stosowanych w CLL.

Czas do progresji na kolejnej linii leczenia został oszacowany na podstawie nieuwzględnionego w analizie klinicznej badania Furman 2014 dla porównania idelalisibu z rytuksymabem. Wybrano badanie Furman 2014 (ramię rytuksymabu), powołując się na zbieżną charakterystykę populacji z badaniem RESONATE (mediana wcześniejszych terapii w obu badaniach wynosi 3).

Kolejna linia terapii nie ma wpływu na przeżycie całkowite, jednak ma wpływ na koszty (koszty terapii) i użyteczność (okres bez progresji na kolejnej linii leczenia wiąże się z większą użytecznością stanu zdrowia pacjenta). Pacjenci pozostają na leczeniu kolejną linią do momentu progresji, zgonu lub do osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia. Pacjenci niekorzystający z kolejnej linii leczenia w wyniku progresji otrzymują leczenie objawowe (BSC). Założono, że pacjenci po progresji w ramach IBR lub SOC stosują maksymalnie jedną kolejną linię leczenia.

Zgon

Zgon był szacowany według wzoru: $zgon = 1 - OS$. W celu zapewnienia, że przeżycie dla modelowanej krzywej OS nie przekracza przeżycia w populacji generalnej w modelu zaimplementowano ryzyko zgonu występujące w populacji generalnej. Dane wprowadzone do modelu pochodziły z tablicy trwania życia z 2016 r. opublikowanej na stronie Głównego Urzędu Statystycznego.

Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia, które wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów dla IBR lub SOC. Występujące zdarzenia niepożądane mają wpływ na koszty oraz użyteczność stanu zdrowia. Uwzględnione zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Odsetki pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia

Interwencja	Anemia	Trombocytopenia	Neutropenia	Zapalenie płuc	Sepsa	Nadciśnienia	Źródło
Ibrutyn b	5,6%	5,6%	18,5%	10,8%	1,5%	6,2%	RESONATE (nieopublikowane dane dla 3,5 letniego okresu obserwacji)
SOC	16,3%	9,3%	27,9%	9,3%	14%	0%	Osterborg 2016

Użyteczności stanów zdrowia

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

Użyteczność na wejściu do modelu została określona, na podstawie wyników badania RESONATE oraz z wykorzystaniem polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia, na [redacted]. Brak progresji skutkowało zwiększeniem wartości użyteczności do [redacted]. Zgodnie z danymi z zidentyfikowanej w przeglądzie publikacji Beusterien 2010 (brytyjska publikacja raportująca użyteczności dla populacji z CLL), pacjenci, którzy doświadczają progresji mają zmniejszoną użyteczność o -12,8%.

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

Wartości użyteczności zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 31. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Wartość początkowa użyteczności	[redacted]	RESONATE (z użyciem polskich norm)
Bez progresji	[redacted]	RESONATE (z użyciem polskich norm)
Progresja	[redacted]	Dekrement/inkrement oszacowany na podstawie % zmiany użyteczności w publikacji Beusterien 2010

Tabela 32. Wartości użyteczności stanów zdrowia

Zdarzenie niepożądane	Średnia		Źródło
	IBR	SOC	
Niedokrwistość	-0,099	-0,099	Beusterien 2010
Zapalenie płuc	-0,219	-0,219	Beusterien 2010
Neutropenia	-0,208	-0,208	Tolley 2013
Trombocytopenia	-0,138	-0,138	Tolley 2013
Sepsa	-0,249	-0,249	Tolley 2013
Nadciśnienie	-0,249	-0,249	Założenie – maksymalny spadek
Średnia – na epizod	-0,095	-0,249	
Średni – roczny spadek użyteczności*	-0,004	-0,005	-

* w modelu przyjęto że spadek użyteczności związany z wystąpieniem AE będzie trwał 14 dni;

Koszty

W modelu ekonomicznym dla ibrutynibu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (IBR, SOC),
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszt opieki terminalnej.

Poszczególne kategorie kosztowe zostały zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 33. Dane kosztowe zaimplementowane do modelu ekonomicznego

Parametr	Wartość						Źródło
Koszty leczenia z perspektywy NFZ [PLN]							
Koszt IBR – koszt za opakowanie							Wnioskodawca/ Obwieszczenie MZ z dn. 29.06.2018
Koszt diagnostyki i monitorowania IBR – koszt na cykl	105,76						Koszt monitorowania w istniejącym programie lekowym B92 na podstawie zarządzenia 25/2018 Prezesa NFZ
Koszt SOC – perspektywa NFZ (schematy HDMP+RTX, BEND+RTX, FCR-lite, CLB+RTX, R-CD) – średnia ważona udziałami schematów*	Cykl1	Cykl2	Cykl3	Cykl4	Cykl5	Cykl6	Obwieszczenie MZ z dn. 27.12.2018 oraz komunikat DGL za okres od styczeń do październik 2018, Ankieta
	15143	17399	17399	17399	17399	5683	
	20489	23541	23541	23541	23541	7697	
Koszt podania SOC – średnia ważona udziałami schematów	Cykl1	Cykl2	Cykl3	Cykl4	Cykl5	Cykl6	Analiza ekonomiczna dla Imbruvica z 2015, zarządzenie Prezesa NFZ 117/2017 i 56/2018
	2082	1998	1998	1998	1998	325	
Koszty monitorowania terapii poza programem lekowym			Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent		Analiza ekonomiczna Imbruvica 2015
	Bez progresji						
	IBR		203,32		203,32		
	SOC		796,39		796,39		
	Po progresji						
	IBR		1 523,12		1 524,48		
SOC		2 925,15		2 925,58			
Niedokrwistość	1 465						Analiza ekonomiczna Imbruvica 2015
Nadciśnienie	NFZ - 557 NFZ+pacjent - 830						Analiza ekonomiczna Avastin 2016, badanie DETENT 2009, Wassel 2011
Neutropenia	NFZ - 1 750 NFZ+pacjent - 1 755						Analiza ekonomiczna Imbruvica 2015
Małopłytkowość	1 309						Analiza ekonomiczna Imbruvica 2015
Zapalenie płuc	2 821						Statystyka JGP
Sepsa	7 462						Statystyka JGP
Podsumowanie - Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Schemat leczenia		Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent		
	IBR		930		948		
	SOC		2156		2 157		
Koszt kolejnej linii leczenia (koszt leku i koszt podania) – perspektywa NFZ	Cykl1	Cykl2	Cykl3	Cykl4	Cykl5	Cykl6	Źródła jak dla kosztów SOC
	27 838	28 472	28 366	28 260	28 155	3 131	
	21 367	21 835	21 754	21 673	21 592	2 380	
Koszt opieki terminalnej – koszt 28 dniowego pobytu na oddziale paliatywnym	4 176,84						83/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Sprawozdanie merytoryczne Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok obrotowy 2016, Informator o umowach NFZ

*Koszt z perspektywy wspólnej ze względu na niewielkie różnice zostały przedstawione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy – AE str 56;

Dawkowanie IBR ustalono zgodnie z programem lekowym B.92, dzienna dawka wynosi 420 mg. W modelu uwzględniono również względną intensywność dawki, (tj. stosunek średniej stosowanej dawki do dawki zalecanej). Wartość oszacowano na podstawie badania RESONATE na poziomie 94,8%. Intensywność dawki dla SOC na poziomie IBR tj.: 94,8%.

W analizie ekonomicznej uwzględniono [redacted]. W wariantcie [redacted] cenę hurtową brutto IBR przyjęto na poziomie [redacted] PLN za opakowanie ([redacted] PLN za kapsułkę).

W modelu rytuksymab w rozważanych schematach leczenia podawany jest w ramach hospitalizacji, w związku z tym przyjęto, że koszty premedykacji przed podaniem rytuksymabu są wliczone w koszty hospitalizacji.

Za koszt opieki w fazie terminalnej przyjęto koszt opieki paliatywnej. Naliczany jest on w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Koszt został oszacowany na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. Św. Wawrzyńca z 2016 r.

Koszty monitorowania terapii poza programem lekowym (koszt BSC)

Zużycie zasobów przy szacowaniu kosztów monitorowania terapii poza programem lekowym (kosztów leczenia objawowego - BSC) ustalono podstawie ankiety zamieszczonej w AE dla Imbruvica 2015. Dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów jednostkowych skompilowano z odsetkami pacjentów uzyskującymi poszczególne poziomy odpowiedzi w zależności od stosowanej terapii.

Na koszt monitorowania terapii poza programem lekowym (koszt BSC) składają się koszty: porady ambulatoryjnej, hospitalizacji, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, przetoczenia płytek krwi, podania czynników G-CSF, leczenia przetoczeniami immunoglobulin,

Koszty monitorowania poza programem lekowym naliczane są u pacjentów, u których nie zastosowano kolejnej linii leczenia lub po progresji na kolejnej linii leczenia.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ odpowiednio [redacted] (wersja przesłana w ramach uzupełnień analiz HTA względem wymagań minimalnych).

Tabela 34. Zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych dla scenariusza podstawowego [redacted]. Perspektywa NFZ [PLN]

Parametr	Ibrutynib	SOC	IBR vs SOC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania poza programem lekowym/ BSC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt kolejnej linii leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki terminalnej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej, wariant [redacted]. Perspektywa NFZ [PLN]

Parametr	Porównanie ibrutynibu z SOC	
	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	[redacted]	[redacted]
Inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności ICUR	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca oszacował, że ibrutynib przynosi [redacted] dla porównania z terapią standardową (SOC). Inkrementalne koszty całkowite wyniosły [redacted] vs SOC [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ibrutynib **jest technologią kosztowo-użyteczną** [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [redacted] dla porównania ibrutynibu z SOC odpowiednio [redacted].

Powyższe wyniki dotyczą perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone (nieznaczne różnice dotyczą tylko kosztów w przypadku których dochodzi do współpłacenia (kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów monitorowania, kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów BSC). Z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted] PLN oraz [redacted] PLN w porównaniu z SOC odpowiednio [redacted].

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 (139 953 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- z perspektywy NFZ:

[redacted]

- [redacted];

- z perspektywy wspólnej:

[redacted]

- [redacted].

Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cena maksymalna, przy której CUR dla IBR nie jest wyższy niż CUR dla terapii standardowej (SOC), z perspektywy NFZ wynosi [redacted] PLN i [redacted] PLN odpowiednio [redacted].

Analitycy AOTM oszacowali cenę maksymalną, przy której koszt stosowania leku (ograniczony do kosztu substancji) wnioskowanego do objęcia refundacją (IBR) nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych (SOC), o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania z perspektywy NFZ wynosi [redacted] PLN i [redacted] PLN odpowiednio [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

- horyzontu czasowego;
- rodzaju krzywej parametrycznej dla modelowania PFS i OS;
- czasu trwania leczenia;
- koszty SOC;
- odsetek pacjentów otrzymujących po progresji kolejną linię leczenia;
- wpływu odpowiedzi na użyteczność;
- stopy dyskontowej.

Wzrost współczynnika ICUR powyżej obowiązującego progu opłacalności (tj.139 953 PLN/QALY) zaobserwowano w przypadku [REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości PSA, (ang. probabilistic sensitivity analysis), wykonano 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów zostały opisane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ znajdują się w rozdziale „4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości”, natomiast z perspektywy wspólnej w rozdziale „4.3.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości”.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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?	NIE	Skuteczność kliniczna dla brutyn bu ustalono na podstawie między innymi [REDACTED] dotyczących populacji pacjentów z CLL bez del(17p), jest to szersza populacja niż populacja opisana w projekcie programu lekowego. Dodatkowy komentarz w rozdziale „5.3.1 Ocena danych wejściowych do modelu”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz w rozdziale „5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy” oraz w rozdziale „3.6.Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 30 letni (przy początkowym wieku pacjentów w wynoszącym w modelu 67 lat, horyzont jest dożywni). Odsetek pacjentów leczonych IBR i SOC żyjących po 30 latach od wejścia do modelu wynosi odpowiednio 1,8% i 0% (wartości po uwzględnieniu korekty połowy cyklu).
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Parametry dotyczące przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji dla IBR określono na podstawie danych z badań klinicznych. W celu przeprowadzenia modelowania w horyzoncie dożywotnym konieczna była ich ekstrapolacja.

Ze względu na małą liczebność subpopulacji zgodnej z populacją docelową niniejszej analizy w badaniu RESONATE, skuteczności IBR określono w oparciu o dane dla szerszej populacji (pacjenci z badania RESONATE bez del(17p)). Wyniki przeprowadzonej analizy post-hoc wskazują, że efektywność IBR w subpopulacji zgodnej z populacją docelową jest zbliżona do efektywności w populacji ITT.

W ramach porównania pośredniego IBR vs SOC uwzględniono współczynniki HR dla populacji ogólnej ze względu na brak danych dotyczących HR w populacji docelowej oraz w populacji pacjentów bez del(17p) dla porównania SOC vs OFA w badaniu Osterborg 2016.

Przeżycie całkowite pacjentów leczonych SOC względem pacjentów leczonych OFA z badania Osterborg 2016 jest zawyżone jako, że pacjenci leczeni SOC po progresji mieli możliwość przejścia na terapię OFA (*cross over*). W konsekwencji modelowanie OS dla SOC przeprowadzono w sposób konserwatywny.

Udziały poszczególnych schematów stosowanych w ramach SOC określono na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych. Udziały te nie są jednakowe jak udziały schematów w badaniu Osterborg 2016, na podstawie którego przeprowadzono modelowanie efektywności terapii. Przeprowadzona analiza wrażliwości dla kosztów SOC uwzględniająca koszt minimalny i maksymalny spośród uwzględnionych schematów wykazała, że pomimo szerokiego zakresu testowanych wariantów, wnioski wynikające z analizy pozostają niezmiennie (brak zmiany jakościowej w wynikach).

Brak jest danych pozwalających na określenie schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia. W związku z tym przyjęto, że stosowana będzie SOC, zgodnie z wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów.

Brak jest danych o odsetku pacjentów, jaki w wyniku progresji po zastosowaniu ocenianych interwencji otrzyma kolejną linię leczenia. Sugerując się szerokim zakresem liczby dotychczasowym linii leczenia w polskim badaniu obserwacyjnym oraz wynikami ankiet przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych przyjęto, że wszyscy pacjenci kierowani są dalsze aktywne leczenie.

Brak jest danych pozwalających na określenie skuteczności terapii w ramach kolejnej linii. W analizie wykorzystano dane badania Furman 2014. Badanie to zostało uwzględnione jako, że populacja tego badania jest zbliżona do populacji pacjentów z badań dla IBR. Podejście takie zastosowano w innej analizie dla IBR ocenianej przez AOTMiT, a także w analizie przedłożonej NICE, w ramach której założenie to zostało dodatkowo skonsultowane z ekspertami klinicznymi.

Koszty monitorowania terapii i koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie opinii ekspertów dotyczących zużycia zasobów w ramach leczenia CLL. Nie odnaleziono opublikowanych analiz kosztowych ani szczegółowych statystyk pozwalających na bardziej wiarygodne oszacowanie”.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTMiT nie odnaleźli błędów w strukturze modelu wykorzystanego przez wnioskodawcę. W opinii analityków Agencji model ekonomiczny dobrze odwzorowują progresywny przebieg choroby oraz jest częściowo dostosowane do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Zgodnie z projektem programu lekowego do modelu powini zostać włączeni pacjenci w stanie „brak odpowiedzi” i dopiero w trakcie leczenia przejść do stanu „odpowiedź na leczenie” lub pozostać w stanie „brak odpowiedzi na leczenie”. W poprzednim modelu ekonomicznym (ocenianym w AWA OT.4351.2.2016) w stanie „bez progresji” wyodrębniono dwa podstany „brak odpowiedzi na leczenie” i odpowiedź na leczenie”. Pacjenci wchodzili do modelu w stanie choroby stabilnej (inaczej „brak odpowiedzi na leczenie”, SD/NR). Moment przejścia pacjenta z podstanu „brak odpowiedzi” do „odpowiedź na leczenie” modelowany był zgodnie z krzywą czasu do wystąpienia odpowiedzi. Taka konstrukcja modelu uzasadniona została chęcią właściwego oszacowania kosztów i użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z odpowiedzią w okresie przed zarejestrowaniem odpowiedzi.

Dodatkowo struktura i opis modelu zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskodawca ze względu na brak badań RCT bezpośrednio porównujących IBR z dostępnymi schematami chemioterapii lub chemioimmunoterapii stosowanymi w praktyce klinicznej w Polsce, przeprowadził porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera, imrutynibu względem terapii standardowej (IBR vs SOC). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 1 badanie dla porównania IBR vs OFA (badanie RESONATE) i 1 badanie dla porównania OFA vs SOC (Osterborg 2016). W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę terapii standardowej z badania Osterborg 2016 z terapią stosowaną w II linii leczenia u pacjentów z CLL na podstawie opinii 5 polskich ekspertów klinicznych.

Tabela 37. Porównanie terapii standardowej z grupą kontrolną w badaniu Osterborg 2016

Schematy (terapię oparte na...)	Terapie stosowane w ramieniu SOC w Osterborg 2016	Ankieta przeprowadzona przez wnioskodawcę - schematy stosowane w II linii leczenia*		Częstość stosowania poszczególnych schematów w ramach terapii standardowej uwzględniona w AE
		Pacjenci z szybkim nawrotem/opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia CIT opartej o analogi puryn w skojarzeniu z anty CD-20	Pacjenci z szybkim nawrotem/opornością po zastosowaniu w poprzedniej linii leczenia CIT opartej o bendamustynę w skojarzeniu z anty CD-20	
alemtuzumabie	26%			
lekach alkilujących	28%	(schematy R-CHOP, R-CVP, R-CD)	(schematy R-CHOP, R-CVP, R-CD)	R-CD:
bendamustynie	12%	(schemat BEND + RTX)	(schemat BEND + RTX)	BEND + RTX:
chlorambucylu	9%	(schemat CLB+/-RTX, CLB/bez leczenia)	(CLB/bez leczenia)	CLB+RTX:
fludarabinie	14%	(schemat FCR-lite)	(schemat FCR-lite)	FCR-lite:
GKS	7%			
rituksymabie - /+ prednizon	5%	(schemat HDMP+RTX)	(schemat HDMP+RTX)	HDMP+RTX:
Inne	-	(schemat CCR-lite)	(schemat CCR-lite) Badania kliniczne	

Bendamustyna + Rytuksymab - BEND + RTX; Rytuksymab + Cyklofosfamidem + Doksorubicyną + Winkrystyną + Prednizonem - R-CHOP; Fludarabina + Cyklofosfamid + Rytuksymab - FCR; Chlorambucyl + Rytuksymab - CLB+RTX; wysokie dawki Metylprednizolonu + Rytuksymab - HDMP+RTX; Kładrybiny w zredukowanej dawce + Cyklofosfamid Rytuksumabu - CCR-lite; GKS - gl kortykosteroidy; Fludarabina w zredukowanej dawce + Cyklofosfamid + Rytuksumab - FCR-lite; Rytuksymab + Cyklofosfamid + Deksametazon - R-CD; Rytuksymab + Cyklofosfamid + Winkrystyna + Prednizon - R-CVP; Rytuksymab - RTX; * Z ankiety wyłączono odpowiedzi eksperta nr 4, uzasadnienie wykluczenia eksperta, wnioskodawca przedstawił w rozdziale „2.4. Porównywane interwencje” AE.

Analizując powyższe zestawienie trudno się zgodzić ze stwierdzeniem wnioskodawcy, że aktualna praktyka kliniczna w Polsce określona na podstawie opinii ekspertów odpowiada grupie kontrolnej w badaniu Osterborg 2016 („Szczegółowa analiza wskazuje, że grupa kontrolna (SOC) badania Osterborg 2016 odpowiada aktualnej praktyce klinicznej w Polsce. Tym samym istnieje możliwość porównania pośredniego IBR względem terapii standardowej odpowiadającej warunkom polskim.”). Różnice dotyczą rodzajów schematów (publikacja Osterborg 2016 uwzględnia schematy bazujące na alemtuzumabie oraz GKS, które nie zostały wskazane przez ekspertów klinicznych jako część praktyki klinicznej) oraz procentowego udziału poszczególnych schematów (np. według ekspertów klinicznych w jednej z subpopulacji podstawowym schematem jest połączenie BEND + RTX - , natomiast w badaniu Osterborg 2016 wszystkie schematy bazujące na bendamustynie stanowiły 12%, innym przykładem jest po uwzględnieniu danych z BIA bardzo wysoki odsetek pacjentów stosujących schemat HDMP+RTX wynoszący w porównaniu do 5% w badaniu Osterborg 2016). Dodatkowo w badaniu Osterborg 2016 przy opisie grupy kontrolnej wymieniano ogólnie schematy np.: oparte na lekach alkilujących czy na bendamustynie, natomiast eksperci kliniczni w ankiecie wskazywali na konkretne schematy bazujące na lekach alkilujących np.: R-CD.

Tym samym założenie o przeniesieniu skuteczności klinicznej z grupy kontrolnej w badaniu Osterborg 2016 na polską praktykę kliniczną we wnioskowanym wskazaniu, stanowi istotne ograniczenie tego modelu ekonomicznego.

Dodatkowe uwagi do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania porównawczego bezpośrednio oceniającego zastosowanie IBR vs terapia standardowa (SOC). W związku z czym model ekonomiczny oparty został innymi na , oraz wynikach porównania pośredniego imrutynibu względem terapii standardowej (IBR vs SOC) w populacji ogólnej. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera w oparciu o 1 badanie dla porównania IBR vs OFA (badanie RESONATE) i 1 badanie dla porównania OFA vs SOC (Osterborg 2016). , dotyczą populacji pacjentów z CLL bez del(17p), jednak jest to szersza populacja niż populacja opisana w projekcie programu lekowego. Projekt programu zawęża populację CLL bez del(17p) do pacjentów:

- z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii LUB
- z opornością na chemioimmunoterapię niezależnie od linii leczenia.

Przy tym należy podkreślić niezgodność pomiędzy populacją docelową z programu lekowego a kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego RESONATE. W badaniu RESONATE wyłączono pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia analogami puryn lub nie mogących przyjmować powtórnego leczenia analogami puryn. Natomiast w analizie ekonomicznej przy definiowaniu terapii standardowej (SOC), wykorzystano wyniki badania ankietowego, ustalając w subpopulacji pacjentów z opornością / szybkim nawrotem po zastosowaniu schematów opartych o bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20, jako technologię alternatywną schemat oparty o analogi puryny.

Takie zawężenie populacji z CLL nie znalazło odzwierciedlenia w zarejestrowanym wskazaniu oraz w zapisach wnioskowanego programu lekowego. Dodatkowe uwagi dotyczące rozbieżności pomiędzy ChPL a projektem programu lekowego „3.1.2.3. Ocena analityków Agencji”.

W modelu ekonomicznym wykorzystano krzywe KM dotyczące przeżycia całkowitego oraz czasu do wystąpienia progresji dla IBR z 41 miesięcznego okresu obserwacji z badania RESONATE. Na potrzeby modelowania konieczna była ekstrapolacja ww. krzywych, poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej o rozkładzie Weibulla do krzywych z badania RESONATE. Dane ekstrapolowano w horyzoncie 30 lat. Ze 132 pacjentów z wyodrębnionej subpopulacji otrzymujących ibrutynib na początku badania zgodnie z krzywą OS /PFS w 41 miesiącu w obserwacji pozostało odpowiednio 38 (28,8%) i 53 (40,2%) pacjentów.

Poprzednie analizy dotyczące stosowania IBR u pacjentów z CLL wykonywano w 20-letnim horyzoncie czasowym (AWA OT.4351.2.2016; opracowanie OT.434.8.2017). Rozbieżność w okresie modelowania w poprzedniej analizie ekonomicznej dla Ibrutynibu najprawdopodobniej wynika z wykorzystania danych o stosunkowo krótkim okresie obserwacji wynoszącym 16 miesięcy (publikacja Byrd 2014).

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu o następujące źródła: badanie RESONATE i polski zestaw użyteczności stanów zdrowia oraz publikacje Beusterien 2010 i Tolley 2013. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu, przy czym użyteczność dla stanu początkowego i bez progresji ustalano z zastosowaniem brytyjskich norm.

Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano koszt terapii standardowej.

Wyniki probabilistycznej i jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 5.2.2 Wyniki analizy wrażliwości”.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów, natomiast uwagi do założeń modelu wnioskodawcy opisano w rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

Wnioskodawca w ramach walidacji modelu opisał proces walidacji wewnętrznej, zewnętrznej i konwergencji. Walidacja wewnętrzna polegała na przeanalizowaniu wyników symulacji przy założeniu skrajnych wartości danych wejściowych, przetestowaniu powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów oraz sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych. Dodatkowo przeprowadzono walidację konwergencji polegającą na odniesieniu się do wyników innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia ibrutynibem u pacjentów z CLL w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej. Wnioskodawca uwzględnił wyniki 6 analiz ekonomicznych w ramach walidacji konwergencji (analiza ekonomiczna oceniana w AWA OT.4351.2.2016, NICE 2016, Welten 2016, Hassan 2017, pCODR 2015, Sorensen 2016). Rozbieżności pomiędzy odnalezionymi analizami a ocenianą analizą ekonomiczną, zdaniem wnioskodawcy wynikały

z różnych wartości użyteczności stanów zdrowia, wykorzystaniem przy modelowaniu wyników z krótszego okresu obserwacji z badania RESONATE i różnie zdefiniowanej populacji docelowej.

Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej modelu, wnioskodawca odniósł się do wyników badania obserwacyjnego dotyczącego efektywności ibrutynibu w polskiej populacji pacjentów z CLL/SLL (Iskierka-Jażdżewska 2017). W badaniu obserwacyjnym Iskierka-Jażdżewska 2017 otrzymano gorsze wyniki w zakresie OS/ PFS, zdaniem wnioskodawcy przyczyną czego może być uwzględnienie w badaniu obserwacyjnym pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do badania RESONATE (pacjenci, którzy osiągnęli w skali sprawności ECOG wartość 2 lub więcej).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności ibrutynibu (IBR, Imbruvica) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Ze względu na aktualną sytuację refundacyjną w Polsce (program lekowy – „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową”) wnioskodawca z populacji docelowej wyłączył pacjentów z obecnością delekcji 17p (del(17p)) i/lub mutacji w genie TP53.

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności dla porównania produktu Imbruvica z leczeniem standardowym (SOC) w 30-letnim horyzoncie czasowym. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe ze względu na przedstawione w analizie klinicznej wyniki porównania pośredniego ibrutynibu i terapii standardowej (SOC).

Założenie wnioskodawcy o przeniesieniu skuteczności klinicznej z grupy kontrolnej w badaniu Osterborg 2016 na polską praktykę kliniczną we wnioskowanym wskazaniu, stanowi istotne ograniczenie tego modelu ekonomicznego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania porównawczego bezpośrednio oceniającego zastosowanie IBR vs terapia standardowa (SOC). W związku z czym model ekonomiczny oparty został innymi na [redacted] dotyczących populacji pacjentów z CLL bez del(17p) oraz wynikach porównania pośredniego imrutynibu względem terapii standardowej (IBR vs SOC) przeprowadzonego dla populacji ogólnej.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wnioskodawca oszacował, że ibrutynib przynosi [redacted] dla porównania z terapią standardową (SOC). Inkrementalne koszty całkowite [redacted] vs SOC [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ibrutynib jest technologią kosztowo-użyteczną [redacted]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [redacted] oraz [redacted] dla porównania ibrutynibu z SOC odpowiednio [redacted].

Powyższe wyniki dotyczą perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone (nieznaczne różnice dotyczą tylko kosztów w przypadku których dochodzi do współpłacenia (kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów monitorowania, kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów BSC). Z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted] PLN oraz [redacted] PLN w porównaniu z SOC odpowiednio [redacted].

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę potwierdzają wyniki analizy podstawowej. Jedyne parametry, którego zmiana powodowała wzrost współczynnika ICUR powyżej

obowiązującego progu opłacalności (tj. 139 953 PLN/QALY) to [REDACTED]

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo, że leczenie ibrutynibem w porównaniu z leczeniem SOC jest efektywne kosztowo (dla progu 139 953 PLN/QALY) wyniosło:

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

- z perspektywy NFZ:

- z perspektywy wspólnej:

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica) stosowanego u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami iwCLL) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu.
- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której oceniana interwencja jest objęta refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie podstawowej scenariusza istniejącego i nowego nie uwzględniano populacji leczonej w programie wczesnego dostępu do ibrutynibu, finansowanego przez wnioskodawcę (NPP, Named Patient Program).

W ramach scenariusza nowego założono, że rozpowszechnienie ibrutynibu wśród Populacji 1 (chorzy z szybkim nawrotem) wynosić będzie [redacted], a w Populacji 2 (pacjenci z opornością na CIT) udział wyniesie [redacted]. Przyjęto takie same wartości dla obu lat horyzontu czasowego analizy. Parametr ten wyznaczono w oparciu o [redacted]

Szczegółowe założenia wraz z opisem najważniejszych parametrów przedstawiono w rozdziale poniżej.

Grupa limitowa

Przyjęto, że produkt leczniczy Imbruvica finansowany będzie w ramach istniejącej grupy limitowej 1166.0, *Ibrutynib*.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych oraz analizę alternatywnych wartości wybranych parametrów (patrz rozdz. 6.3.2 niniejszej analizy oraz rozdz. 2.12 BIA wnioskodawcy).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową w stanie sprawności według WHO 0-2, bez delecji 17p i/lub mutacji TP53:

- a) z nawrotem choroby stwierdzonym w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego (**Populacja 1**), lub
- b) z opornością na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami iwCLL) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego (**Populacja 2**).

Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali wielkość populacji docelowej w oparciu o:

- dane NFZ zamieszczone w AWA dla leku Imbruvica (nr OT.4351.2.2016),
- [REDAKTOWANE],
- dane odnośnie liczby pacjentów leczonych w programie NPP (*Named Patient Program*) realizowanego przez wnioskodawcę.

Podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej w wariantcie prawdopodobnym stanowiły dane NFZ za lata 2012-2015 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C 91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (dane zawarte w AWA OT.4351.2.2016). W wariantcie maksymalnym uwzględniono zagraniczne dane epidemiologiczne. Natomiast wariant minimalny określono poprzez wyznaczenie różnicy między wariantem podstawowym a maksymalnym, a następnie pomniejszenie o tą różnicę liczebności w wariantcie podstawowym.

W oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów założono, że 100% chorych z CLL to osoby dorosłe.

W kolejnym kroku oszacowanie populacji przeprowadzono oddzielnie dla subpopulacji z wczesnym nawrotem (Populacja 1) i z opornością (Populacja 2), zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Do wyznaczenia Populacji 1 wykorzystano dane na temat:

- 1) odsetka pacjentów leczonych w I linii,
- 2) odsetka pacjentów leczonych w I linii chemioimmunoterapią opartą o anti-CD20 w skojarzeniu z analogami puryn lub bendamustyną,
- 3) odsetka chorych z szybkim nawrotem (do 24 miesięcy),
- 4) odsetka pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53,
- 5) odsetka pacjentów, u których wykonywane są badania genetyczne w kierunku obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Wszystkie wymienione wyżej parametry określono w oparciu o [REDAKTOWANE]

Analogicznie jak w przypadku pierwszej subpopulacji, liczebność Populacji 2 określono w oparciu o [REDAKTOWANE]. Oszacowanie przeprowadzono na podstawie informacji dotyczących:

- 1) odsetka pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia,
- 2) odsetka chorych stosujących chemioimmunoterapię w poszczególnych liniach leczenia,
- 3) odsetka pacjentów z opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii w danej linii,

- 4) odsetka chorych z delecją 17p i/lub mutacją TP53 wśród osób z szybkim nawrotem lub opornością po zastosowaniu chemioimmunoterapii z podziałem na linie leczenia,
- 5) odsetka pacjentów, u których wykonywane są badania genetyczne w kierunku obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Aktualnie realizowany jest przez wnioskodawcę program NPP (Named Patient Program), umożliwiający pacjentom dostęp do leczenia ibrutynibem. Zgodnie z danymi wnioskodawcy, w okresie czerwiec-październik 2016 r. w programie NPP leczonych było [redacted] pacjentów, w tym [redacted] z CLL. Część pacjentów leczonych w NPP w horyzoncie czasowym analizy będzie jednocześnie spełniać kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Chorych tych nie uwzględniono w populacji docelowej wariantu podstawowego. Wnioskodawca zobowiązał się bowiem do finansowania terapii do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Szacowany odsetek pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego wśród pacjentów leczonych w NPP, wyznaczono w oparciu o metodykę szacowania populacji docelowej i odsetki pacjentów w kolejnych liniach leczenia. Wyznaczony odsetek to [redacted] w przypadku Populacji 1 oraz [redacted] dla Populacji 2. Analizowana liczba chorych z NPP będzie się zmniejszała w kolejnych latach refundacji. Przyjęto, że dynamika zmniejszania się populacji z NPP będzie wynikać z przebiegu krzywej czasu trwania terapii ibrutynibem, zamieszczonej i wykorzystywanej w modelu ekonomicznym. Należy podkreślić, że pacjenci leczeni w ramach NPP nie generują kosztów dla płatnika publicznego w ramach scenariusza nowego. Alternatywną wielkość populacji docelowej, obejmującą pacjentów w NPP testowano w analizie wrażliwości.

Wśród populacji 2, pewna część pacjentów kwalifikujących się do leczenia w I roku scenariusza istniejącego, zastosuje inny schemat CIT, na który także wystąpi oporność. W rezultacie będą oni mogli ponownie zostać zakwalifikowani się do leczenia kolejnym schematem CIT w II roku analizy. W ramach scenariusza istniejącego przyjęto, że liczba takich osób zawiera się w liczebności populacji oszacowanej dla II roku. Natomiast w scenariuszu nowym pacjenci tacy mogą zostać zakwalifikowani do terapii ibrutynibem w I roku analizy i zgodnie z krzywą przeżycia po progresji PPS, będą kontynuować terapię w II roku. W związku z tym do leczenia IBR w II roku włączani będą jedynie nowi pacjenci z opornością na CIT, niezakwalifikowani w roku poprzednim. W celu wydzielenia takich pacjentów, określono odsetek pacjentów z opornością na CIT w poprzedniej linii, ale bez oporności w linii poprzedzającej. Parametr ten wyznaczono zgodnie z metodyką szacowania populacji docelowej oraz w oparciu o odsetek pacjentów z opornością na CIT, u jakiego ponownie wystąpi oporność po zastosowaniu innego schematu CIT ([redacted]). Na tej podstawie założono, że odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia IBR w II roku scenariusza nowego stanowi [redacted] wszystkich pacjentów populacji docelowej kwalifikujących się do leczenia standardowego w scenariuszu istniejącym.

W analizie podstawowej zastosowano krzywe PPS z analizy ekonomicznej, w których [redacted] chorych leczonych terapia standardową po wystąpieniu progresji rozpocznie kolejną linię leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny odsetek z badania RESONATE – [redacted].

Udziały

- ibrutynib (IBR)

Udział IBR w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie rozpowszechnienia [redacted], z rozróżnieniem na Populację 1 i 2. W scenariuszu podstawowym przyjęto [redacted]. Założono także takie same udziały w obu latach horyzontu czasowego. Zaś w wariacie maksymalnym analizy wrażliwość testowano wartość [redacted].

- terapia standardowa

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto, iż [redacted] pacjentów zakwalifikowanych do populacji docelowej będzie stosować terapię standardową opartą na chemioterapii. Rozkład częstości stosowania poszczególnych schematów terapii standardowej oszacowano na podstawie [redacted].

Koszty

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono koszty leków wraz z kosztami ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, zgodnie z przyjętymi założeniami w modelu ekonomicznym.

W wariacie [redacted] koszty terapii standardowej wyznaczono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 r. Z kolei w wariacie [redacted] wykorzystano dane DGL NFZ za okres

do października 2018 r.² W sytuacji, gdy koszty dla danego leku wyznaczone w oparciu o komunikaty DGL były wyższe niż koszty według obwieszczenia MZ przyjęto, że koszt leku [redacted] jest jednakowy jak w [redacted]. Udziały poszczególnych leków oszacowano na podstawie wielkości sprzedaży w okresie od kwietnia 2017 do marca 2018 roku.

Dawkowanie leków określono na podstawie opublikowanych badań, analizy ekonomicznej dla preparatu Imbruvica przedłożonej AOTMiT w 2015 roku oraz wytycznych dla leczenia CLL.

Czas trwania leczenia

- ibrutynib

Zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego, terapia IBR trwa do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Czas leczenia IBR wyznaczono w oparciu o krzywą z modelu ekonomicznego.

- terapia standardowa

Czas trwania terapii standardowej przyjęto na podstawie krzywych PFS i PPS z analizy ekonomicznej. Wyznaczono, że średni czas trwania inicjującej terapii standardowej przy braku progresji wynosi 5 cykli trwających 28 dni i tą wartość przyjęto w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwość badano minimalną i maksymalną wartość parametru – odpowiednio 4 i 6 cykli. Z kolei średni czas kolejnej linii terapii standardowej oszacowano na 4 cykle.

Tabela 38. Dane wejściowe do modelu BIA wnioskodawcy – analiza podstawowa

Parametr	Wartość przyjęta w BIA wnioskodawcy		Źródło
Populacja 1			
Średnia liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia	3 308		Dane NFZ za lata 2012-2015 na podstawie AWA nr OT.4351.2.2016
Odsetek pacjentów leczonych w 1 linii	[redacted]		[redacted]
Odsetek pacjentów stosujących w 1 linii CIT opartą o anty-CD20 w skojarzeniu z	analogami puryn	[redacted]	[redacted]
	bendamustyną	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy po zastosowaniu CIT w 1 linii opartej o anty-CD20 w skojarzeniu	analogami puryn	[redacted]	[redacted]
	bendamustyną	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53	[redacted]		[redacted]
Odsetek pacjentów, u których wykonywane jest badanie genetyczne na obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53	[redacted]		[redacted]
Odsetek pacjentów włączonych do NPP spełniających kryteria dla Populacji 1	[redacted]		[redacted]
Populacja 2			
Odsetek pacjentów stosujących CIT w kolejnych liniach	I linia II linia III linia ≥ IV linia	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z opornością po CIT w poszczególnych liniach	I linia II linia III linia ≥ IV linia	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53 w poszczególnych liniach	I linia II linia III linia ≥ IV linia	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów włączonych do NPP spełniających kryteria dla Populacji 2	[redacted]		[redacted]
Udziały			
Ibrutynib	Populacja 1	[redacted]	[redacted]
	Populacja 2	[redacted]	
Terapia standardowa	Populacja 1	[redacted]	Na podstawie oszacowanych udziałów ibrutynibu
	Populacja 2	[redacted]	
Poszczególne schematy – linia inicjująca	HDMP+RTX	[redacted]	[redacted]
	BEND+RTX	[redacted]	
	CHL+RTX	[redacted]	
	FCR-lite	[redacted]	

² w uzupełnieniach analiz wnioskodawcy nie wskazano miesiąca, od którego analizowano dane DGL NFZ

	R-CD		
Poszczególne schematy – kolejne linie	HDMP+RTX		
	CHL+RTX		
	R-CD		
Koszty leku Imbruvica [PLN]			
Koszt brutny bu na cykl,			Wnioskowane warunki refundacji
Zalecane dawkowanie IBR		3 x 140 mg = 420 mg	ChPL Imbruvica
Względna intensywność dawki, RDI		94,8%	Badanie RESONATE
Koszty terapii standardowej [PLN]*			
Koszt terapii - 1 cykl – linia inicjująca		19 423,18/ 14 355,18	Obwieszczenie MZ z dnia 27 października 2018 r./DGL NFZ do października 2018 r.
Koszt terapii - kolejne cykle – linia inicjująca,		22 316,56/ 16 494,03	
Koszt terapii - kolejna linia,		25 828,74/ 19 120,75	
Koszt podania - 1 cykl – linia inicjująca		2 082,44	AWA OT.4351.2.2016, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 56/201, 117/2017
Koszt podania - kolejne cykle – linia inicjująca		1 998,28	
Koszt podania - kolejna linia		2 565,27	
Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]*			
Ibrutynib		203,32	Zarządzenie Nr 25/2018 Prezesa NFZ
Terapia standardowa	Linia inicjująca	796,39	AWA OT.4351.2.2016
	Kolejne linie	1 523,12	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]*			
Ibrutynib		930,23	, statystyki JGP, dane NFZ
Terapia standardowa		2 155,77	

* przedstawiono dane kosztowe tylko z perspektywy NFZ; CIT – chemioimmunoterapia; RTX – rytuksymab; HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu; BEND – bendamustyna; CHL - chlorambucyl; FCR-lite - Schemat terapeutyczny złożony z fludarabiny w zredukowanej dawce, cyklofosfamidu i rytuksymabu; R-CD - Schemat terapeutyczny złożony z rytuksymabu, cyklofosfamidu i deksametazonu;

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku [^]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (pacjentolata) ^{^^}		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (pacjentolata) ^{^^^}		

[^] w scenariuszu podstawowym do populacji docelowej nie włączano chorych leczonych w programie NPP; ^{^^} pacjenci z CLL leczeni w ramach NPP (Named Patient Program) – program prowadzony przez wnioskodawcę, umożliwiający stosowanie ibrutynibu przed refundacją; ^{^^^} Konstrukcja modelu uwzględnia kontynuację leczenia przez część pacjentów w kolejnym roku analizy zgodnie z krzywą przerywania terapii; zgodnie z analizą podstawową liczba pacjentów rozpoczynających terapię IBR wyniesie 264 w I roku i 201 osób w II roku.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że refundacja leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu będzie generować dla płatnika publicznego w I roku w wysokości PLN, w II roku zaś spowoduje kosztów o PLN. wynosi PLN oraz PLN odpowiednio w I i II roku.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe [#]				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe [#]				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()		Perspektywa NFZ ()	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

* do kosztów pozostałych należą: koszt terapii standardowej, koszt podania leków, koszt diagnostyki i monitorowania, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Punktem wyjścia oszacowania wielkości populacji były dane NFZ zawarte w AWA dla Imbruvica nr OT.4351.2.2016, dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia. Większość parametrów, które posłużyły w kolejnych etapach do oszacowania populacji docelowej oparto na . Nie zidentyfikowano danych wyższej jakości.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Prognozowane rozpowszechnienie IBR zostało przyjęte w oparciu o . Oceniany lek jest aktualnie refundowany w programie lekowym „Ibrutyn b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” w populacji węższej niż wnioskowana – wyłącznie u chorych z nawrotową lub oporną postacią choroby z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Oszacowana liczba sprzedanych opakowań w scenariuszu nowym jest spójna z danymi na temat wielkości dostaw leku z wniosku: dla I roku oraz dla II roku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz. rozdz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Istniejąca grupa limitowa 1166.0, Ibrutynib (patrz. rozdz. 3.1.2.3 Ocena analityków Agencji)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne oraz alternatywne wartości niepewnych parametrów, w tym m.in. liczebność populacji docelowej, przyszłe udziały IBR i koszty terapii standardowej.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości CLL w Polsce. Liczebność populacji pacjentów leczonych z CLL w Polsce określono na podstawie danych NFZ określających liczbę pacjentów z rozpoznaniem C.91.1 (wskazane jako rozpoznanie główne lub współistniejące), którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. W analizie wrażliwości uwzględniono zagraniczne dane dotyczące chorobowości CLL.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić odsetki pacjentów spełniających poszczególne kryteria populacji docelowej.
- W analizie założono, że pacjenci, którzy rozpoczęli w I linii chemioimmunoterapię opartą o analogi puryn lub bendamustynę w skojarzeniu z anti-CD20 w danym roku (2018) i nastąpi u nich nawrót do 24 miesięcy, doświadczą tego nawrotu na tyle wcześnie, że będą kwalifikować się do II linii leczenia w ramach populacji docelowej (Populacji 1) już w następnym roku kalendarzowym od momentu rozpoczęcia I linii. Ze względu na dopuszczalny okres 2 lat na wystąpienie nawrotu umożliwiające włączenie pacjenta do populacji docelowej, może on wystąpić zarówno w tym samym roku, jak i w dwóch kolejnych latach kalendarzowych w zależności od miesiąca rozpoczęcia I linii leczenia. Brak jest jednak danych o rozkładzie pacjentów ze względu na czas wystąpienia nawrotu, które pozwoliłyby podzielić pacjentów z nawrotem na poszczególne lata po rozpoczęciu I linii leczenia. Założenie takie mogłoby hipotetycznie prowadzić do zawyżenia liczebności pacjentów w Populacji 1. Z drugiej jednak strony w oszacowaniach przeprowadzonych w ten sposób nie uwzględniono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w poprzedzających latach kalendarzowych (2016-2017), a u których nawrót wystąpił w 2018 roku i w związku z tym mogliby rozpocząć leczenie w II linii w 2019 roku. Biorąc dodatkowo pod uwagę, że liczba leczonych pacjentów z CLL jest stała, prawdopodobieństwo niedoszacowania populacji docelowej jest zatem zrównoważone przez ryzyko przeszacowania.
- Ze względu na brak bezpośrednich danych, liczba pacjentów leczonych w programie NPP kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego została określona na podstawie wyznaczonych na podstawie parametrów zastosowanych do szacowania liczebności populacji docelowej. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym założono, że w NPP nie ma pacjentów z populacji docelowej.
-
- Ze względu na brak polskich danych, czas trwania terapii ibrutynibem oraz terapii standardowej wyznaczono na podstawie odpowiednich krzywych z modelu ekonomicznego.
- Koszt terapii standardowej określono jako uśredniony koszt pięciu najczęściej stosowanych terapii w populacji docelowej na podstawie rozkładu . W analizie rozważono wariant minimalny i maksymalny kosztów terapii.
- Koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych;

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości.

Podstawę oszacowania liczebności populacji docelowej stanowiły dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia w latach 2012-2015. Większość pozostałych parametrów, takich jak odsetek pacjentów leczonych w poszczególnych liniach leczenia, rozkład CIT w poszczególnych liniach, częstość występowania oporności i wczesnego nawrotu choroby, udział poszczególnych schematów CIT, czy prognozowany udział ibrutynibu określono w oparciu o [redacted]. Zdaniem Agencji, ze względu na brak danych literaturowych oraz szczegółowe określenie kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, wykorzystanie [redacted] w celu określenia liczebności populacji docelowej można uznać za uzasadnione.

W opiniach ekspertów, od których Agencja otrzymała opinie, istnieje znaczna rozbieżność co do szacowanej liczby pacjentów w analizowanym wskazaniu (patrz rozdz. 3.3 Liczebność populacji wnioskowanej). W związku z powyższym trudno jest ocenić oszacowania wnioskodawcy w tym aspekcie. Dodatkowo, Agencja otrzymała dane od NFZ na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2014-2018. Na podstawie tych danych oraz średniego odsetka pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia (na podstawie danych NFZ z AWA OT.4351.2.2016) można stwierdzić, iż uzyskane przez analityków szacunki mieszczą się w wariancie maksymalnym testowanym przez wnioskodawcę. Warto jednak zwrócić uwagę, że przyjęta przez autorów BIA metodyka szacowania populacji docelowej nie oddaje wzrostowego trendu dla liczby osób z PBL w Polsce (przyjęto taką samą liczbę chorych w I i II roku). Uzyskane przez AOTMiT dane NFZ za lata 2014-2018 pokazują, że liczba pacjentów z analizowanym rozpoznaniem zwiększa się w każdym roku. Wobec tego może istnieć ryzyko niedoszacowania populacji docelowej.

Dane kosztowe zaimplementowane do modelu są aktualne i zgodne ze stanem faktycznym, a także spójne z analizą ekonomiczną. W ramach analizy wrażliwości testowano koszt terapii standardowej [redacted] (6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy [mln PLN]

Parametr lub założenie		Wartość parametru lub opis założenia	Koszt inkrementalny			
			[redacted]		[redacted]	
			I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej	minimalna	I rok: [redacted] II rok: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	maksymalna	I rok: [redacted] II rok: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	alternatywna (uwzględnia pacjentów z NPP)	I rok: [redacted] II rok: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długość terapii standardowej (cykle)	minimalna	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	maksymalna	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Krzywa czasu trwania terapii IBR		dla populacji ogólnej (ITT)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek otrzymujących kolejną linię po progresji		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozpowszechnienie IBR	maksymalne	Populacja 1: [redacted] Populacja 2: [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	minimalny	równy R-CD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszt terapii standardowej/cykl	maksymalny	równy HDMP-RTX	■	■	■	■
---------------------------------	------------	----------------	---	---	---	---

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ma

Ponadto, koszty inkrementalne znacząco zmieniają się przy

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica) stosowanego u chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, w wieku powyżej 18 r.ż., w stanie sprawności według WHO 0-2, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- nawrót choroby stwierdzony w czasie do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego, bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego
- oporność na chemioimmunoterapię (definiowana zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami iwCLL) zastosowaną w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego Programu Lekowego.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że refundacja leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu będzie generować dla płatnika publicznego w I roku w wysokości PLN, w II roku zaś spowoduje kosztów o PLN. w wariantcie wyniesie PLN oraz PLN odpowiednio w I i II roku.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, iż największy wpływ na wyniki ma



7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet (BIA) towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach proponowanego programu lekowego.

W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla darbepoetyny alfa (lek Aranesp). Wybór leku wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej. Darbepoetyna jest stosowana zarówno w ramach programu lekowego, jak i chemioterapii, w związku z czym refundowana jest w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej, w przypadku którego wydanie 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 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 niniejszej analizy.

Z powodu faktu, że ceny leków refundowanych w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii są cenami maksymalnymi po jakich producenci mogą sprzedawać leki, w niniejszej analizie wyznaczono realne ceny preparatów Aranesp ponoszone przez NFZ, poprzez podzielenie kwoty refundacji leku przez liczbę zrefundowanych opakowań. Oszacowania te wykonano przy wykorzystaniu danych sprzedażowych publikowanych w ramach komunikatów DGL w okresie od kwietnia 2017 do marca 2018 roku, raportowanych w serwisie IKARpro.

Tabela 43. Roczna wielkość uwolnionych środków finansowych w związku z realizacją zaproponowanych przez wnioskodawcę rozwiązań [PLN]

Substancja	Nazwa	Kod EAN	Lista	Wartość roczna
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990738779	B	
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990738793	B	
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990738847	B	
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990738861	B	
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990738885	B	
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990340330	C	
Darbepoetinum alfa	Aranesp	5909990739035	C	
Oszczędności				

Według obliczeń autorów wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny [] w 2-letnim horyzoncie czasowym BIA, w wariantcie podstawowym [] oszacowano na [] PLN, natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, oszacowano na [] PLN ([] PLN rocznie).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz:

Monitorowanie leczenia – *„Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym jest niezbędna co miesiąc w pierwszym roku leczenia, natomiast później, jeśli obraz krwi pozostaje stabilny, wystarczy wykonywać morfologię co 3 miesiące”*

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imbruvica / ibrutynibu we wskazaniu: leczenie nawrotowej lub opornej CLL, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.02.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Imbruvica. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych, w tym 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było osiągnięcie efektywności kosztowej/ obniżenie ceny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2016	Dorośli pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub jako pierwsza linia u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których zastosowanie chemioimmunoterapii jest nieodpowiednie.	Rekomendacja negatywna. Brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego, ocena NICE w trakcie przygotowania.
CADTH 2015	Pacjenci z CLL lub SLL z obecnością lub bez delecji 17p, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię, dla których niewłaściwe jest zastosowanie analogów puryn.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Pod warunkiem osiągnięcia efektywności kosztowej.
HAS 2015	Imbruvica jako druga i kolejna linia leczenia CLL lub jako pierwsza linia u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53.	Rekomendacja pozytywna. Faktyczną korzyść ze stosowania leku Imbruvica oceniono jako znaczną, natomiast kliniczną wartość dodaną jako umiarkowaną.
IQWIG 2016	Imbruvica w leczeniu chorych z nawrotową lub oporną CLL oraz w pierwszej linii u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, dla których zastosowanie chemioimmunoterapii nie jest odpowiednie.	Korzyść terapii ibrutynibem rozważano, biorąc pod uwagę 2 populacje: 1a: chorzy z nawrotową lub oporną CLL, u których chemioterapia jest wskazana, 1b: chorzy z nawrotową lub oporną CLL, u których chemioterapia nie jest wskazana, 2: w pierwszej linii u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, dla których zastosowanie chemioimmunoterapii nie jest odpowiednie Nie udowodniono dodatkowej korzyści dla żadnej analizowanej populacji.
NCPE 2015	Leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.	Rekomendacja negatywna. Brak efektywności kosztowej.
NICE 2017	Leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Pod warunkiem obniżenia ceny.
PBAC 2016	Leczenie pacjentów z nawrotową lub oporną na co najmniej jedną terapię CLL, u których zastosowanie analogów puryn nie jest odpowiednie.	Rekomendacja pozytywna warunkowa. Pod warunkiem ceny jaką PBS jest w stanie zaakceptować.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2017	Pacjenci z nawrotową/oporną CLL, u których zastosowanie schematów opartych o fludarabinę nie jest odpowiednie.	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Pod warunkiem stałej dostępności w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme albo ceny równoważnej lub niższej).</p>
PTAC 2016/2017	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak obecności delecji 17p lub mutacji TP53 • nawrotu choroby w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio stosowanego leczenia • oporności na leczenie stwierdzona w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia (progresja w ciągu 12 miesięcy). 	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Osoby z nawrotową i oporną chorobą oraz pacjenci z delecją genu p53 lub mutacją, generalnie wykazują gorsze rokowanie i odpowiedź na obecnie finansowaną terapię.</p> <p>Ibrutinib mógłby przynieść pacjentom z nawrotem / opornością na leczenie CLL w stosunku do obecnie finansowanych terapii, szczególnie dzięki doustnej formie podania, jednak wiekość i trwałość uzyskiwanych korzyści jest niepewna, tak jak długość leczenia.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Belgia	100%	1. Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) z del 17p lub mutacją TP53 2. Pacjenci niekwalifikujący się do terapii opartej na analogach puryny, zarówno w II linii po chemoimmunoterapii jak i w III linii po chemioterapii;	TAK
Bułgaria	100%	Pacjenci z oporną lub nawrotową PBL	TAK
Chorwacja	100%	Pacjenci z PBL z opornością na leczenie lub szybkim nawrotem (do 24 mies.)	TAK
Cypr	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	100%	Pacjenci z oporną lub nawrotową PBL do II linii leczenia	Bd.*
Dania	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Estonia	100%	Pacjenci z oporną lub nawrotową PBL z obecnością del 17p / mut TP53	TAK
Finlandia	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Francja	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Grecja	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Hiszpania	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Holandia	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Irlandia	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Islandia	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Liechtenstein	100%	Pacjenci w drugiej linii leczenia, u których wystąpił nawrót w czasie 36 miesięcy lub pacjenci dla których zastosowanie chemoimmunoterapii jest nieodpowiednie.	NIE
Litwa	100%	Dorośli pacjenci z PBL z obecnością del17p lub mut TP53 oraz pacjenci uprzednio leczeni, dla których fludarabina jest nieodpowiednia.	NIE
Luksemburg	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Łotwa	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Malta	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Norwegia	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Portugalia	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Rumunia	100%	Monoterapia pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL	Bd.*
Słowacja	100%	Pacjenci z PBL z opornością na leczenie, z szybkim nawrotem lub z obecnością del17p / mut TP53.	NIE
Słowenia	100%	Pacjenci z oporną / nawrotową postacią PBL wysokiego ryzyka (z obecnością del17p, del11q, ze złożonym kariotypem lub z nawrotem do 24 mies.).	NIE
Szwajcaria	100%	Pacjenci w drugiej linii leczenia, u których wystąpił nawrót w czasie 36 miesięcy lub pacjenci dla których zastosowanie chemoimmunoterapii jest nieodpowiednie.	NIE
Szwecja	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Węgry	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Wielka Brytania	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
Włochy	100%	Zgodnie z ChPL	TAK

*Bd. – na podstawie informacji przekazanych wraz z uzupełnieniami analiz; nie zawarto danych dotyczących RSS

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imbruvica jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W przypadku 4 krajów wskazano czas do wystąpienia nawrotu, w tym w 2 krajach wynosi on 24 miesiące, a

w 2 innych okres ten określono na 36 miesięcy. W 15 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Komentarz

Powyższe dane dotyczące warunków refundacji w innych krajach uzupełniono w oparciu o informacje wnioskodawcy stanowiące załącznik do wniosku oraz na podstawie zaktualizowanych danych przekazanych przez wnioskodawcę wraz z uzupełnieniem analiz względem wymagań minimalnych.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.01.2019, znak PLR.4600.2989.2018.15.AP (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019), 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 produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN 5909991195137.

Przedmiotowy wniosek dotyczy **rozszerzenia** populacji obecnie leczonej w programie lekowym B. 92 „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” o pacjentów **bez delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53:**

- z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego programu lekowego
LUB
- z opornością na chemioimmunoterapię w linii leczenia systemowego bezpośrednio poprzedzającej kwalifikację do wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania zarejestrowanego, które zgodnie z ChPL Imbruvica obejmuje wszystkich chorych z CLL po co najmniej jednej linii leczenia: „Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.” Zarejestrowane wskazanie nie precyzuje zatem czasu do wystąpienia nawrotu czy oporności, nie określa liczby stosowanych uprzednio linii leczenia, a także nie rozdziela populacji pod względem obecności delekcji 17p/mutacji TP53. **Chorzy z delecją 17p i/lub mutacją TP53 są obecnie objęci leczeniem ibrutynibem w ramach programu lekowego.**

Przedmiotem niniejszego wniosku jest stosowanie ibrutynibu we wnioskowanej populacji pacjentów tylko w monoterapii.

Zaproponowany zapis dotyczący wyznaczenia granicy czasu do wystąpienia nawrotu (do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I. linii) oraz odnoszący się do oporności jest zgodny z europejskimi wytycznymi ESMO 2015 oraz polskimi PTHiT PALG 2016 (w wytycznych ESMO czas do wystąpienia wczesnego nawrotu określono szerzej, bo do 24-36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia).

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.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wybrał terapię standardową, rozumianą jako różne schematy chemioterapii i chemioimmunoterapii.

W opinii analityków jest to wybór zasadny, zgodny z aktualną polską praktyką kliniczną, rekomendacjami klinicznymi oraz opiniami ekspertów.

Schematy CIT wchodzące w skład terapii standardowej zostały wyznaczone przez wnioskodawcę w oparciu o odpowiedzi ankietowanych ekspertów.

Ostatecznie w analizach wnioskodawcy przyjęto, że terapia standardowa składa się z następujących schematów: R-CD, BEND+RTX, CLB+RTX, FCR-lite, HDMP+RTX.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania porównawczego bezpośrednio oceniającego zastosowanie IBR vs SOC, spełniającego kryteria włączenia i niespełniającego kryteriów wyłączenia.

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową w populacji ogólnej.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zakwalifikowano dwa badania z randomizacją, włączono 2 pierwotne badania z randomizacją dla porównania pośredniego pomiędzy ibrutynibem (IBR) i terapią standardową (SOC), z wykorzystaniem wspólnej grupy referencyjnej ofatumumabu (OFA):

- **RESONATE** badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem ofatumumabu;
- **Österborg 2016** badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ofatumumabu ze stosowaniem terapii standardowej.

W porównaniu pośrednim odnotowano, że IBR istotnie statystycznie wydłużył przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu z SOC w populacji ogólnej, zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 71% (HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies, o 64% (HR=0,33; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 19 mies., o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,52) przy medianie okresu obserwacji 44 mies.

W porównaniu pośrednim zaobserwowano, że przeżycie wolne od progresji choroby było istotnie statystycznie dłuższe w ramieniu IBR w porównaniu z grupą SOC, niezależnie od rodzaju podmiotu, który dokonał oceny wyników (niezależna komisja lub badacz). W ocenie niezależnej komisji, ibrutynib statystycznie istotnie wydłużył przeżycie bez progresji choroby w wyniku porównania pośredniego z SOC, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 83% (HR=0,17; 95%CI: 0,10; 0,31) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiącu.

Analiza bezpieczeństwa

W wyniku porównania pośredniego w populacji ogólnej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR oraz SOC.

Najczęstsze hematologiczne AE stopnia ≥ 3 w 41-miesięcznym okresie leczenia obejmowały neutropenię (23%), niedokrwistość (9%) i małopłytkowość (8%). Do najczęstszych ≥ 3 hematologicznych zdarzeń niepożądanych należało zapalenie płuc (17%), nadciśnienie tętnicze (8%), zakażenie dróg moczowych (6%), migotanie przedsionków (6%) i biegunka (6%). Podczas długotrwałej obserwacji w ramieniu ibrutynibu, odnotowano duży krwotok u 12 pacjentów (6%). Pierwotne nowotwory złośliwe obejmowały nieczerniakowe nowotwory skóry u 29 pacjentów (15%), nowotwory bez skóry u 12 pacjentów (6%) i czerniak u 1 pacjenta (<1%).

Na podstawie publikacji dotyczącej skuteczności praktycznej **Winqvist 2018** zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3-4: 51% pacjentów miało zakażenie stopnia 3-4, 22% zapalenia płuc, 13% gorączki neutropenicznej/ posocznicy i 31% innych zakażeń. U 13% pacjentów miało zakażenia oportunistyczne o stopniu 3-5, natomiast 41% miało neutropenię stopnia 3-4, a 20% trombocytopenię. Transformacja Richtera (RT) wystąpiła u 12 pacjentów (13%) po średnim czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że ibrutynib przynosi [] efekt zdrowotny w wysokości [] dla porównania z terapią standardową (SOC). Inkrementalne koszty całkowite wyniosły [] PLN vs SOC [] .

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ibrutynib jest technologią kosztowo-użyteczną [] . Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [] PLN oraz [] PLN dla porównania ibrutynibu z SOC odpowiednio [] .

Powyższe wyniki dotyczą perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone (nieznaczne różnice dotyczą tylko kosztów w przypadku których dochodzi do współpłacenia (kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów monitorowania, kosztów kolejnej linii leczenia i kosztów BSC). Z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR wynosi [] PLN oraz [] PLN w porównaniu z SOC odpowiednio [] .

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę potwierdzają wyniki analizy podstawowej. Jedyne parametry, których zmiana powodowała wzrost współczynnika ICUR powyżej obowiązującego progu opłacalności (tj. 139 953 PLN/QALY) to [REDACTED]

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo, że leczenie ibrutynibem w porównaniu z leczeniem SOC jest efektywne kosztowo (dla progu 139 953 PLN/QALY) wyniosło:

- [REDACTED]

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

- z perspektywy NFZ:

- [REDACTED]

- z perspektywy wspólnej:

- [REDACTED]

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet [REDACTED] wykazała, że refundacja leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu będzie generować [REDACTED] dla płatnika publicznego w I roku w wysokości [REDACTED] PLN, w II roku zaś spowoduje [REDACTED] kosztów o [REDACTED] PLN. [REDACTED] w wariantach [REDACTED] wyniesie [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku.

W ramach analizy wrażliwości wykazano, iż największy wpływ na wyniki ma [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Na etapie prac otrzymano opinię od prof. dr hab. Dariusza Wołowca, w której odniósł się on do monitorowania leczenia: „*Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym jest niezbędna co miesiąc w pierwszym roku leczenia, natomiast później, jeśli obraz krwi pozostaje stabilny, wystarczy wykonywać morfologię co 3 miesiące*”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych, w tym 6 rekomendacji pozytywnych i 3 rekomendacje negatywne. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było osiągnięcie efektywności kosztowej/ obniżenie ceny.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

W piśmie AOTMiT w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych zwrócono uwagę na wątpliwość, czy oceniana technologia ma być stosowana w programie tylko monoterapii czy też w terapii skojarzonej (obie opcje są dopuszczone zgodnie z ChPL Imbruvica). W uzupełnieniach wymagań minimalnych wnioskodawca wyjaśnił, że przedmiotem niniejszego wniosku o refundację jest stosowanie ibrutynibu wyłącznie w monoterapii.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza wpływu na budżet: 


14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Byrd (RESONATE) 2014 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371(3):213–223.
- Byrd 2019 Byrd JC et al. Long-Term Follow-Up of the RESONATE™ Phase 3 Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab, *Blood*. 2019 Mar 6. pii: blood-2018-08-870238
- Caron 2017 Caron F, Leong DP, Hillis C, Fraser G, Siegal D. (2017) Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 1(12):772–778.
- Doubek 2016 Doubek M, Obrtlíkova P, Spacek M, Urbanova R, Diels J, Thilakarathne P, Musingarimi P, MacDougall F, Hermans R, Barendse M, Iraqi W, Smolej L. Ibrutinib single agent vs standard of care for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): an adjusted comparison of RESONATE with the CLLLEAR database. *21st Congress of the European Hematology Association (EHA)*
- Hansson 20117 Hansson L, Asklid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltoft F, Jäger U, Österborg A. (2017) Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol* 96(10):1681–1691.
- Leong 2016 Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, Siegal D. (2016) The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *ResearchGate* 128:
- Nachtnebel 2014 Nachtnebel A. (2014) Horizon Scanning in Oncology. Ibrutinib (Imbruvica®) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf.
- Osterborg 2016 Österborg A, Udvardy M, Zaritsky A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Gorczyca M, i in. (2016) Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 57(9):2037–2046.
- Salles 2016 Salles GA, Baseggio L, Bachy E, Sarkozy C, Ghesquieres H, Diels J, Besson H, MacDougall F, Hermans R, Healy N, Garside J, Iraqi W, Callet-Bauchu E. (2016) Single-Agent Ibrutinib Vs Standard of Care for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) and Treatment-Naive (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An Adjusted Comparison of RESONATE™ and RESONATE-2™ with the French Lyon-Sud Database. *Blood* 128(22):2039–2039.
- Sorensen 2017 Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, Sanden S van, Xu Y, Dorman E. (2017) Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther* 39(1):178–189.e5.
- Winqvist 2018 Winqvist M et al. Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow-up of the Swedish compassionate use cohort, *Haematologica*. 2018 Dec 4. pii: haematol.2018.198820.
- Yun 2017 Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. (2017) Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(1):31–37.e13.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2016 AWMSG Advice Superseded By Nice Guidance (TA429), Ibrutinib (Imbruvica®▼) hard capsules Janssen-Cilag Ltd May 2016.
- BSH 2018 Schuh A. et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. A British Society for Haematology Guideline, *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 344–359.
- CADTH 2015 Final Recommendation for Ibrutinib (Imbruvica) for CLL/SLL pERC Meeting: December 18, 2014; pERC Reconsideration Meeting: February 19, 2015.
- ESMO 2015-2017 Eichhorst B. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015
Eichhorst B. et al. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v143–v144, 2016
Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017, *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv149–iv152, 2017

HAS 2015	Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, 22 July 2015 (CT-14012).
IQWIG 2016	Ibrutinib – Benefit assessment according to §35a SGB V, Extract of dossier assessment A16-04, Version 1.0, 28 April 2016.
NCPE 2015	Cost effectiveness of ibrutinib (Imbruvica®) in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia who have received ≥ 1 prior therapy, or as a first-line treatment in the presence of del(17p) or TP53 mutation in patients not suitable for chemoimmunotherapy. October 2015.
NICE 2017	Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (TA429).
NCCN 2018	Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 5.2018 – March 26,2018
PBAC 2016	IBRUTINIB, 140 mg capsules, 90, Imbruvica®, Janssen-Cilag Pty Ltd., <i>Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting.</i>
PTAC 2016/2017	PTAC meeting held on 11 & 12 August 2016, PTAC meeting held on 9 & 10 February 2017.
PTHiT PALG 2016	Robak T. et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL, <i>acta haematologica polonica</i> 47 (2016) 169–183.
SMC 2017	Ibrutinib 140mg hard capsules (Imbruvica®) SMC No. (1151/16).

Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (dostęp 01.02.2019r.)
iwCLL 2018	Hallek M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL, 21 June 2018 Volume 131, Number 25.
AWA nr OT.4351.2.2016	Analiza weryfikacyjna dla leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” nr OT.4351.2.2016
Matysiak 2014	Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. <i>Hygeia Public Health</i> 2014, 49(3): 435-441.
Szczeklik 2015	Szczeklik A, et al. <i>Interna Szczeklika</i> 2015. Wydawca: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2015.

