



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Imbruvica (ibrutynib)

we wskazaniu:

przewlekła białaczka limfocytowa bez obecności mutacji
w genie TP53 i/lub delecji 17p
(ICD-10: C91.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.37.2019

Data ukończenia: 15.05.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Gilead Sciences Poland Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o.**).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (**Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Gilead Sciences Poland Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o.**).

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., Gilead Sciences Poland Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o.**).

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 + cyklofosfamid + 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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
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. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Podsumowanie	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	11
4. Problem decyzyjny	12
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	16
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	17
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	17
6. Efektywność kliniczna	18
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	19
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej.....	19
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej	21
6.3. Wyniki.....	22
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii	22
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	27
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	28
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	33
8. Konkurencyjność cenowa	34
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	36
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	37
11. Opinie ekspertów.....	40
12. Piśmiennictwo	41

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (14.03.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.1961.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg
 - Wnioskowane wskazanie:
przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

Całkowity koszt terapii (3-miesięczna terapia- koszt 3 opakowań) – XXXXXXXXXX

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: **przewlekła białaczka limfocytoza (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Oceniany produkt leczniczy jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „B. 92 Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytozą (ICD 10 C.91.1)” w populacji pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Warto zaznaczyć, że produkt leczniczy Imbruvica był także przedmiotem oceny Agencji w węższym wskazaniu niż wnioskowane – w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytozą (ICD 10 C.91.1)” w populacji pacjentów bez mutacji TP53 i/lub delecji 17p 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 lub z opornością na chemioterapię niezależnie od linii leczenia. Należy dodać, że zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wyrazili pozytywne stanowisko/rekomendację odnośnie finansowania ibrutynibu w populacji pacjentów bez mutacji TP53 i/lub delecji 17p.

Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytozą (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 zającia szpiku.

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

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.

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 nieznanymi.

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).

Efektywność kliniczna

Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania ocenianego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.2.2019, dotyczącej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytozą (ICD 10 C.91.1)”, przedstawiono informacje pochodzące z rzeczonyj AWA. Warto nadmienić, że dowody kliniczne przedstawione w ramach w/w AWA obejmowały populację szerszą niż wnioskowana w ramach niniejszego wniosku, tj. pacjentów z PBL po co najmniej 1 terapii bez względu na obecność lub brak mutacji TP53 i/lub delecji 17p.

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 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.

Przeżycie całkowite

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.

Przeżycie wolne od progresji

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 mediany 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.

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%).

Wpływ na wydatki NFZ

Zgodnie z przyjętymi założeniami koszt brutto miesięcznej terapii 3 miesięcznej terapii lekiem Imbruvica wynoszą około ████████ PLN, a rocznej około ████████ PLN. W przypadku Venclyxto koszt ten wynosi odpowiednio 91 tys. PLN i 363 tys. PLN, a dla leku Zydelig około ████████ PLN i ████████ PLN. Natomiast koszt terapii lekiem Arzerra (zalecanych maksymalnie 7-12 cykli/dawek), wynoszą około ████████ PLN.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalisib) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Produkt leczniczy Arzerra jest wskazany w leczeniu skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentów z nawrotową postacią PBL. Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest także w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL

oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Prezes Agencji w dniu 13 lipca 2017 roku wydał negatywną rekomendację, natomiast Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Arzerra w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumbem (ICD-10 91.1)”.

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Prezes Agencji w dniu 21 grudnia 2017 roku wydał negatywną rekomendację a Rada Przejrzystości negatywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem”. Produkt Venclyxto jest aktualnie (od 01.01.2019 roku) finansowany w ramach programu lekowego B.103 u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem.

Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię. Prezes Agencji w dniu 13 sierpnia 2017 roku wydał negatywną rekomendację a Rada Przejrzystości negatywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Zydelig w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, u których przynajmniej jedna linia leczenia zakończyła się niepowodzeniem.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 24 kwietnia 2019 r., znak: PLD.46434.1961.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 24.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Imbruvica (imbruvica)**, kapsułki twarde á 140 mg

we wskazaniu **przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p** w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

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 rozdziela zatem populacji pod względem obecności delecji 17p/mutacji TP53.

Należy zwrócić uwagę, że chorzy z delecją 17p i/lub mutacją TP53 są obecnie objęci leczeniem ibrutynibem w ramach programu lekowego „B. 92 Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.

Warto zaznaczyć, że produkt leczniczy Imbruvica był także przedmiotem oceny Agencji w zbliżonym wskazaniu niż wnioskowane – w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” w populacji pacjentów bez mutacji TP53 i/lub delecji 17p 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. Należy dodać, że zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wyrazili pozytywne stanowisko/rekomendację odnośnie finansowania ibrutynibu w populacji pacjentów bez mutacji TP53 i/lub delecji 17p ([zlecenie nr 17/2019 w BIP AOTMiT](#)).

4. Problem decyzyjny

4.1. 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 patogeneza

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 1. 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 2. 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 cyklinozależnej (flawopirydynol) lub inhibitory kinaz zależnych od BCR, w tym zwłaszcza kinazy Brutona (**ibrutynib**).

Tabela 3. 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 oporne 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 i 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). Jediną 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

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 4. 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
Zarejestrowane wskazania	<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>
Oceniane wskazanie	Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: 91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę.</p> <p>Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Ibrutynib jest silnym, małącząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>) i szlaków receptorowych cytokin.</p> <p>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>.</p>

Źródło: ChPL Imbruvica, zlecenie MZ

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 5. 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, 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, 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)
Oznaczenie symbolem odwróconego czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Imbruvica

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 1 eksperta klinicznego. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii.

6. Efektywność kliniczna

6.1. Opis metodyki

Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania ocenianego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.2.2019, dotyczącej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, przedstawiono informacje pochodzące z rzeczowej AWA. Warto nadmienić, że dowody kliniczne przedstawione w ramach w/w AWA obejmowały populację szerszą niż wnioskowana w ramach niniejszego wniosku, tj. pacjentów z PBL bez względu na obecność lub brak mutacji TP53 i/lub delecji 17p.

Zgodnie z AWA nr OT.4331.2.2019:

„Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy”.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.
Interwencja	Ibrutynib w monoterapii	-
Komparator	Terapia standardowa (SOC, ang. standard of care)*	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) 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)
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. 	-

* 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.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Zgodnie z AWA nr OT.4331.2.2019:

„Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zakwalifikowano dwa 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.”

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IBR vs OFA			
RESONATE / Byrd 2014 Źródło finansowania: Pharmaclics, 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</p> <p>- 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 wynosił 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 $\geq 750/\mu\text{l}$; • liczba płytek krwi $\geq 30000/\mu\text{l}$; • 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			
Österborg 2016 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline, Genmab	<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)

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej

Zgodnie z AWA nr OT.4331.2.2019:

„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 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg Cochrane Handbook oraz wg skali JADAD.

Domena	RESONATE*	Österborg 2016*
Cochrane Collaboration		

Alokacja pacjentów	Niskie	Niskie
Utajenie 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

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 wskazaniem, 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).”

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii

Oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania ocenianego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.2.2019, dotyczącej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego wówczas programu lekowego w ramach w/w AWA oceniano chorych bez mutacji TP53 i/lub delecji 17p 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. Warto nadmienić, że dowody kliniczne przedstawione w ramach AWA obejmowały populację szerszą niż wnioskowana w ramach niniejszego wniosku, tj. pacjentów z PBL bez względu na obecność lub brak mutacji TP53 i/lub delecji 17p, po co najmniej 1 wcześniejszej terapii.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa, zgodnie z AWA nr OT.4331.2.2019:

„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.

Analiza skuteczności

- Przeżycie całkowite**

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 9. 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	-			

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.

- Przeżycie wolne od progresji**

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 mediany okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca, natomiast mediana PFS w grupie leczonych ofatumumabem wyniosła 8,1 miesiąca.

Zgodnie z ChPL Imbruvica: „Skuteczność była podobna we wszystkich badanych podgrupach, w tym u pacjentów z i bez delecji 17p.”

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 miesiąca.

Tabela 10. 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 **Page1 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

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 11. 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]
ORR (CR + PR (w tym PR-L, nPR))								
Odpowiedź na leczenie	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)								
Odpowiedź na leczenie	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)								
Odpowiedź na leczenie	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 limfocytosą (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**.

Analiza 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 12. Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*) – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w \geq 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*					

Zdarzenie niepożądane	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
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% 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.

Skuteczność praktyczna

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 13. 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).

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imbruvica na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

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 14. Najczęściej występujących działań 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 podstawnkomórkowy, rak kolczystkomórkowy	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 odżywiania	Zespół rozpadu guza, hiperurykemia	Często
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
	Krwak podtwardówkowy, krwawienie z nosa, wybroczyny, nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustne, nudności, zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Pokrzywka, rumieńca, łamliwość paznokci	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niezbyt 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

6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalisib) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych Zydelig (idelalisib) oraz Venclyxto (wenetoklaks). Natomiast ofatumumab był porównywany z ibrutynibem bezpośrednio w badaniu RESONATE, którego wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.1.

Zydelig (idelalazyb):

Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL): którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię.

Poniżej przedstawiono podsumowanie informacji o efektywności klinicznej idelalazybu na podstawie ChPL Zydelig.

Skuteczność

Idelalazyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała [pc.], kolejne cykle w dawce 500 mg/m² pc.) w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie dwa razy na dobę lub z idelalazybem 150 mg przyjmowanym dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 47 do 92) z 78,2% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 65,5% to mężczyźni, 90,0% rasy białej; 64,1% w stadium III lub IV według Raia, a 55,9% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 43,2% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja białka supresorowego nowotworów 53 (*TP53*), a 83,6% miało niezmutowane geny części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. *Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, IGHV). Mediana czasu od rozpoznania PBL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci (95,9%) otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne anti-CD20. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS).

W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalazybem i rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, sprawności funkcjonalnej, jak również poprawy w ocenie według określonych dla białaczki podskal funkcjonalnej oceny leczenia nowotworów: białaczka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU) oraz do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EuroQoL *Five-Dimensions* (EQ-5D).

Tabela 15. Wyniki skuteczności na podstawie badania 312-0116

Parametr dotyczący skuteczności		Idelalazyb + R N = 110	Placebo + R N = 110
PFS	Mediana (miesiące) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
	Wartość p	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
	Iloraz szans (95% CI)	27,76 (13,40; 57,49)	

	Wartość p	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
	Iloraz szans (95% CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
	Wartość p	< 0,0001	
OS^	Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
	Wartość p	0,0001	

CI: przedział ufności; R: rytuksymab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie, NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate, ORR*) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate, LNR*) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee, IRC*). * ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response CR*) lub odpowiedź częściową (ang. *Partial Response, PR*) w oparciu o kryteria odpowiedzi na leczenie według wytycznych organizacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) i według Chesona (2012). ** LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i ≥ 1 wymierną oceną po punkcie początkowym. ^ analiza całkowitego czasu przeżycia (ang. *Overall Survival, OS*) obejmuje dane pacjentów, którzy otrzymywali placebo + R w badaniu 312-0116, a następnie otrzymywali idelalizyb w przedłużeniu badania, na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT).

Idelalizyb w skojarzeniu z ofatumumabem

Badanie 312-0119 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniem fazy 3 u 261 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, z mierzalnym powiększeniem węzłów chłonnych, wymagających leczenia, z progresją PBL < 24 miesiące po zakończeniu ostatniej wcześniejszej terapii. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej idelalizyb w dawce 150 mg dwa razy na dobę i 12 infuzji ofatumumabu w ciągu 24 tygodni lub do grupy otrzymującej tylko 12 infuzji ofatumumabu w ciągu 24 tygodni. Pierwszą infuzję ofatumumabu podawano w dawce 300 mg i kontynuowano w dawce 1 000 mg w grupie otrzymującej idelalizyb i ofatumumab lub w dawce 2 000 mg w grupie otrzymującej tylko ofatumumab, łącznie 7 dawek z odstępem cotygodniowym, a następnie 4 dawki z odstępem co 4 tygodnie. Idelalizyb przyjmowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 61 do 74) z 64,0% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 71,3% to mężczyźni, 84,3% rasy białej; 63,6% w stadium III lub IV według Raia, a 58,2% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 39,5% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja *TP53*, a 78,5% miało niezmutowane geny IGHV. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 7,7 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według CIRS wynoszącą 4. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS.

Tabela 16. Wyniki skuteczności na podstawie badania 312-0119

Parametr dotyczący skuteczności		Idelalizyb + O N = 174	Ofatumumab N = 87
PFS	Mediana (miesiące) (95% CI)	16,3 (13,6; 17,8)	8,0 (5,7; 8,2)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,27 (0,19; 0,39)	
	Wartość p	< 0,0001	
ORR*	n (%) (95% CI)	131 (75,3%) (68,2; 81,5)	16 (18,4%) (10,9; 28,1)
	Iloraz szans (95% CI)	15,94 (7,8; 32,58)	
	Wartość p	< 0,0001	
LNR**	n/N (%) (95% CI)	153/164 (93,3%) (88,3; 96,6)	4/81 (4,9%) (1,4; 12,2)
	Iloraz szans (95% CI)	486,96 (97,91; 2 424,85)	
	Wartość p	< 0,0001	
OS	Mediana (miesiące) (95% CI)	20,9 (20,9; NR)	19,4 (16,9; NR)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,74 (0,44; 1,25)	

	Wartość p	0,27
--	-----------	------

CI: przedział ufności; O: ofatumumab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie; NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate, ORR*) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate, LNR*) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee, IRC*). * ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response CR*) lub odpowiedź częściową (ang. *Partial Response, PR*) i utrzymywali odpowiedź przez co najmniej 8 tygodni. ** LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową ≥ 1 wymierną oceną po punkcie początkowym.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej obserwowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia należały: zakażenia (w tym płuc), neutropenia, biegunka i zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Zakażenia

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

Wysypka

Wysypka miała zwykle przebieg lekki do umiarkowanego i prowadziła do przerwania leczenia u 1,7% pacjentów. W badaniach 312-0116/0117 i 312-0119 wysypka (zgłaszana jako złuszczone zapalenie skóry, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka i zaburzenia skóry) wystąpiła u 28,3% pacjentów, którzy otrzymywali idelalazyb i przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 7,7%, którzy otrzymywali tylko przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab). Spośród nich u 4,9% pacjentów otrzymujących idelalazyb i przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 1,0% otrzymujących tylko przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) wystąpiła wysypka stopnia 3, natomiast u żadnego z pacjentów nie wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. Wysypka zwykle ustępowała po zastosowaniu leczenia, (np. sterydów podawanych miejscowo i (lub) doustnie, difenhydraminy), a w ciężkich przypadkach, po przerwaniu leczenia.

Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka

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

Venclyxto (wenetoklaks):

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Na podstawie ChPL Venclyxto:

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii – badanie GO28667 (MURANO)

Randomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Venclyxto z rytuksymabem w porównaniu do schematu BR u pacjentów z uprzednio leczoną PBL. Pacjenci w ramieniu Venclyxto z rytuksymabem zakończyli stosowanie schematu miareczkowania dawki produktu Venclyxto przez 5 tygodni i następnie otrzymywali 400 mg raz na dobę przez 24 miesiące od 1. dnia pierwszego cyklu przyjmowania rytuksymabu, gdy nie stwierdzano progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Po schemacie miareczkowania dawki przez 5 tygodni rozpoczęto podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz 500 mg/m² w cyklach drugim do szóstego. Każdy cykl

trwał 28 dni. Pacjenci, którym losowo przydzielono schemat BR otrzymywali bendamustynę w dawce 70 mg/m² pc. 1. i 2. dnia przez 6 cykli oraz rytuksymab jak opisano powyżej.

Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres: 22 do 85); mężczyźni stanowili 74% i 97% było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 6,7 lat (zakres: 0,3 do 29,5). Mediana stosowanych wcześniej schematów leczenia wynosiła 1 (zakres: 1 do 5). Były to leki alkilujące (94%), przeciwciała anti-CD20 (77%), inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (2%) i uprzednio stosowane analogi puryn (81%, w tym FCR 55%). Wyjściowo, 46,6% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm, a 67,6% ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delecję w obszarze 17p wykryto u 26,9% pacjentów, mutacje *TP53* u 26,3%, delecję w obszarze 11q u 36,5%, niezmutowany gen *IgVH* u 68,3%. Mediana czasu obserwacji dla celów analizy pierwotnej wynosiła 23,8 miesiące (zakres: 0,0 do 37,4 miesiące).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniali badacze stosując wytyczne International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) zaktualizowane przez National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) (2008).

Tabela 17. Oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z uprzednio leczoną PBL w badaniu klinicznym MURANO

PFS	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195
Liczba zdarzeń (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progresja choroby	21	98
Zgony	11	16
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	17,0 (15,5, 21,6)
Iloraz ryzyka (95% CI)	0,17 (0,11, 0,25)	
Wartość P	<0,0001	
PFS, estymacja po 12 miesiącach (95% CI)	92,7 (89,1, 96,4)	72,5 (65,9, 79,1)
PFS, estymacja po 24 miesiącach (95% CI)	84,9 (79,1, 90,6)	36,3 (28,5, 44,0)

CI (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; NR (ang. *not reached*) = nie osiągnięto

W zaktualizowanej analizie skuteczności, gdy wszyscy pacjenci nie byli już leczeni (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2018 r. i mediana czasu obserwacji 36 miesięcy), w estymacji po 36 miesiącach PFS uzyskano u 71,4% [95% CI: 64,8, 78,1] w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz u 15,2% [95% CI: 9,1, 21] w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące oceniane przez badacza PFS uzyskane w zaktualizowanej analizie skuteczności przedstawiono na Rycinie 1.

Ogółem 130 pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem zakończyło trwające 2 lata leczenie wenetoklaksem bez progresji choroby. Z tych 130 pacjentów, 92 pacjentów odbyło wizytę kontrolną 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Szacowany odsetek PFS 6 miesięcy po leczeniu wynosił 92%.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla celów zaplanowanej analizy pierwotnej (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2017 r.) zostały również ocenione przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee*, IRC) i wykazano statystycznie znamienne zmniejszenie o 81% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem (iloraz ryzyka: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28]; $P < 0,0001$).

Tabela 18. Dodatkowe wyniki skuteczności leczenia w badaniu klinicznym MURANO

Punkt końcowy	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195
Odsetek odpowiedzi na leczenie				
ORR, % (95% CI)	93,3 (88,8, 96,4)	67,7 (60,6, 74,2)	92,3 (87,6, 95,6)	72,3 (65,5, 78,5)
Odsetek ujemnego wyniku badania na obecność MRD po zakończeniu leczenia skojarzonego ^b				
W krwi obwodowej, % (95% CI) ^c	62,4 (55,2, 69,2)	13,3 (8,9, 18,9)	NA	NA
W szp ku kostnym, % (95% CI) ^d	15,5	1,0	NA	NA

	(10,7, 21,3)	(0,1, 3,7)		
Całkowite przeżycie ^e				
Liczba zdarzeń (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Iloraz ryzyka (95% CI)	0,48 (0,25, 0,90)			
Czas do następnej terapii przeciwbiałaczkowej				
Liczba zdarzeń (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	26,4	NA	NA
Iloraz ryzyka	0,19 (0,12, 0,31)		NA	

CR (ang. complete remission) = całkowita remisja; CRi (ang. complete remission with incomplete bone marrow recovery) = całkowita remisja z niepełną regeneracją szpiku; IRC (ang. independent review committee) = niezależna komisja weryfikacyjna; MRD (ang. minimal residual disease) = minimalna choroba resztkowa; nPR (ang. nodular partial remission) = częściowa remisja w pierwotnie zajętych węzłach chłonnych; NA (ang. not available) = niedostępne; NR (ang. not reached) = nie osiągnięto; ORR (ang. overall response rate) = całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (CR + CRi + nPR + PR); PR (ang. partial remission) = częściowa remisja.

^aRozbieżność w odsetku CR między oceną IRC i oceną badacza wynikała z interpretacji resztkowej adenopatii na skanach TK. Osiemnaścioro pacjentów w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem i 3 pacjentów w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem miało ujemny wynik badania szpiku kostnego i węzły chłonne <2 cm.

^bMinimalną chorobę resztkową oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydyzację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, ASO-PCR) oraz (lub) techniką cytometrii przepływową. Wartość graniczna dla ujemnego wyniku badania wynosiła jedna komórka PBL na 104 leukocytów.

^cSpośród pacjentów z dostępnymi wynikami badania na obecność MDR w krwi obwodowej, ujemny wynik badania na obecność MDR stwierdzono u 72,5% (121/167) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 20% (26/128) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

^dSpośród pacjentów z dostępnymi wynikami badania na obecność MDR w szpiku kostnym, ujemny wynik badania na obecność MDR stwierdzono u 76,9% (30/39) w ramieniu wenetoklaks z rytuksymabem oraz 6,7% (2/30) w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

^eDane dotyczące całkowitego przeżycia nie są jeszcze w pełni gotowe.

Nie osiągnięto mediany DOR (ang. duration of response, czas utrzymywania się odpowiedzi), gdy mediana czasu obserwacji wynosiła około 23,8 miesiące.

Wyniki analizy w podgrupach

Korzyści wyrażające się PFS związane ze stosowaniem wenetoklaksu z rytuksymabem w porównaniu do bendamustyny z rytuksymabem regularnie obserwowano we wszystkich ocenianych podgrupach pacjentów, w tym uwzględniających wiek (<65, ≥65 lat oraz <75, ≥75 lat), uprzednio stosowane schematy leczenia (1, >1), maszyną zmianę węzłową (ang. bulky disease) (<5 cm, ≥5 cm), delecję w obszarze 17p, delecję w obszarze 11q, mutację TP53, mutację IgHV oraz oporność na leczenie vs nawrót choroby po ostatnim leczeniu.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclxyto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 490 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii. Analizę bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z jednego badania III fazy (MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 296 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 188 pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p i 92 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥20%) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniu leczenia skojarzonego z rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥2%) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem lub w monoterapii były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i TLS.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii ibrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) – jest to wskazanie rejestracyjne. Warto podkreślić, że wskazanie rejestracyjne nie rozdziela populacji ze względu na obecność lub brak mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 1 eksperta klinicznego. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii w ocenianej sprawie.

8. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalizyb) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Założono, że czas trwania terapii to 3 cykle (3 miesiące – 90 dni), a pacjenci przyjmują leczenie przez cały okres terapii, compliance wynosi 100%.

Koszty ocenianego leku uwzględniono na podstawie danych ze zlecenia MZ. Natomiast ceny dla komparatorów uwzględniono: dla wenetoklaksu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.¹, dla ofatumumabu na podstawie AWA nr OT.4351.17.2017, zaś dla idelalizybu na podstawie AWA nr OT.4351.22.2017.

Dawkowanie poszczególnych leków na podstawie ChPL:

- Imbruvica (ibrutynib)
Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę
- Venclyxto (wenetoklaks)
Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg.
- Arzerra (ofatumumab)

Nawrotowa PBL:

Zalecana dawka i schemat leczenia nawrotowej PBL to:

- Cykl 1.: 300 mg w dniu 1., następnie 1000 mg po 1 tygodniu w dniu 8.
- Kolejne cykle (maksymalnie przez 6 cykli łącznie): 1000 mg w dniu 1. Co 28 dni.

PBL oporna na leczenie:

Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje 12 dawek podawanych w następujący sposób:

- 300 mg w dniu 1., a następnie 1 tydzień później
- 2000 mg co tydzień przez 7 dawek (infuzje od 2. do 8.), a następnie 4-5 tygodni później
- 2000 mg co 28 dni przez 4 dawki (infuzje od 9. do 12.)

- Zydelig (idelalizyb)

Zalecana dawka produktu Zydelig to 150 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Ceny leków uwzględnione w szacunkach Agencji, koszt za 1 mg leku [PLN]

Produkt leczniczy	Imbruvica (ibrutynib)	Venclyxto (wenetoklaks)**	Zydelig (idelalizyb)***	Arzerra (ofatumumab)****
Koszt za 1 mg	██████████ [^]	2,52 PLN brutto	██████████	██████████

*zlecenie MZ; [^] obliczenia własne w oparciu o dane ze zlecenia; ** Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.; *** AWA nr OT.4351.22.2017 bez proponowanego RSS; **** AWA nr OT.4351.17.2017 bez proponowanego RSS

¹ Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” – u chorych z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem; w komunikacie DGL odnośnie wartości refundacji za okres styczeń – grudzień 2018 nie odnaleziono danych dla Venclyxto.

Poniżej przedstawiono oszacowane koszty terapii poszczególnymi lekami dla okresu terapii miesięcznej, 3-miesięcznej oraz rocznej. W przypadku leku Arzerra (ofatumumab) ze względu na złożone schematy dawkowania oraz zróżnicowanie schematów dla nawrotowej i odpornej postaci choroby, zdecydowano się przedstawić jedynie koszt całkowitej terapii, czyli koszt 7-12 cykli/dawek (maksymalna liczba zalecanych cykli/dawek dla nawrotowej – odpornej postaci PBL).

Warto zaznaczyć, że każda z trzech potencjalnych technologii alternatywnych wskazana jest do stosowania w skojarzeniu: wenetoklaks z rytuksymabem, idelalizyb z rytuksymabem/ofatumumabem, a ofatumumab z fludarabiną i cyklofosfamidem/alemtuzumabem. Ze względu na brak odpowiednich danych przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonych. Należy mieć jednak na uwadze, że realne koszty terapii z zastosowaniem wenetoklaksu, idelalizybu i ofatumumabu mogłyby być wyższe.

Tabela 20. Koszty terapii brutto poszczególnymi lekami [PLN]

Produkt leczniczy	Koszt miesięcznej terapii	Koszt 3-miesięcznej terapii	Koszt rocznej terapii
Imbruvica (ibrutynib)*	██████████	██████████	██████████
Venclyxto (wenetoklaks)**	30 240,00 PLN	90 720,00 PLN	362 880,00 PLN
Zydelig (idelalizyb)***	██████████	██████████	██████████
Arzerra (ofatumumab)****	█	█	██████████

*zlecenie MZ; ** Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.; *** AWA nr OT.4351.22.2017 bez proponowanego RSS; **** AWA nr OT.4351.17.2017 bez proponowanego RSS

Koszty miesięcznej terapii lekiem Imbruvica wynoszą około ██████████ PLN, uwzględniając cenę z wniosku MZ. Koszty 3 miesięcznej terapii to około ██████████ PLN, a rocznej około ██████████ PLN.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Venclyxto, uwzględniając cenę na podstawie Obwieszczenia MZ, wynoszą około 30 tys. PLN. Koszty 3 miesięcznej terapii to około 91 tys. PLN, a rocznej około 363 tys. PLN.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Zydelig, uwzględniając cenę na podstawie AWA nr OT.4351.22.2017, wynoszą około ██████████ PLN. Koszty 3 miesięcznej terapii to około ██████████ PLN, a rocznej około ██████████ PLN.

Koszty terapii lekiem Arzerra, uwzględniając cenę na podstawie AWA nr OT.4351.17.2017, wynoszą około ██████████ PLN.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalizylib) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Z powodu braku opinii ekspertów, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z AWA nr OT.4331.2.2019 - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” - ■■■■ pacjentolata w I roku. Dodatkowo przedstawiono koszty terapii na jednego pacjenta.

W poniższych obliczeniach uwzględniono założenia analogiczne do przedstawionych w rozdziale 8. „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość			
	Imbruvica	Venclyxto	Zydelig	Arzerra
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = 1	■■■■■	90 720,00 PLN	■■■■■	■
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 1	■■■■■	362 880,00 PLN	■■■■■	■■■■■
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = ■■■■	■■■■■	12 156 480,00 PLN	■■■■■	■
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = ■■■■	■■■■■	48 625 920,00 PLN	■■■■■	■■■■■

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w przeliczeniu na ■■■■ pacjentolata, koszt hurtowy brutto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Imbruvica (ibrutynib) wynosi około ■■■■ PLN, a koszt w skali roku wynosi około ■■■■ PLN. Natomiast koszty produktu Venclyxto (wenetoklaks) wynoszą odpowiednio około 12 mln PLN i około 49 mln PLN, zaś w przypadku leku Zydelig (idelalizylib) koszty 3 miesięcy to około ■■■■ PLN, a roczne około ■■■■ PLN. Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, ze względu na różne schematy dawkowania dla leku Arzerra, oszacowano jedynie koszt całej terapii ofatumumabem (wg ChPL Arzerra zalecane maksymalnie 7/12 cykli dla choroby nawrotowej/opornej) i w przeliczeniu dla potencjalną liczbę pacjentów wynosi on w skali roku około ■■■■ PLN.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie AWA nr OT.4331.2.2019”

„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 22. 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 tyko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytotredukcyjne i/lub tyko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.</p> <p>W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), chory może pozostać jedynie w obserwacji.</p> <p>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 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 glikokortykosteroidów (metyloprednizon lub deksametazon) podawanych w pulsach.</p> <p>W przypadku osób młodszych (< 55. rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT.</p> <p>Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy można zastosować alemtuzumab. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych (ofatumumab i ibrutynib).</p>

<p>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, • PI3K inhibitor idelalazyb w skojarzeniu z rytuksymabem, • inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53. <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>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>NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</u></p> <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 ○ Idelalazyb ± rytuksymab 	<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 ○ Idelalazyb + rytuksymab ○ wenetoklaks + rytuksymab 	<p>Chorzy z del(17p)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ibrutynib ○ wenetoklaks + rytuksymab ○ Idelalazyb + rytuksymab

	<ul style="list-style-type: none"> ○ wenetoklaks ± rytuksymab Inne zalecane schematy: ○ Akalabrutynib ○ Alemtuzumab ± rytuksymab ○ Chlorambucyl + rytuksymab ○ FCR w mniejszych dawkach ○ HDMP + rytuksymab ○ Idelalizyb ○ Lenalidomid ± rytuksymab ○ Obinutuzumab ○ Ofatumumab ○ PCR w mniejszych dawkach ○ Wenetoklaks ○ Rytuksymab w schemacie <i>dose dense</i> ○ Bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib lub idelalizyb 	<p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Akalabrutyn b ○ Alemtuzumab ± rytuksymab ○ Bendamustyna + rytuksymab ○ FC + ofatumumab ○ FCR ○ HDMP + rytuksymab ○ Idelalizyb ○ Lenalidomid ± rytuksymab ○ Obinutuzumab ○ Ofatumumab ○ PCR ○ Wenetoklaks ○ Bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib ○ Bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Wenetoklaks Inne zalecane schematy: ○ Akalabrutynib ○ Alemtuzumab ± rytuksymab ○ HDMP + rytuksymab ○ Idelalizyb ○ Lenalidomid ± rytuksymab ○ Ofatumumab
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL Terapia w przypadku nawrotu choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizyb 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.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalisib) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Produkt leczniczy Arzerra jest wskazany w leczeniu skojarzonym z fludarabiną i cyklofosfamidem pacjentów z nawrotową postacią PBL. Produkt leczniczy Arzerra wskazany jest także w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL oporną na leczenie fludarabiną i alemtuzumabem. Prezes Agencji w dniu 13 lipca 2017 roku wydał negatywną rekomendację, natomiast Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Arzerra w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumbem (ICD-10 91.1)”.

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Prezes Agencji w dniu 21 grudnia 2017 roku wydał negatywną rekomendację a Rada Przejrzystości negatywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem”. Produkt Venclyxto jest aktualnie (od 01.01.2019 roku) finansowany w ramach programu lekowego B.103 u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem.

Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymabem lub ofatumumabem) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię. Prezes Agencji w dniu 13 sierpnia 2017 roku wydał negatywną rekomendację a Rada Przejrzystości negatywne stanowisko dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Zydelig w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, u których przynajmniej jedna linia leczenia zakończyła się niepowodzeniem.

11. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 1 eksperta klinicznego. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii w ocenianej sprawie.

12. Piśmiennictwo

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 CLLEAR database. *21st Congress of the European Hematology Association (EHA)*
- Hansson 20117 Hansson L, Asklid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltøft 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 10.05.2019r.)
ChPL Arzerra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arzerra (dostęp 10.05.2019r.)
ChPL Zydelig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zydelig (dostęp 10.05.2019r.)
ChPL Venclyxto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (dostęp 10.05.2019r.)
AWA nr OT.4331.2.2019	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.4331.2.2019
AWA nr OT.4351.17.2017	Analiza weryfikacyjna dla leku Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)” (ICD 10 C.91.1)” nr OT.4351.17.2017
AWA nr OT.4351.22.2017	Analiza weryfikacyjna dla leku Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” nr OT.4351.22.2017
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.