



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

**Wniosek o objęcie refundacją leku**  
**Venclyxto (wenetoklaks)**  
**w ramach programu lekowego**

„Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem  
w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.30.2019

Data ukończenia: 4.07.2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Polska sp. z o.o

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>Allo-HSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BEND</b>	bendamustyna
<b>BCRi</b>	inhibitor receptora limfocytów B (ang. B-cell receptor)
<b>BR</b>	bendamustyna, rytuksymab
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society For Medical Oncology,
<b>FCR</b>	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDMP</b>	wysokodawkowany metyloprednizolon (HDMP, high-dose methylprednisolone)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OFAR</b>	oksalipiatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PCR</b>	pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>pERC</b>	Expert Review Committee
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>R/R CLL</b>	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCHOP</b>	rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)

<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>VEN</b>	wenetoklaks

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	15
3.2. Problem zdrowotny.....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	28
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	28

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	29
4.3.	Komentarz Agencji .....	29
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>31</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	31
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	31
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	31
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	32
5.2.1.	Wyniki analizy progowej .....	33
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	34
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	36
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	36
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	37
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	38
5.4.	Komentarz Agencji .....	38
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>39</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	39
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	39
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	40
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	46
6.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>54</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>55</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>57</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>58</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>59</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>62</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	17.05.2019 r. PLR.4600.4235.2018.13.AP PLR.4600.4234.2018.13.AP PLR.4600.4233.2018.13.AP PLR.4600.4232.2018.13.AP PLR.4600.4231.2018.13.AP
---	---

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916
  - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701
  - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695
  - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718
  - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688
- Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)

**UWAGA:** dot. pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53

---

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):  
lek stosowany w ramach programu lekowego

---

Deklarowany poziom odpłatności:  
bezpłatnie dla pacjenta

---

Proponowana cena zbytu netto:

–  
–  
–  
–  
–

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

–

---

Analizy załączone do wniosku:

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



Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Niemcy

---

Wnioskodawca:

AbbVie Polska sp. z o.o.

Postępu 21b, 02-676 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2019 r., znak PLR.4600.4235.2018.13.AP, PLR.4600.4234.2018.13.AP, PLR.4600.4233.2018.13.AP, PLR.4600.4232.2018.13.AP, PLR.4600.4231.2018.13.AP (data wpływu do AOTMiT 18.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,
- Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,
- Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.06.2019 r., znak OT.4331.30.2019.KD.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.06.2019 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, ██████████, Kraków 2018, wersja 1.0
- Analiza kliniczna. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53, ██████████, Kraków 2018, wersja 1.0
- Analiza ekonomiczna. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53, ██████████, Kraków 2018, wersja 1.0
- Analiza wpływu na budżet. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53, ██████████, Kraków 2018, wersja 1.0
- Analiza racjonalizacyjna. Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z obecnością delekcji 17p i/lub mutacją tp53, ██████████, Kraków 2018, wersja 1.0

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Venclxyto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916 Venclxyto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701 Venclxyto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695 Venclxyto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718 Venclxyto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688
<b>Kod ATC</b>	L01XX52
<b>Substancja czynna</b>	wenetoklaks
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”. <b>UWAGA:</b> dot. pacjentów z delecją 17p / mutacją w genie TP53
<b>Dawkowanie</b>	<u>Schemat miareczkowania dawki</u> 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, jak pokazano poniżej: 1. tydzień – dawka dobowe 20 mg, 2. tydzień – dawka dobowe 50 mg, 3. tydzień – dawka dobowe 100 mg, 4. tydzień – dawka dobowe 200 mg, 5. tydzień – dawka dobowe 400 mg.  <u>Dawkowanie po zakończeniu miareczkowania</u> Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę. Rytuksymab należy podawać, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni. Wenetoklaks należy przyjmować przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu. Zalecana dawka wenetoklaksu w monoterapii wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> ). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązane z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. <i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i> , MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.

Do obrotu na terenie UE dopuszczone są również opakowanie:

- Venclxyto (wenetoklaks), 5 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013725
- Venclxyto (wenetoklaks), 10 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013732

Źródło: ChPL Venclxyto

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	pierwsze 5.12.2016 r.; ostatnie przedłużenie 6.09.2018 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</p> <p>Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub</li> <li>• u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE Status leku sierocego od 6.12.2012 r. do października 2018 r.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt objęty dodatkowym monitorowaniem. Dopuszczenie warunkowe – produkt leczniczy odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną a korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają zagrożenia związane z akceptacją mniej wszechstronnych danych niż zazwyczaj.

Źródło: ChPL Venclyxto

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii


Nr i data wydania	Treść rekomendacji
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 89/2017 z dnia 21.12.2017 r.</b>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg,</li> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg,</li> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg,</li> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg,</li> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg,</li> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg,</li> <li>– Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakość dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne.</p> <p>W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca nie przedstawił żadnej pełnotekstowej publikacji odnoszącej się do jedyne go prospektywnego badania odnoszącego się do skuteczności wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Badanie jeszcze nie zostało ukończone, a przewidywana data opublikowania końcowych danych to grudzień 2018 r.</p> <p>Skuteczność dla komparatora wyznaczono na podstawie danych dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem receptora limfocytów B (BCRi – ang. B-cell receptor inhibitors) BCRi, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutinibu w Polsce. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona jedynie na 2 z 8 punktów w skali NICE.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawca zestawiał wyniki powyżej przedstawionych jednoramiennych badań wskazując na wyższość wnioskowanej technologii nad najlepszą terapią podtrzymującą. Jednakże należy mieć na uwadze znaczące różnice występujące pomiędzy nimi. Populacja z badania M14-032 oraz polska populacja post-BCRi różniły się średnim wiekiem i odsetkiem mężczyzn w grupach. W polskiej populacji post-BCRi oznaczano jedynie delekcję w obszarze 17p, tj. nie oceniano ekspresji mutacji TP53.</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą, nawet po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka nie jest kosztowo efektywna. Dodatkowo należy wskazać, że przedstawiony model cechował ograniczenia wynikające zarówno z samej budowy jak i niepewności wyników analizy klinicznej na której został oparty. W badaniu M14-032 użyteczność pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oceniono na 1,000, częściową odpowiedź na 0,893, a nieuzyskujących odpowiedzi na 0,823. Oznacza to, że pacjenci uzyskujący odpowiedź całkowitą po rozpoczęciu terapii</p>

Nr i data wydania	Treść rekomendacji
	<p>wenetoklaksem znajdują się w najlepszym wyobraźnym stanie zdrowia. Podobnie pacjenci z odpowiedzią częściową, a nawet pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi, wykazują bardzo wysokie użyteczności, sięgające 80 lub 90% stanu ideaelnego. Powyższe wyniki wydają się mało prawdopodobne z uwagi na wiek i ocenianą linię leczenia.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wskazała na znaczne wydatki po stronie płatnika publicznego biorąc pod uwagę rozmiar populacji, którą obejmowałby wnioskowany program.</p> <p>W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przekazał najświeższą publikację z 12 grudnia 2017 r. odnoszącą się do badania M14-032 – Jones 2017. Jest to pierwsza pełnotekstowa publikacja odnosząca się do skuteczności omawianej technologii. Zgodnie z jej wynikami mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących wenetoklaks wynosi 24,7 miesięcy. Wskaźnik rocznego przeżycia całkowitego wynosił 91%, a roczne przeżycie wolne od progresji odnotowano u 75% pacjentów. Odpowiedź na leczeniu odnotowano u 70% pacjentów z czego: u 9% odpowiedź całkowitą, u 5% guzkową odpowiedź na leczenie, u 56% odpowiedź częściową.</p> <p>Przedstawione analizy wskazują na brak opłacalności kosztowej, znaczne obciążanie budżetu, a wyniki analizy klinicznej charakteryzują znaczne ograniczenia. Jednakże mając na uwadze fakt, że we wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanego, aktywnego leczenia oraz dostępna pełnotekstowa publikacja wskazuje na skuteczność wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka w obszarach w których zidentyfikowano ograniczenia, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr. od 156/2017 do 162/2017 z dnia 18.12.2017 r.</b></p>	<p><u>Stanowisko 156/2017</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN 8054083013688, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutynibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowolająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.</p> <p>Pozostałe opinie dla op. 7 tab. à 100 mg, 14 tab. à 100 mg, 7 tab. à 50 mg, 5 tab. à 50 mg, 10 tab. à 100 mg, 112 tab. à 100 mg analogiczne. Pełne treści opinii znajdują się w publikacjach załączonych do niniejszego opracowania.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	<p>lek stosowany w ramach programu lekowego</p>
<p><b>Poziom odpłatności</b></p>	<p>bezpłatnie dla pacjenta</p>
<p><b>Grupa limitowa</b></p>	<p>nowa grupa limitowa<sup>1</sup></p>

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

<sup>1</sup> Od 1 stycznia 2019 r. istnieje grupa limitowa dla wenetoklaksu, 1186.0 Venetoclax.

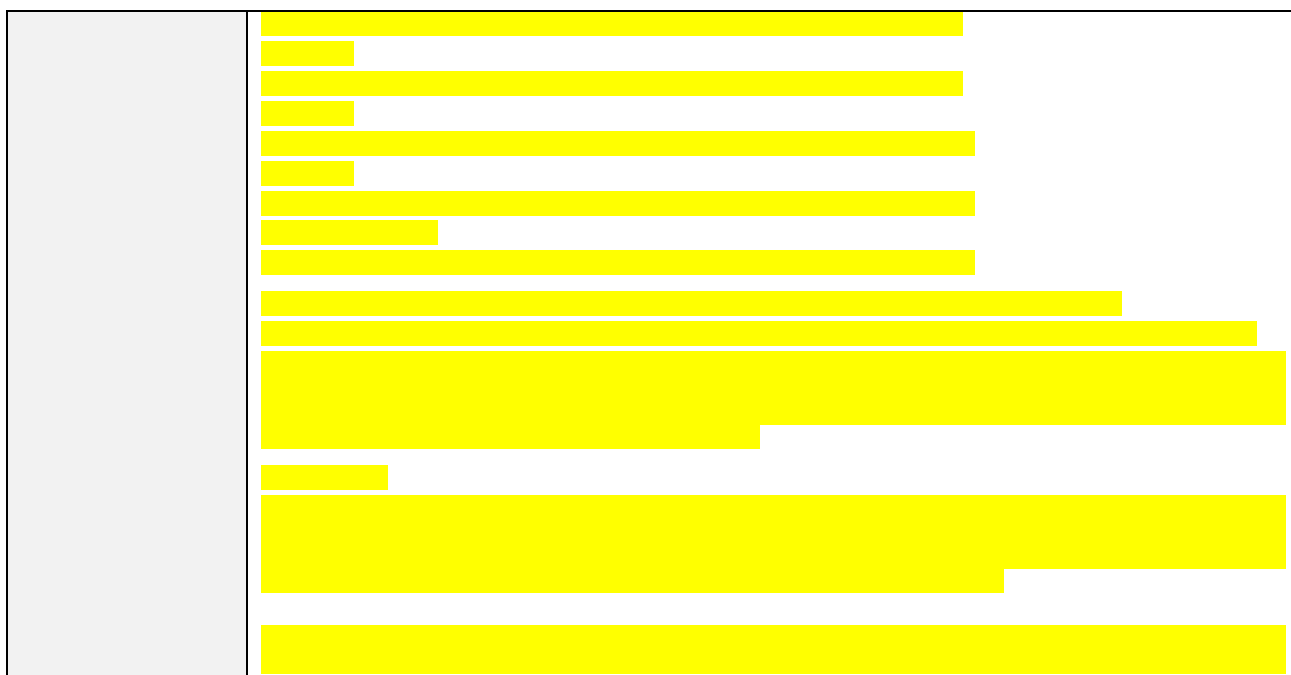
<sup>2</sup> Urzędowa cena zbytu = cena zbytu netto + 8% VAT.

<sup>3</sup> Cena hurtowa brutto = urzędowa cena zbytu + 5% marży hurtowej.

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”. [Redacted]
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[Redacted]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]
<b>Kryteria uniemożliwiające udział w programie</b>	[Redacted]
<b>Dawkowanie</b>	[Redacted]



### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności.

Należy zwrócić uwagę, że od 1 stycznia 2019 r. istnieje grupa limitowa dla wenetoklaksu, 1186.0 Venetoclax.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

### Epidemiologia

Najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi ~20/100 tys.

### Rokowanie i przebieg naturalny

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. Zaburzenia genu TP53 identyfikowane są, jako: delecje różnych obszarów 17p widoczne w kariotypie lub tylko przy użyciu techniki FISH, mutacje wykrywane technikami molekularnymi oraz zmiany ekspresji genu oceniane przy pomocy cytometrii przepływowej lub immunocytochemii. Delecje obejmujące gen TP53, mutacje i zaburzenia ekspresji tego genu są obserwowane we wszystkich rodzajach białaczek i zespołach mielodysplastycznych. Różne zmiany w genie TP53 pojawiają się w chwili rozpoznania CLL u 5–15% pacjentów, zwłaszcza tych z kariotypem złożonym; podczas progresji choroby częstość pojawiania się zmian znacznie wzrasta. Znacznie krótszy czas przeżycia i gorsze rokowanie obserwuje się w całej grupie chorych ze wszystkimi znanymi anomaliami genu TP53. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

Źródło: OT.4331.41.2019

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono z prośbą o dane do NFZ 19.06.2019 r., nie uzyskano odpowiedzi do dnia 02.07.2019 r.

**Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>dr n. med. Ryszard Wichary</b> - Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSKM SUM w Katowicach	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL <b>bez obecności</b> delekcji 17p i/lub mutacji TP53	1000			x
	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL <b>z delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53	800			x
<b>Dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś</b> – Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL <b>bez obecności</b> delekcji 17p i/lub mutacji TP53	Ok. 3500	Ok. 800	Ok. 1000	<i>Szacunek własny w oparciu o częstość nowych zachorowań, liczbę nowych pacjentów</i>
	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL <b>z delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53	Ok. 1000	Ok. 250	Ok. 300	<i>Szacunek własny w oparciu o częstość nowych zachorowań, częstość występowania del17p/mutacji TP53, liczbę leczonych pacjentów</i>
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus</b> - Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL <b>bez obecności</b> delekcji 17p i/lub mutacji TP53	<i>Szacuje się na ok. 18-20 000 bez i z zmianami cytogenet.</i>	<i>Rocznie ok. 1600-2500 rocznie</i>	10-15%	
	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL <b>z delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53	<i>5-15% wyjściowo przy rozpoznaniu</i>		45-50%	

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>



- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Guidelines Central (GC), [http://www.guidelinecentral.com](http://www.guidelinecentral.com;);
- Medycyna Praktyczna (MP), [http://www.mp.pl](http://www.mp.pl;);
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), [https://www.nhmrc.gov.au](https://www.nhmrc.gov.au;);
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Prescrire International, [http://english.prescrire.org/en](http://english.prescrire.org/en;);
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.06.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Opis przedstawiono wyłącznie na podstawie najnowszych dokumentów, tj. takich, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2016 roku. Istotne jest, iż Venclyxto jest lekiem nowym, dopuszczonym do obrotu 5 grudnia 2016 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku. Dlatego też odstąpiono od opisu wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, ponieważ dokument dotyczący omawianego problemu zdrowotnego powstał w 2013 roku. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2019</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL z delecją 17p lub mutacją TP53 :</p> <p>Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib (kategoria 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab- pacjenci kwalifikujący się do stosowania monoterapii rytuksymabem ze względu na występowanie chorób współistniejących</li> <li>• wenetoklaks</li> </ul> <p>Pozostałe opcje terapeutyczne: akalabrutynib, alemtuzumab ± rytuksymab, HDMP + rytuksymab, idelalizyb, lenalidomid ± rytuksymab, ofatumumab</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> kategoria 1 oznacza rekomendację ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na skuteczność terapii</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak danych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2019</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową. Większość zaleceń odnosi się ogólnie do CLL bez podziału na występowanie delecji 17p lub mutacji TP53.</b></p> <p><b>II linia leczenie opornej lub nawrotowej CLL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</b> rekomendowany, jako opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy przeszli co najmniej 1 wcześniejszą terapię;</li> <li>• <b>Wenetoklaks w monoterapii</b> rekomendowany u dorosłych z delecją 17p lub mutacją TP53, nieskutecznie leczonych inhibitorem receptora komórek B lub bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których choroba postępuje zarówno po chemio-immunoterapii, jak i po inhibitorze szlaku receptora komórek B;</li> <li>• <b>Ibrutinib w monoterapii</b> zaleca się stosowanie samego ibrutinibu jako opcji leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, z delecją 17p lub mutacją TP53, którzy mieli co najmniej 1 wcześniejszą terapię;</li> <li>• <b>Idelalisib w skojarzeniu z rytukumabem</b>, jest zalecany w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, gdy choroba została leczona, ale nastąpił nawrót w ciągu 24 miesięcy;</li> <li>• <b>Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem</b> jest zalecany jako opcja leczenia dla osób z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, z wyjątkiem gdy pacjent wykazuje oporność na fludarabinę (to znaczy nie reaguje na fludarabinę lub ma nawrót w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) lub był wcześniej leczony rytuksymabem, chyba że: w ramach badania klinicznego w dawce niższej niż dawka obecnie licencjonowana na przewlekłą białaczkę limfocytową lub w ramach badania klinicznego, w połączeniu z chemioterapią inną niż fludarabina i cyklofosamid;</li> <li>• <b>Fludarabina</b> zalecana u pacjentów, którzy nie przeszli lub nie tolerują chemioterapii pierwszego rzutu i którzy w innym przypadku otrzymalby chemioterapię skojarzoną: cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon (CHOP) lub cyklofosamid, doksorubicyna i prednizolon (CAP) lub cyklofosamid, winkrystyna i prednizolon (CVP).</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak danych <b>Konflikt interesów:</b> brak danych</p>
<p><b>BSH 2018</b> (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące ogólnego leczenia nawrotowej lub opornej postaci CLL, bez podziału na występowanie delecji 17p lub mutacji TP53.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub monoterapia ibrutinibem, dotyczy to pacjentów, którzy wykazują oporność na leczenie chemio-immunoterapią (grade IB)</li> <li>• nie zaleca się dodawanie bendamustyny do BCR (grade IV)</li> <li>• wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem może być stosowany u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni schematem BCRi (grade IB)</li> <li>• chemioimmunoterapia powinna być rozważona u pacjentów w przypadku nawrotu po przedłużonej remisji (grade III)</li> <li>• wenetoklaks jest terapią z wyboru u pacjentów w przypadku braku odpowiedzi na leczenie BCR (grade III)</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> na podstawie metodologii GRADE <b>Konflikt interesów:</b> brak danych</p>
<p><b>ESMO 2015-2017</b> (Europa)</p>	<p>Leczenie I linią można ponownie zastosować jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiła co najmniej 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii i jeśli nie stwierdzono mutacji/delecji TP53. (III, B)</p> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić schemat leczenia.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL są: (III,B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagoniści BCL2- wenetoklaks (gdym leczenie BCRi jest nieodpowiednie lub nie powiodło się)</li> <li>• inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib,</li> <li>• idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem,</li> </ul> <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. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT. (V,B)</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> B- silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane <b>Poziom dowodów:</b> III- prospektywne badania kohortowe; V- badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <b>Konflikt interesów:</b> brak</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PTHIT + PALG-CLL 2016 (Polska)</b>	<p><b>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL.</b></p> <p>Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesięcy w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR 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 pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej tego leku.</p> <p>U chorych z delecją 17p lub mutacją p53, pierwotnie opornych lub z nawrotem &lt;24 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na fludarabinę, należy rozważyć zastosowanie nowych inhibitorów przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy – ibrutynibu lub idelalazybu z rytuksymabem.</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. U pacjentów młodszych z delecją 17p należy rozważyć allogeniczne przeszczepianie komórek krwiotwórczych, jednakże ze względu na wysokie ryzyko powikłań, zalecane jest u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</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>Wytyczne powstały przed rejestracją wenetoklaksu na terapię UE zatem wymieniają ją jedynie jako przyszłą możliwość terapii.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak danych <b>Konflikt interesów:</b> brak</p>
<b>AHS 2018 (Kanada)</b>	<p>W przypadku pacjentów, u których występuje delecja 17p, standardowa chemioterapia często nie przynosi oczekiwanych rezultatów. W takim przypadku, brutyn b jest preferowanym wyborem leczenia.</p> <p>Pacjenci z delecją 17p, u których wystąpiła nietolerancja na leczenie BCRi (ibrutynib/ idelalazyb + rytuksymab) mogą rozpocząć terapię za pomocą wenetoklaksu.</p> <p>W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć badanie kliniczne</p> <p>Allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych należy rozważyć w przypadku młodszych pacjentów.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak danych <b>Konflikt interesów:</b> brak</p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRi). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej- wenetoklaks + rytuksymab. Polskie wytyczne w przypadku braku dostępności do nowych leków u pacjentów z del17p i/lub mTP53 zalecają rozpoczęcie terapii poprzez podanie alemtuzumabu lub dużych dawek glikokortykosteroidów z rytuksymabem. Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku.

W przypadku gdy terapia BCRi nie przynosi rezultatów lub wystąpiła nietolerancja na leczenie nowsze wytycznych praktyki klinicznej rekomendują stosowanie wenetoklaksu w monoterapii. U młodszych pacjentów, w dobrym stanie ogólnym i w stanie remisji można rozważyć allo-HSCT.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Leki stosowane w leczeniu opornej lub nawrotowej PBL bez obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 oraz z delecją 17p i/lub mutacją TP53.**

Ekspert	Możliwe do zastosowania	Rekomendowane przez wytyczne	Stosowane aktualnie w Polsce
Pacjenci <b>bez</b> delecji 17p i/lub mutacji TP53			

<b>dr n. med. Ryszard Wichary</b> - Oddział Hematologii i Transplantacji Szp ku SPSKM SUM w Katowicach	Ibrutyn b, idealisib, wenetoklaks	j.w.	Żadne z powyższych
	Pacjenci z <b>delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53		
	Ibrutyn b, idealisib, wenetoklaks	j.w.	Ibrutynib, wenetoklaks
<b>Dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś</b> – Klinika Transplantacji Szp ku i Onkohematologii w Gliwicach	Pacjenci <b>bez delekcji</b> 17p i/lub mutacji TP53		
	Ibrutyn b, idealisib+rytuksymab, wenetoklaks+rytuksyma, duvelisib, chlorambucil+rytuksyma, rytuksymab+fludarabina+cyk lofosfamid (schemat FCR w dawkach zredukowanych), metyloprednizolon+rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, bendamustyna+rytuksymab +/- ibrutynib lub idelalisib	Wenetoklaks+rytuksymab, ibrutynib	U młodszych pacjentów: fludarabina/biodrybina+cyklofosfamid+rytuksymab  U starszych pacjentów lub z istotnymi schorzeniami współistniejącymi: bendamustyna+rytuksymab, chlorambucyl + przeciwciała monoklonalne anty CD20, FCR/CCR w dawkach zredukowanych.
	Pacjenci z <b>delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53		
	Ibrutyn b, idealisib+rytuksymab, wenetoklaks+rytuksyma, duvelisib, wenetoklaks w monoterapii, acalabrutynib, metyloprednizolon+rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, idelalisib	Wenetoklaks+rytuksymab, ibrutynib	Ibrutynib, wenetoklaks w monoterapii po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus</b> - Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szp ku UM w Lublinie	Pacjenci <b>bez delekcji</b> 17p i/lub mutacji TP53		
	immunochemioterapia (powtórzenie, jeśli czas trwania remisji powyżej 24-36 miesięcy: FCR; BR) poza tym nowe p.ciała monoklonalne ofatumumab, obinutuzumab w badaniach klinicznych w połączeniu z inhibitorami BTK ( ibrutynib, akalbrutinib), venetoclax	immunochemioterapia (powtórzenie, jeśli czas trwania remisji powyżej 24-36 miesięcy: FCR; BR) poza tym nowe p.ciała monoklonalne ofatumumab, obinutuzumab w badaniach klinicznych w połączeniu z inhibitorami BTK ( ibrutynib, akalbrutinib), venetoclax	FCR, BR, ofatumumab w dostępie światowym uzyskanym po akceptacji producenta; ibrutynib, venetoclax
	Pacjenci z <b>delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53		
	alemtuzumab p.ciała anty CD52; R+ibrutynib; R+ idelalis b; venetoclax	alemtuzumab p.ciała anty CD52; R+ brutin b; R+ idelalisib; venetoclax	ibrutynib, alemtuzumab+DEX,

Tabela 9. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Ekspert	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
<b>dr n. med. Ryszard Wichary</b> - Oddział Hematologii i Transplantacji Szp ku	Pacjenci <b>bez delekcji</b> 17p i/lub mutacji TP53	
	Przedłużenie czasu do progresji choroby i całkowitego przeżycia	Ustąpienie objawów ogólnych
	Pacjenci z <b>delecją</b> 17p i/lub mutacją TP53	
	Przedłużenie czasu do progresji choroby i całkowitego przeżycia	Ustąpienie objawów ogólnych
Pacjenci <b>bez delekcji</b> 17p i/lub mutacji TP53		

<b>Dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś</b> – Klinika Transplantacji Szp ku i Onkohematologii w Gliwicach	Uzyskanie remisji klinicznej, uzyskanie całkowitej remisji, bez obecności mierzalnej choroby resztkowej (MRD-), możliwość zakończenia terapii.	Brak klinicznych objawów choroby, poprawa stanu ogólnego, możliwość powrotu do pełnej aktywności w tym podjęcia pracy zawodowej.
	<b>Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53</b>	
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus -</b> Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szp ku UM w Lublinie	Uzyskanie remisji klinicznej, uzyskanie całkowitej remisji, bez obecności mierzalnej choroby resztkowej (MRD-), możliwość zakończenia terapii.  Uzyskanie skuteczności terapii podobnej do uzyskiwanej u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową bez obecności niekorzystnej cechy rokowniczej jaką jest obecność delecji 17p/mutacji TP53. W przypadku braku przeciwwskazań – możliwość optymalnego przygotowania pacjentów do transplantacji allogenicznego komórek krwiotwórczych/szpiku, której przeprowadzenie w remisji korzystnie wpływa na końcowy efekt leczenia.	Brak klinicznych objawów choroby, zakończenie leczenia po określonym okresie jego stosowania, brak konieczności stosowania leczenia podtrzymującego.  Po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych/szpiku potencjalna możliwość wyleczenia z choroby nowotworowej.
	<b>Pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53</b>	
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus -</b> Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szp ku UM w Lublinie	Progresa w wymiarze węzłowym oraz/lub morfologiczno-klinicznym	Normalizacja morfologii, poprawa stanu ogólnego
	<b>Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53</b>	
	jw	jw

Źródło: korespondencja z ekspertami

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 50), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są metyloprednizolon, ibrutynib (pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), rytuksymab, wenetoklaks (pacjenci po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem, z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), bendamustyna, cyklofosfamid i fludarabina. Szczegółowe informacje znajdują się w załączniku do niniejszego opracowania.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Główne argumenty wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ibrutynib	Lek finansowany ze środków publicznych, o największym potencjalnym działaniu, zalecany przez wytyczne kliniczne. Brak finansowania idelalizybu.	wybór prawidłowy

Wybór komparatora należy uznać za prawidłowy. Zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wymieniane w opinii ekspertów klinicznych ibrutynib i idelalizybu nie są aktualnie refundowane w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez delecji 17p i/lub mutacją w genie TP53. Wybór komparatora jest spójny w poszczególnych analizach załączonych do wniosku.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy\*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z potwierdzoną obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacją TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.  (W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.)	-	Brak uwag.
<b>Interwencja</b>	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z projektem programu lekowego i ChPL.	Badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	Ibrutyn b (Imbruvica®) w dawce zgodnej z ChPL.	Badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL	Brak uwag.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS),</li> <li>• Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR),</li> <li>• Minimalna choroba resztkowa (MRD)</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa</li> </ul>	-	Brak uwag.



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne,</li> <li>• Badania nierandomizowane prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (real world data).</li> <li>• Przeglądy systematyczne.</li> </ul>	Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery)	Brak uwag.
Inne kryteria	-	-	Brak uwag.

\* wnioskodawca przeprowadził dwa oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznych (dla interwencji VEN+RTX i dla komparatora IBR), w celu identyfikacji i badań i przeprowadzenia porównania pośredniego.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library i rejestrach badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu). Jako datę wyszukiwania podano 25 października 2018.

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono dwa oddzielne przeszukania źródeł informacji medycznej (w celu odnalezienia badań dla ocenianej interwencji (VEN + RTX) oraz dla komparatora (IBR), na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie pomiędzy nimi).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej terapii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 1.07.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO), badanie porównujące IBR z OFA (RESONATE) i badanie porównujące IBR z RTX (Huang 2017).

Wszystkie zakwalifikowane badania zostały przeprowadzone u pacjentów z nawrotową/oporną PBL, czyli populacją szerszą niż populacja docelowa (pacjenci z del17 i/lub mTP53). Jednak we wszystkich badaniach zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny zarówno VEN + RTX, jak również IBR nie zależy od obecności w/w zaburzenia cytogenetycznego.

W opinii wnioskodawcy różnice w charakterystykach wyjściowych odnalezionych badań nie pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Szczegółowy opis metodyki i założeń porównania pośredniego znajduje się w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>MURANO</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie, Genetech</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy; <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>Superiority</i> <b>Zaślepienie:</b> Nie <b>Typ badania wg AOTMiT:</b> IIA <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Okres obserwacji:</b> Analiza I: 23,8 (0,0–37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017) VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies. Analiza II: 36,0 (bd) (cut-off: 08.05.2018). <b>Interwencja:</b> Grupa VEN+RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VEN: 20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg), następnie 400 mg/dobę przez 2 lata od 1. dnia 1. 28-dniowego cyklu przyjmowania RTX, do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</li> <li>RTX: 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m<sup>2</sup> w 2-6 28-dniowym cyklu.</li> </ul> <p>Grupa BEND + RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BEND: 70 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana iv w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli.</li> <li>RTX: 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m<sup>2</sup> w 2-6 28-dniowym cyklu</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii;</li> <li>1–3 wcześniejsze schematy leczenia (<math>\geq 1</math> chemioterapia);</li> <li>wynik w skali ECOG 0 lub 1; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby;</li> <li>DOR <math>\geq 24</math> mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>transformacja PBL w formę agresywną (Richtera, DLBCL, białaczkę prolimfocytową) lub zajęcie OUN;</li> <li>przebyty allogeniczny lub autologiczny SCT;</li> <li>dysfunkcja głównych organów;</li> <li>aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe;</li> <li>terapia warfaryną lub silnymi inh bitorami CYP3A4;</li> <li>zakażenie wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień <math>\geq 3</math>);</li> <li>hemoliza autoimmunologiczna.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa VEN + RTX: 194 Grupa BEND + RTX: 195</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie badacza</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>EFS - przeżycie wolne od zdarzeń</li> <li>ORR- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>negatywizacja choroby resztkowej (MRD(-)),</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0</li> </ul>
<p><b>RESONATE</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics LLC., Janssen Research&amp;Development LCC</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy; <b>Hipoteza badawcza:</b> <i>Superiority</i> <b>Zaślepienie:</b> Nie <b>Typ badania wg AOTMiT:</b> IIA <b>Opis utraty chorych z badania:</b> Tak <b>Opis metody randomizacji:</b> Tak <b>Okres obserwacji:</b></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL lub SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008;</li> <li>co najmniej 1 wcześniejszy schemat leczenia PBL/SLL;</li> <li>pacjenci nie będący odpowiednimi kandydatami do leczenia analogami puryn lub nie mogący przyjmować powtórnego leczenia</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> PFS w ocenie IRC wg kryteriów IWCLL 2008</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie badacza wg kryteriów IWCLL 2008,</li> <li>OS,</li> <li>ORR w ocenie IRC i badacza wg kryteriów IWCLL 2008,</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Analiza I: 9,4 (0,1–16,6) mies. (cut-off: 06.11.2013)            IBR: 9,6 (0,33–16,62), OFA: 9,2 (0,07–16,49)</p> <p>Analiza II: 16,0 (bd) mies.            IBR: 16,4 (bd–24,0) mies., OFA 11,9 (bd–24,0)</p> <p>Analiza III: 19 (bd–26) mies.            Analiza IV: 48 (bd) mies.            IBR: 44 (bd-53) mies.</p> <p><b>Interwencja:</b>            Grupa IBR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>420 mg/dobę p.o. podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności..</li> </ul> <p>Grupa OFA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w 12 dawkach (1 tydz. 300 mg, 2–8 tydz. 2 000 mg/tydz., 12, 16, 20 i 24 tydz. 2 000mg/4 tyg.) i.v. przez 24 tyg. podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</li> </ul>	<p>analogami puryn (z powodu zbyt krótkiego okresu bez progresji choroby po immunoterapii lub występowania chorób współistniejących, z uwagi na wiek (<math>\geq 70</math> lat) lub delecję chromosomu 17p13.1);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wynik w skali ECOG 0–1;</li> <li>bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu</math>l;</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 30 000</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby;</li> <li>mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>            AKL wnioskodawcy (str. 93)  <u>Liczba pacjentów</u>            Grupa IBR: 195            Grupa OFA: 196</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>toksyczność terapii,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz FACIT-Fatigue,</li> <li>wyniki badań laboratoryjnych i funkcji życiowych.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy. Wyniki badania Huang 2017, porównującego IBR z RTX nie zostały przedstawione w głównej części AKL wnioskodawcy (ze względu na dużą heterogeniczność nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego). W związku z powyższym odstąpiono od opisu ww. badania (opis dostępny w Aneksie B, Rozdz. B.2 AKL wnioskodawcy).

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

Badania MURANO i RESONATE zostały zaklasyfikowane przez wnioskodawcę do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTMIT z 2016 roku.

Ocenę wiarygodności wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W obu badaniach związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo w badaniu MURANO wyniki dla bezpieczeństwa były oceniane przez badacza, w związku z tym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny wyników dotyczących bezpieczeństwa uznano za wysokie.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych. Wyniki oceny jakości badań MURANO i RESONATE wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT wg zaleceń Cochrane

Oceniany element		Badanie MURANO	Badanie RESONATE
Metoda randomizacji		Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Ukrycie kodu randomizacji		Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie badaczy i pacjentów		Wysokie ryzyko błędu	Wysokie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny efektów	Skuteczność	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
	Bezpieczeństwo	Wysokie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Niekompletne dane nt. efektów		Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie		Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO to niezakończona, wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Należy jednak pamiętać, że VEN + RTX został zarejestrowany w ramach tzw. warunkowej rejestracji (conditional approval), a to oznacza, że dane kliniczne dla ocenianej interwencji choć jeszcze niekompletne, w ocenie EMA wskazują na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku.
- Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej badania (w tym badanie MURANO i RESONATE), zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w obu pracach przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga zarówno schematu VEN + RTX nad BEND + RTX, jak również przewaga IBR nad OFA nie zależy od obecności lub braku del17p.
- W żadnej z zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej prac nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania, w tym głównie w zakresie drogi podania. Zarówno VEN, jak również IBR to terapie stosowane doustnie, które porównywano z lekami stosowanymi dożylnie. Dodatkowo zarówno BEND, jak również OFA cechują się określoną toksycnością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). W badaniu zastosowano natomiast zewnętrzną niezależną ocenę najważniejszych punktów końcowych (np. PFS, ORR), co dodatkowo minimalizuje ryzyko błędu detekcji.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W opinii wnioskodawcy wyniki skuteczności nie zależą od obecności lub braku del17p. Jednak w badaniu MURANO analizę w podgrupach przeprowadzono jedynie dla oceny PFS oraz minimalnej choroby resztkowej. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki dostępne są jedynie dla populacji ogólnej. Co więcej odsetek pacjentów z del17p był znacząco niższy (ok. 27% w badaniu MURANO i ok. 32% w badaniu RESONATE).

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednio ocenianej interwencji z komparatorami, co implikuje konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.

- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Należy mieć na uwadze, że rezultaty uzyskane w wyniku porównania pośredniego, ze względu na swoją metodologię charakteryzują się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

- Dla części punktów końcowych wyniki przedstawiono w podgrupie pacjentów z del17p. Jednak porównanie pośrednie wyników badania MURANO i RESONATE było możliwe jedynie dla populacji ogólnej.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

**4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

[Redacted text block]

[Redacted]				

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

###### Informacje na podstawie ChPL Venclyxto:

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparte jest na łącznych danych uzyskanych od 296 pacjentów leczonych wenetoklaksem w dwóch badaniach klinicznych II fazy i jednym badaniu I fazy. W badaniach uczestniczyli wcześniej leczeni pacjenci z CLL, w tym 188 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 92 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem receptora komórek B. Pacjentów leczono produktem Venclyxto 400 mg raz na dobę w monoterapii z zastosowaniem schematu miareczkowania dawki.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących produkt Venclyxto były neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, zakażenie górnych dróg oddechowych, uczucie zmęczenia, hiperfosfatemia, wymioty i zaparcia.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ( $\geq 2\%$ ) były zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna i TLS.

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

###### Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów, występował u uprzednio leczonych pacjentów z CLL z dużą masą guza, gdy leczono ich produktem Venclyxto. Produkt Venclyxto może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

###### Neutropenia

U pacjentów leczonych wenetoklaksem informowano o neutropenii stopnia 3 lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią. Należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego, w tym leków przeciwdrobnoustrojowych w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych zakażenia.

###### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

###### Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

###### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży

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

W celu odnalezienia komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Venclyxto wnioskodawca przeszukał strony internetowe:

- <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>

Na stronie agencji FDA, EMA i URPL nie zamieszczono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa dotyczących stosowania wenetoklaksu.

Według danych zgromadzonych przez WHO w latach 2015–2019 zgłoszono łącznie 6 185 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wenetoklaksu (ADR, Adverse Drug Reactions). Najczęstsze kategorie działań niepożądane obejmowały zaburzenia uogólnione i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

**Tabela 18. Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla VEN wg WHO**

Kategoria	VEN (2015–2019)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1009
Zaburzenia sercowe	281
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	10
Zaburzenia błędna i choroby uszu	39
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oczu	48
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	809
Zaburzenia ogólne oraz i stany w miejscu podania	2488
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	92
Zaburzenia układu odporności	68
Zakażenia i zarażenie	1256
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	1715
Badania laboratoryjne	1157
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	519
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	284
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	902
Zaburzenia układu nerwowego	436
Ciąża, poród i okołoporodowe	8
Zaburzenia psychiczne	166
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	236
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	24
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	528
Choroby skóry i tkanki podskórnej	246
Procedury chirurgiczne i medyczne	431
Choroby naczyniowe	215

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię VEN+RTX z przyjętym komparatorem IBR. Do AKL włączono opracowanie wtórne SLR-ITC 2018 dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dla produktu Venclyxto (Abbvie

Polska) opisujący wyniki globalnie przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC, indirect treatment comparison) z dostosowaniem z wykorzystaniem metody MAIC pomiędzy schematem VEN + RTX a monoterapią IBR u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL. Wyniki porównania wskazują że VEN + RTX zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ORR, a także wydłużenia OS, w porównaniu z IBR. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy VEN + RTX a IBR dla wydłużenia PFS. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że znacząco częściej w grupie VEN+RTX występowały AE st.3 lub 4 ogółem oraz neutropenia w st. 3 lub 4., przy czym wyniki dla VEN + RTX pochodzą z dłuższego okresu obserwacji. Z kolei stosowanie VEN + RTX wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia anemii, biegunki, gorączki, nudności i zmęczenia.

Powyższe porównanie było przeprowadzone dla populacji ogólnej (bez względu na obecność/brak del17p). Należy mieć na uwadze, że rezultaty uzyskane w wyniku porównania pośredniego, ze względu na swoją metodologię charakteryzują się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Nie odnaleziono innych opracowań wtórnych potwierdzających wnioski płynące z dokumentu SLR-ITC 2018, włączonego do AKL.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto (wenetoklaks, VEN) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano VEN + RTX z ibrutynibem (IBR) z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną, tj. NFZ i pacjenta). Model Markowa ze stanami bez progresji, po progresji i zgon. Horyzont dożywności (30-letni).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Badanie MURANO (VEN + RTX vs. BEN + RTX), badanie RESONATE (IBR vs. ofatumumab). Porównanie pośrednie VEN + RTX vs. IBR metodą MAIC. Wnioskodawca przekazał niepublikowany raport z porównania pośredniego [REDACTED].

##### Uwzględnione koszty

Koszty leków oraz ich podania, koszty kwalifikacji i monitorowania w programie, koszty działań niepożądanych, koszty opieki terminalnej.

##### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej za Beusterien 2010.

##### Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy



Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca nie uwzględnił rzeczywistych wydatków NFZ raportowanych przez DGL. Wnioskodawca uwzględnił ceny z ogłoszenia MZ dla komparatora, tj. maksymalne ceny, po których świadczeniodawcy mogą nabywać IBR. Wnioskodawca nie uwzględnił zatem ewentualnych RSS, ale także wyników przetargów przeprowadzanych przez świadczeniodawców. Warto wspomnieć, że NFZ stosuje zachęty finansowe mające skłonić świadczeniodawców do negocjacji niższych cen leków stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii.

W opinii wnioskodawcy nie należy uwzględniać danych DGL dla komparatorów, ponieważ większość RSS jest widoczna w danych DGL, wariant bez RSS ma uwzględniać maksymalne ceny leków z perspektywy świadczeniodawcy a wyniki przetargów są zróżnicowane. Analitycy nie zgadzają się z opinią wnioskodawcy i pozostają na stanowisku, że należy uwzględnić rzeczywiste koszty ponoszone przez NFZ. Jednak np. RSS typu *payback* nie będzie widoczny w danych DGL, zatem rzeczywiste koszty NFZ są niższe niż raportowane przez DGL. Analitycy zwracają uwagę, że zawarte umowy RSS są znane jedynie wnioskodawcom, MZ i NFZ.

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

Nie przedstawiono badań RCT porównujących bezpośrednio VEN + RTX vs. IBR, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 UoR. Wnioskodawca przedstawił analizę zgodną z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.



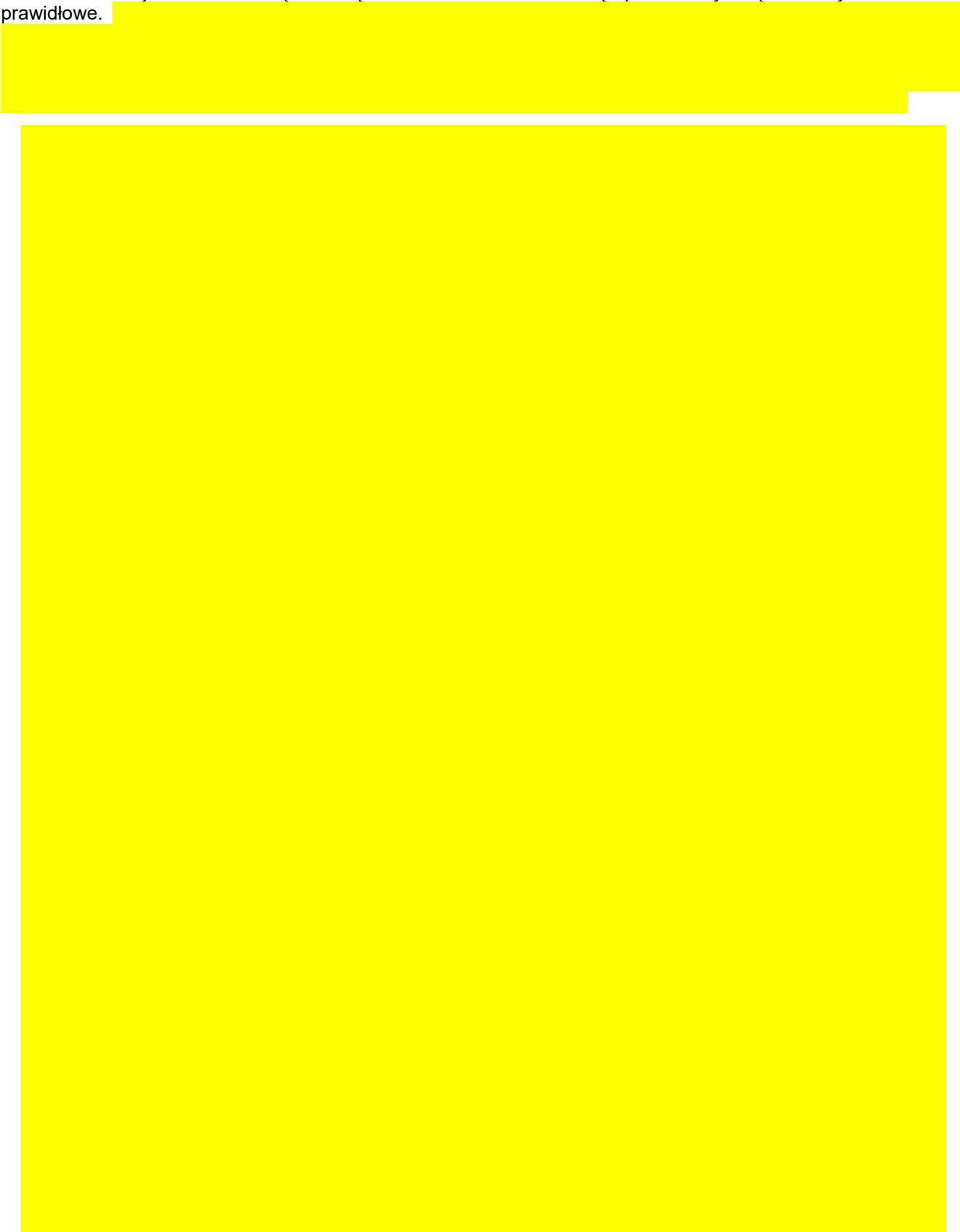


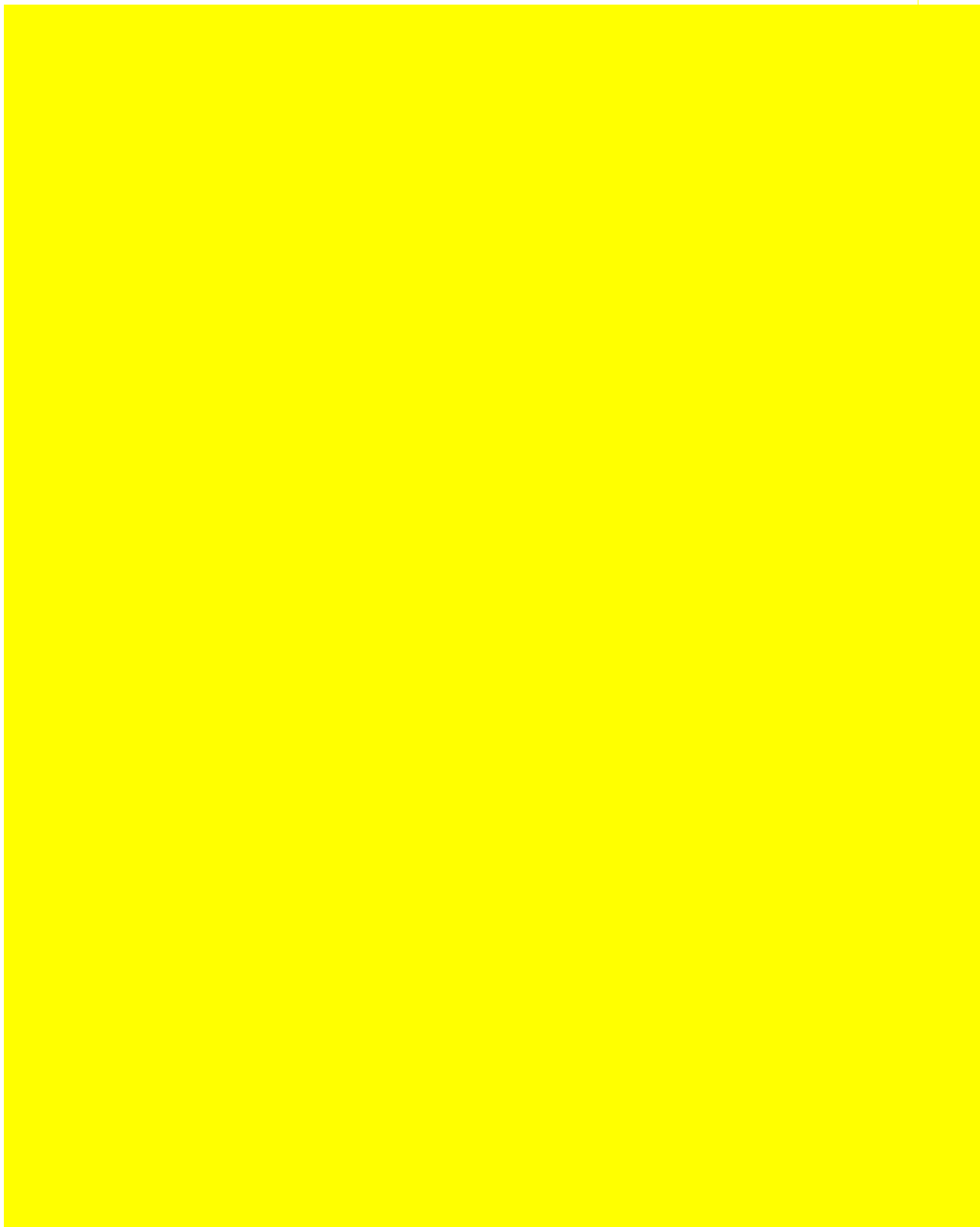


<sup>1</sup> 139 953 zł/QALY

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe.





### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni (30-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jednokierunkowa analiza deterministyczna i analiza probabilistyczna.

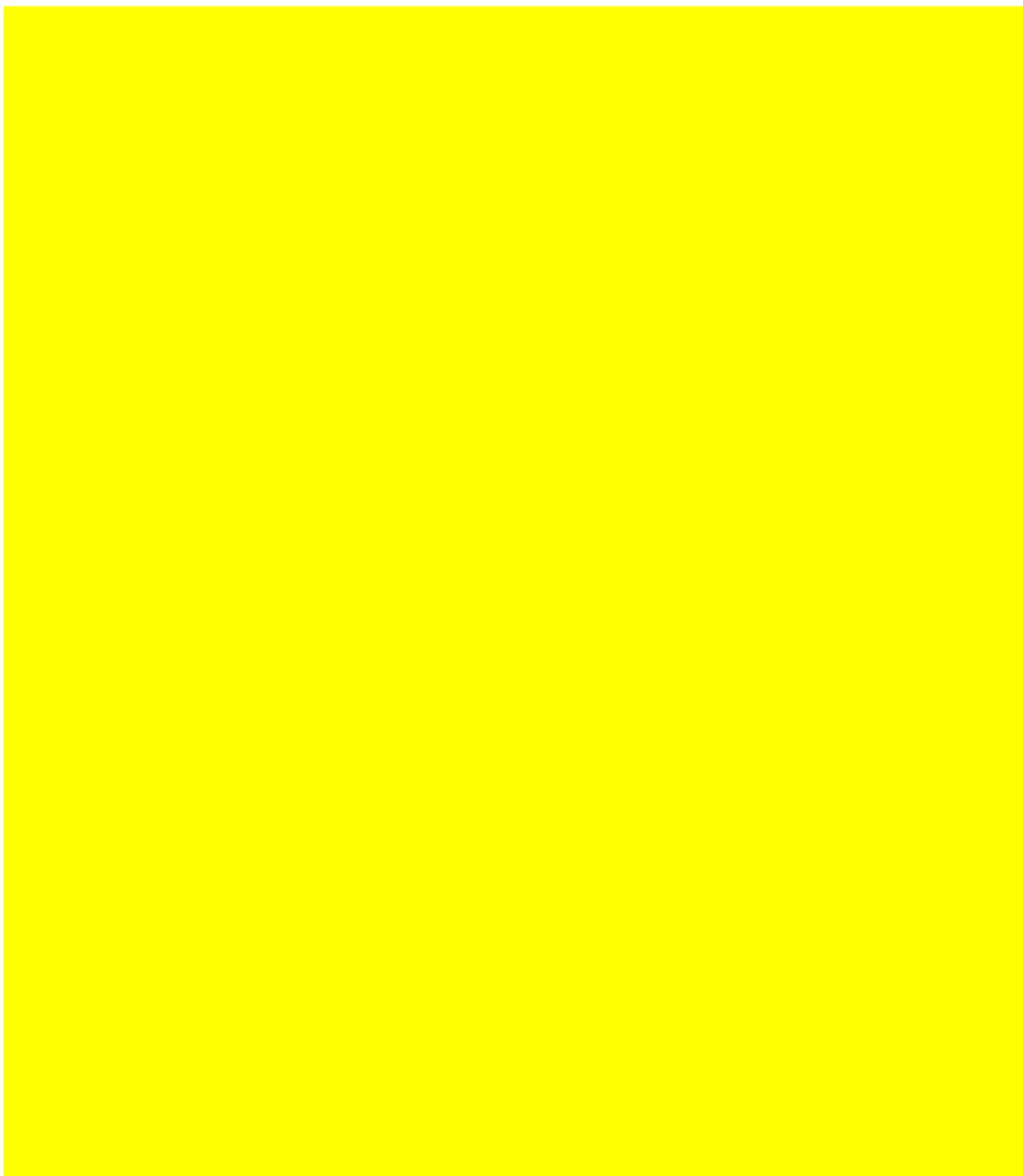
#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, typ, podstawowa struktura oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

Należy zwrócić uwagę, że bazując na wynikach z 4-letniej obserwacji dokonano ekstrapolacji na 30-letni horyzont czasowy.



### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał modelowane krzywe PFS i OS dla IBR z wynikami badania obserwacyjnego Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek (PALG). W opinii wnioskodawcy wizualna inspekcja wykresów wskazuje na zadowalający poziom zbieżności. W opinii analityków przedstawione dane są trudne do porównania i wyciągania zdecydowanych wniosków.



#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W opinii analityków Agencji, z uwagi na zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 UoR, zasadne jest jednak dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów VEN + RTX i IBR. Przyjęto roczny horyzont analizy, koszty wenetoklaksu zgodnie z wnioskiem, koszty rytuksymabu i ibrutynibu za DGL NFZ (dane za marzec 2019 r.), dawkowanie wg ChPL, pow. ciała 1,92 m<sup>2</sup> za MURANO, koszty podania RTX w wysokości kosztu hospitalizacji do wykonania programu w wysokości 486,72 zł.

Tabela 24. Koszt rocznej terapii [zł]

	Koszt rocznej terapii	
	VEN bez RSS	VEN z RSS
VEN + RTX		
IBR	139 274,82	
Różnica kosztów		

Tabela 25. Ceny zrównujące koszt rocznej terapii [zł]

	Cena zrównująca koszt rocznej terapii

## 5.4. **Komentarz Agencji**

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wenetoklaksu (Venclyxto, VEN) w połączeniu z rytuksymabem (RTX) stosowanego w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, z potwierdzoną obecnością delekcji 17p i/lub mutacją TP53, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.”

##### Perspektywa

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy NFZ, jak i NFZ + pacjent przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Wnioskodawca przyjął, że obie perspektywy są tożsame.

##### Horyzont czasowy

Uwzględniono 7-letni horyzont czasowy. Wnioskodawca uzasadnił to brakiem możliwości uwidocznienia całkowitych skutków refundacji przy przyjęciu krótszego horyzontu czasowego. Oszczędności dla płatnika publicznego na podstawie analizy wnioskodawcy pojawią się dopiero po ok. 6 latach od rozpoczęcia finansowania VEN+RTX.

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Venclyxto nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, Wnioskodawca w przedstawionym scenariuszu przyjął, że 100% pacjentów z populacji docelowej leczonych jest ibrutynibem.
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest refundowany w ramach wnioskowanego programu lekowego. Wnioskodawca założył, że schematem VEN + RTX w scenariuszu nowym będzie leczonych 2/3 (66,67%) pacjentów z populacji docelowej, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać ibrutynib.

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: [redacted]

##### Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- **kategoria odpłatności:** lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego (komentarz analityków Agencji: rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji),
- **kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku:** oddzielna grupa limitowa (komentarz analityków Agencji: rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji),
- **populacja docelowa:** szacunki wielkości populacji docelowej zostały oparte o dane opublikowane w analizie weryfikacyjnej dla leku Imbruvica AWA nr OT.4331.2.2019, dane KRN, dane NFZ, badanie Mateo 2016, dane czeskiego rejestru CLLEAR, badanie Gonzalez 2011, badanie Thurmes 2008, Shanafelt 2017 badanie Lozanski 2004, badanie Sciume 2015, badanie Zenz 2009 oraz badanie Fornecker 2015, publikacje Iskierka-Jażdżewska 2017

Do populacji docelowej wnioskodawca zaliczył pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową z **delecją 17p i/lub mutacji TP53**, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria łącznie:

- wiek 18 lat i powyżej,

- stan sprawności wg ECOG 0-1,
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL,
- potwierdzona obecność delecji 17p i/lub mutacji TP53.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, w której uwzględniono zmianę wybranych parametrów modelu. Zmiany te dotyczyły: odsetka pacjentów, którzy otrzymali drugą i kolejne linie leczenia, odsetka pacjentów, u których wykonano badanie FISH, rozpowszechnienie terapii VEN + RTX w scenariuszu nowym, średniej powierzchni ciała pacjentów, kosztów podania preparatu Venclyxto, kosztów monitorowania terapii preparatem Venclyxto, kosztów leczenia po progresji, danych z CUA – rozkład kohorty.

### Udział w rynku

Wnioskodawca przyjął arbitralnie, że schematem VEN + RTX w scenariuszu nowym będzie leczonych 2/3 (66,67%) pacjentów z populacji docelowej, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać ibrutinib. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przyjął, że wszyscy pacjenci w scenariuszu nowym będą otrzymywać VEN + RTX w ramach proponowanego programu lekowego Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1).

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Wielkość populacji

Przy szacowaniu liczby nowych pacjentów w populacji z delecją 17p i/lub mutacji w genie TP53 wnioskodawca uwzględnił odsetek pacjentów bez progresji choroby. Odsetki te wnioskodawca wyznaczył na podstawie skuteczność schematu BR, w obliczeniach uwzględniono przeżycie wolne od progresji (PFS).

Tabela 26. Skumulowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wg wnioskodawcy

Rok	Odsetek pacjentów na koniec roku	Odsetek pacjentów w środku roku
I (cykl 1-13)	■	■
II (cykl 14 -26)	■	■
III (cykl 27 -39)	■	■
IV (cykl 40-52)	■	■
V (cykle 53-65)	■	■
VI (cykle 66-78)	■	■
VII (cykle 79-91)	■	■
VIII (cykle 92-104)	■	■

### Uwzględnione koszty

[redacted] koszty podania leków, koszty monitorowania i diagnostyki (koszt badań przy kwalifikacji do programu lekowego, koszt badań monitorujących w programie lekowym), koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (na podstawie statystyk JGP, za rok 2016, analizy klinicznej oraz zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ), koszt leczenia po progresji [redacted]

[redacted] koszty podania leków, koszty monitorowania), koszty monitorowania bez aktywnego leczenia, koszty opieki terminalnej.

Dane odnośnie wartości punktowej wymienionych świadczeń wnioskodawca zaczerpnął z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 98/2018/DGL, nr 56/2018/DGL, nr 64/2018/DSOZ, nr 22/2018/DSOZ, nr 64/2018/DSOZ, nr 102/2018/DGL, nr 22/2018/DSOZ oraz 74/2018/DSOZ. Przedstawione przez wnioskodawcę źródła analitycy ocenili na aktualne na dzień złożenia wniosku.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W scenariuszu nowym w ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął arbitralnie, że 2/3 (66,67%) pacjentów z populacji docelowej z PBL z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 będzie stosować VEN + RTX, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać ibrutynib. [redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.

**Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność nowych pacjentów z PBL z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 rozpoczynającej leczenie Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem (scenariusz nowy)**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	VI rok	VII rok
Liczba pacjentów ze stwierdzoną del17p i/lub mTP53	■	■	■	■	■	■	■

### Koszty

Wyznaczono dawkę leków konieczną do obliczenia kosztu stosowania uwzględnionych technologii medycznych na podstawie ChPL Venclyxto, badania MURANO, badania Robak 2016, Knauf 2009, Castro 200 oraz badania Pileckyte 2011.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w populacji z delecją 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wiązać się będzie:

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji docelowej z uwzględnieniem RSS

	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]						
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]						

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dotyczące populacji docelowej bez uwzględnienia RSS

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu nowym w ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął arbitralnie, że 2/3 (66,67%) pacjentów z populacji docelowej z PBL z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 będzie stosować VEN + RTX, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać ibrutynib. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym wszyscy pacjenci z populacji docelowej w scenariuszu nowym będą otrzymywać VEN + RTX w ramach wnioskowanego programu lekowego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej za technologie alternatywne dla wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem uznano brutyn b
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Venclyxto. Produkt leczniczy Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Produkt leczniczy Venclxyto ma być dostępny w połączeniu z rytuksymabem dla pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 spełniających kryteria proponowanego programu lekowego. Wnioskodawca wnioskuję o utworzenie nowej grupy limitowej. Należy zwrócić uwagę, że od 1 stycznia 2019 r. istnieje grupa limitowa dla wenetoklaksu, 1186.0 Venetoclax..

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

[Redacted content]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

[Redacted content]



Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji dotyczące populacji docelowej bez uwzględnienia RSS

[Redacted]							
[Redacted]	1	1	1	1	1	1	1
[Redacted]	1	1	1	1	1	1	1
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[REDACTED]						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.4. Komentarz Agencji

[Redacted]

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w populacji z delecją 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wiązać się będzie:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował dwa źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu lekowego. Pierwszym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu Venclyxto w populacji docelowej stanowią zmiany związane z objęciem refundacją pierwszych odpowiedników preparatu Aranesp (obniżenie limitu finansowania o 25% po wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika). Natomiast drugim źródłem oszczędności będzie obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których wydane zostaną kolejne decyzje administracyjne.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB. Przyjęto 5 letni horyzont czasowy.

Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

**Tabela 32. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej**



Jednak wydatki te będą niższe niż oszczędności związane z objęciem refundacją pierwszych odpowiedników preparatu Aranesp (obniżenie limitu finansowania o 25% po wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika). Natomiast drugim źródłem oszczędności będzie obniżenie cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dla których wydane zostaną kolejne decyzje administracyjne.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Ekspert kliniczny dr n. med. Ryszard Wichary - Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSKM SUM w Katowicach, w przekazanej opinii zgłosił dwie uwagi do zaproponowanego programu lekowego. Ekspert wyraża swoją wątpliwość dotyczącą czasu leczenia pacjentów w programie („dlaczego tylko 24 m-ce?”). Kolejna uwaga dotyczy „Monitorowania skuteczności leczenia”, a dokładnie braku uściślenia co zawiera „ocena kardiologiczna” oraz wątpliwość co do konieczności wykonywania jej co 1 miesiąc.

W opinii otrzymanej od dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś ekspert przedstawił następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- Badania przy kwalifikacji do leczenia: Propozycja rezygnacji z badania LDH, którego wynik nie wpływa na wynik leczenia;
- Monitorowanie skuteczności leczenia: bez del 17p: rezygnacja z badania LDH, zmniejszenie częstości badań: ocena kardiologiczna w tym EKG (proponowane co 3 miesiące), tak częsta ocena wydaje się zbędna; z del 17p: propozycja usunięcia punktu 7) aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz określenie częstotliwości oceny kardiologicznej w tym EKG – na co 3 miesiące, nie co 28 dni

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p / mutacją w genie TP53 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.06.2019 r. przy zastosowaniu słów: „venclyxto”, „venetoclax”; poszukiwano rekomendacji dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne dla leku Venclyxto w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (CADTH 2019 oraz NICE 2019). Odnalezione rekomendacje nie wyszczególniają przypadku gdy występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53.

AWMSG w 2019 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełnia kryteria wykluczenia, z powodu wykonanej oceny NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Venclyxto we wnioskowanym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, niezależnie od delecji 17p	<p><b>Rekomendacja warunkowo pozytywna</b></p> <p>pERC warunkowo zaleca refundację wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, niezależnie od wystąpienia delecji 17p, jeśli zostanie spełniony następujący warunek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>pERC doszedł do wniosku, że wenetoklaks plus rytuksymab jest zgodny z wartościami dla pacjenta, ponieważ zapewnia dodatkowy wybór leczenia, opóźnia postęp choroby z możliwymi do opanowania skutkami ubocznymi, ustalonym czasem trwania leczenia i częściowo doustną drogą podawania.</p> <p>pERC uznał, że w przedstawionej cenie venetoclax plus rytuksymab nie może być uznany za opłacalny w porównaniu z bendamustyną plus rytuksymabem i wymagałby znacznej obniżki cen, aby poprawić skuteczność w akceptowalnym poziomie.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2019</b>	leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.	<p><b>Rekomendacja <u>pozytywna</u></b>  Zaleca się stosowanie Venetoclax z rytuksymabem w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy otrzymali co najmniej 1 terapię. Jest to zalecane tylko wtedy, gdy firma je udostępnia zgodnie z umową handlową.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b>  Osoby z wcześniej leczoną przewlekłą białaczką limfocytową zwykle otrzymują ibrutinib. Dowody z badań klinicznych wskazują, że wenetoklaks plus rytuksymab zwiększa długość życia ludzi przed jego pogorszeniem w porównaniu z bendamustyną plus rytuksymabem.  Chociaż nie ma pewności, jak skuteczny jest wenetoklaks w porównaniu z ibrutinibem, jednakże analiza porównawcza kosztów wykazuje, że wenetoklaks plus rytuksymab jest efektywny kosztowo.</p>
<b>AWMSG 2018</b>	leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.	Odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełnia kryteria wykluczenia, z powodu wykonanej oceny NICE.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Brak refundacji	-	-
Belgia	Brak refundacji	-	-
Bułgaria	Brak refundacji	-	-
Chorwacja	Brak refundacji	-	-
Cypr	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Brak refundacji	-	-
Dania	Brak refundacji	-	-
Estonia	Brak refundacji	-	-
Finlandia	Brak refundacji Brak w obrocie dla op. 14 à 100 mg	-	-
Francja	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Brak refundacji	-	-
Hiszpania	Brak refundacji	-	-
Holandia	Brak refundacji	-	-
Irlandia	Brak refundacji	-	-
Islandia	Brak refundacji	-	-
Liechtenstein	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Brak refundacji	-	-
Luksemburg	Brak refundacji	-	-
Łotwa	Brak refundacji	-	-
Malta	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak refundacji	-	-
Norwegia	Brak refundacji	-	-
Portugalia	Brak refundacji	-	-
Rumunia	Brak refundacji	-	-
Słowacja	Brak refundacji	-	-
Słowenia	Brak refundacji	-	-
Szwajcaria	Brak w obrocie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Brak refundacji	-	-
Węgry	Brak refundacji	-	-
Wielka Brytania	Brak refundacji	-	-
Włochy	Brak refundacji	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Venclyxto (wenetoklaks) nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych).



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2019 r., znak PLR.4600.4235.2018.13.AP, PLR.4600.4234.2018.13.AP, PLR.4600.4233.2018.13.AP, PLR.4600.4232.2018.13.AP, PLR.4600.4231.2018.13.AP (data wpływu do AOTMiT 18.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” (UWAGA: dot. pacjentów z delecją 17p / mutacją w genie TP53).

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi ~20/100 tys. Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. Różne zmiany w genie TP53 pojawiają się w chwili rozpoznania CLL u 5–15% pacjentów, zwłaszcza tych z kariotypem złożonym; podczas progresji choroby częstość pojawiania się zmian znacznie wzrasta. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są metyloprednizolon, ibrutynib (pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), rytuksymab, wenetoklaks (pacjenci po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem, z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53), bendamustyna, cyklofosfamid i fludarabina. Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wymieniony w opinii eksperta klinicznego idelalazyb nie jest aktualnie refundowany w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z del17p i/lub mutacją w genie TP53.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu (VEN, produkt leczniczy Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) w leczeniu opornej/nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) u dorosłych pacjentów z obecnością delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.


Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym badanie porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO), badanie porównujące IBR z OFA (RESONATE) i badanie porównujące IBR z RTX (Huang 2017). W opinii wnioskodawcy różnice w charakterystykach wyjściowych odnalezionych badań nie pozwoliły na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.







### Analiza bezpieczeństwa



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

  
**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w populacji z delecją 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wiązać się będzie:

  
  
  
**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Analitycy nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Ekspert kliniczny wyraża swoją wątpliwość dotyczącą czasu leczenia pacjentów w programie („dlaczego tylko 24 m-ce?") oraz „Monitorowania skuteczności leczenia”, a dokładnie braku uściślenia co zawiera „ocena kardiologiczna” oraz wątpliwość co do konieczności wykonywania jej co 1 miesiąc.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne dla leku Venclyxto w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (CADTH 2019 oraz NICE 2019). Odnalezione rekomendacje nie wyszczególniają przypadku gdy występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

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

## **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
MURANO	<p>Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 378(12):1107–1120.</p> <p>Copur MS. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 378(22):2142.</p> <p>Deng R, G biansky L, Lu T, Li X, Lu D. (2018) Exposure-response analysis of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: phase 3 MURANO study. <i>Clin. Pharmacol. Drug Dev.</i> 7 (SI):13-14 abstrakt 015.</p> <p>Raport EMA 2018 dla produktu leczniczego Venclxyto. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf</a>.</p> <p>Ferhanoglu B. (2018) Venetoclax-Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 378(22):2141–2143.</p> <p>Hillmen P, Kater AP, Seymour JF, Langerak AW, Eichhorst B. High, durable minimal residual disease negativity (MRD-) wuth venetoclax + rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) CLL; MRD kinetics from phase 3 MURANO study. 2018.</p> <p>Kater AP, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Kipps TJ. First prospective data on impact of minimal residual disease on long-term clinical outcomes after venetoclax plus rituximab versus bendamustine plus rituximab: phase III MURANO study [Materiał dostarczony przez Zamawiającego w postaci danych przeznaczonych do prezentacji w ramach konferencji ASH]. ASH 2018; 2018; abstrakt 695:</p> <p>Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW. (2018) Fixed duration of venetovlax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. [Publ kacja dostarczona przez Zamawiającego w postaci manuskryptu przeznaczonego do druku]. <i>J. Oncol.</i></p> <p>Mobasher M, Huang J, Elstrom R, Elhamy M. (2014) Multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory CLL to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab. <i>J. Clin. Oncol.</i> 32(15_suppl):TPS7120.</p> <p>(2018) Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT02005471. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&amp;rank=1</a>.</p> <p>Ngai KMG. (2018) Does oral chemotherapy venetoclax combined with rituximab improve survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia? <i>J. Clin. Outcomes Manag.</i> 25(6):.</p> <p>Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, Hillmen P, D'Rozario JM. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia - results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 Murano study. ASH 2017; 2017; 130: LBA–2..</p> <p>Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [Materiał dostarczony przez Zamawiającego w postaci danych przeznaczonych do prezentacji w ramach konferencji ASH]. ASH 2018; 2018abstrakt 184.</p> <p>Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 378(22):2143.</p>
RESONATE	<p>Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. (2014) Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 371(3):213–223.</p> <p>Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N. (2018) Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. <i>Leukemia</i> 32:83–91.</p> <p>Barr P, Jaeger U, Brown J, Hillmen P, O'Brien S. (2016) Effect of adherence and dose intensity following administration of the ibrutinib 420 mg dose on outcomes in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. <i>J. Oncol. Pharm. Pract.</i> 22 2 (Supplement):12 abstrakt CT8.</p> <p>Barrientos J, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM. (2014) Hematologic and immunologic function and patient well-being for phase III RESONATE TM study of ibrutinib vs ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Blood</i> 124:abstrakt 4696.</p> <p>Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM. (2018) Improvement in parameters of hematologic and immunologic function and patient well-being in phase III RESONATE study of ibrutinib versus ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.</i></p> <p>Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N. (2014) Updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE TM trial of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. <i>Blood</i> 124:abstrakt 3331.</p> <p>Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Burger J, Barrientos JC. updated efficacy including genetic and clinical subgroup analysis and safety in the phase 33 RESONATETM trial comparing ibrutinib with ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). HOPA 2015; 201511 abstrakt CT13.</p> <p>Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM. Efficacy of ibrutinib by baseline high-risk genetic features, includin novel gene mutations, and safety with longer follow-up from the phase 3 RESONATE TM trial in previously treated CLL/SLL. ASH Meeting on Lymphoma Biology; 2016poster 7520.</p> <p>Brown JR, Pagel JM, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. updated analysis of the efficacy of ibrutinib vs. ofatumumab in genetic subgroups and overall safety in the phase 3 REOSNATE trial in patients with</p>

	<p>previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). 20th annual International Congress on Hematologic Malignancies; 2016.</p> <p>Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term Efficacy and Safety With Ibrutinib (br) in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Up to Four Years Follow-up of the RESONATE Study. ASCO Annual Meeting; 2017; Chicago, IL. .</p> <p>Dearden C, Brown J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J. (2015) Updated efficacy including subgroup analyses and safety in phase 3 RESONATE TM trial of brutyn b versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Br. J. Haematol. 169 (Suppl. 1):19-20 abstrakt 35.</p> <p>(2014) Raport EMA dla produktu leczniczego Imbruvica. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>.</p> <p>Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd J, Dearden C. Ibrutinib in patients with autoimmune cytopenias and previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) from the phase 3 RESONATE TM study.abstrakt 180.</p> <p>Montillo M, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. Long-term efficacy and safety in REASONATE study: ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) with up to four years follow-up.235-236 abstrakt 238.</p> <p>Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Byrd JC, Dearden C. (2017) Ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune cytopenias in ethe RESONATE study. Blood Cancer J. 7:e524.</p> <p>Moreno C, Delgado J, Byrd JC, Zvagelsky WL, Suzuki S. (2016) Changes in clinical stage identify different response categories among patients in lwcll PR: analysis of CLL patients on the Resonate study. Blood 128:abstrakt 4384.</p> <p>Moreno C, Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. (2017) Ibrutyn b therapies in relapsed in chronic lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. Haematologica 102 (s2):311 abstrakt S769.</p> <p>Munir T, Barrientos J, O'Brien S, Brown J, Kay NE. Haematologic and immunologic function and patient-reported outcomes for the phase 3 RESONATE TM study of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. Br. J. Haematol. 169 (Suppl. 1):70 abstrakt 170.</p> <p>Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT01578707. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707?term=01578707&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707?term=01578707&amp;rank=1</a>.</p> <p>(2016) Single Technology Appraisal Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia [ID749] Committee Papers. NICE Dostęp: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/ta429/documents/committee-papers</a> (27.11.2018).</p> <p>Pagel J, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos J, Reddy N. (2016) Updated efficacy including genetic subgroup analysis and overall safety in the phase 3 RESONATE trial of brutinib versus ofatumumab in previously-treated CLL/SLL.abstrakt 182.</p> <p>Thornton P, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC. (2015) Efficacy of ibrutinib versusu ofatumumab by cytogenetic and clinical subgroups in a pahse 3 trial in patients with previously treated CLL/SLL. Hematol. Oncol. 33:abstrakt 055.</p> <p>Woyach JA, Hillmen P, Brown JR, Coutre SE, Barr P. (2016) Outcomes of ibrutinib therapy by age in patients with CLL/SLL: analyses from phase 3 trial data (RESONATE and RESONATE-2). Blood 128:abstrakt 2041.</p>
	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
Huang 2018	Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X. (2017) Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized., open-label phase 3 study. Cancer Med. 7(4):1043–1055.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>BSH 2018</b>	Anna H. Schuh, et al., <i>Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia</i> ; British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd., 2018
<b>ESMO 2015 - 2017</b>	B. Eichhorst, et al., <i>Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, 2015 B. Eichhorst, et al., <i>Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016</i> , Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology B. Eichhorst, et al., <i>Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017</i> , Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology
<b>NCCN 2019</b>	Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 5.2019 – May 23, 2019
<b>NICE 2019</b>	NICE Pathway last updated: 08 May 2019, Blood and bone marrow cancers, Lymphoid leukaemia, Dostęp: 10.06.2019 r. <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers">https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers</a>

<b>PTHiT – PALG 2016</b>	T. Robak, et al., <i>Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL</i> , Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, 2016
<b>ASH 2018</b>	Wytyczne AHS. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. Dostęp: 24.2019 r. <a href="https://www.ahshealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf">https://www.ahshealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf</a>
<b>NICE 2019</b>	NICE Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia, Published: 27 February 2019; Dostęp 26.06.2019 r. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta561">www.nice.org.uk/guidance/ta561</a>
<b>CADTH 2019</b>	Final Recommendation for Venetoclax (Venclexta) in combination with rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia pERC Meeting: March 21, 2019; pERC Reconsideration Meeting: May 16, 2019 Dostęp: 26.06.2019 r.: <a href="https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_venetoclax_venclexta_cll_fn_rec.pdf">https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_venetoclax_venclexta_cll_fn_rec.pdf</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>AWMSG 2018</b>	Dostęp: 26.06.2019 r. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2484">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2484</a>
<b>Fornecker 2015</b>	L. Fornecker, et al., <i>Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: The French intergroup experience</i> , American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 6, June 2015
<b>Lozanski 2004</b>	G. Lozanski, et al., <i>Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions</i> , The American Society of Hematology, 2004
<b>Mato 2016</b>	A. Mato, et al., <i>Real-world clinical experience in the Connect chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres</i> , British Journal of Haematology published by John Wiley & Sons Ltd., 2016
<b>Sciume 2015</b>	M. Sciume, et al., <i>Low-dose alemtuzumab in refractory/relapsed chronic lymphocytic leukemia: Genetic profile and Long-term outcome from a single center experience</i> , American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 11, November 2015
<b>Zenz 2009</b>	T. Zenz, et al., <i>Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial</i> , The American Society of Hematology, 2009
<b>Gonzalez 2011</b>	D. Gonzalez, et al., <i>Mutational Status of the TP53 Gene As a Predictor of Response and Survival in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Results From the LRF CLL4 Trial</i> , American Society of Clinical Oncology 2011
<b>Iskierka Jazdzewska 2017</b>	E. Iskierka-Jazdzewska, et al., <i>Efficacy and toxicity of compassionate ibrutinib use in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in Poland: analysis of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)</i> , Institute of Hematology and Transfusion Medicine 2017
<b>Shanafelt 2016</b>	T. Shanafelt, et al., <i>Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)</i> , Division of Hematology, Mayo Clinic, 2016
<b>Thurmes 2008</b>	P. Thurmes, et al., <i>Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia</i> , Mayo Clinic College of Medicine, 2008

## **15. Załączniki**

- Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego.
- Załącznik 2. Wykaz leków refundowanych w ocenianym wskazaniu.