



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 bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.27.2019

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

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

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OFAR	oksalipatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCR	pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
pERC	Expert Review Committee
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R/R CLL	oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCHOP	rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)

SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VEN	wenetoklaks

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
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	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	33
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	41
5.4.	Komentarz Agencji	41
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	47
6.4.	Komentarz Agencji	48
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	51
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	52
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	54
11.	Kluczowe informacje i wnioski	55
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	58
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	59
14.	Źródła.....	60
15.	Załączniki.....	62

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.4600.4273.2018.16.AP

PLR.4600.4272.2018.15.AP

PLR.4600.4271.2018.15.AP

PLR.4600.4270.2018.15.AP

PLR.4600.4269.2018.15.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - 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 bez delecji 17p / mutacji 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.4600.4273.2018.16.AP, PLR.4600.4272.2018.15.AP, PLR.4600.4271.2018.15.AP, PLR.4600.4270.2018.15.AP, PLR.4600.4269.2018.15.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.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	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
Kod ATC	L01XX52
Substancja czynna	wenetoklaks
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”. UWAGA: dot. pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53
Dawkowanie	<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.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 wiązano 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:

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

Źródło: ChPL Venclyxto

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	pierwsze 5.12.2016 r.; ostatnie przedłużenie 6.09.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Venclxyto 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 Venclxyto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub • u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
Status leku sierocego	NIE Status leku sierocego od 6.12.2012 r. do października 2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	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 Venclxyto

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść rekomendacji
Opinia Prezesa AOTMiT nr 44/2019 z dnia 19.06.2019 r.	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono jednoramienne badanie II fazy, w którym stosowano wenetoklaks u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową po niepowodzeniu leczeniem inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi – ang. B-cell receptor inhibitors). W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Według wyników ocenianych przez niezależną komisję, szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano ibrutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalazyb (post-IDE). Zarówno w grupie gdzie stosowano wcześniej ibrutynib (post-IBR) jak i w grupie gdzie wcześniej stosowano idelalazyb, nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Wśród pacjentów z chroniczną białaczką limfoblastyczną, odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%, a niemal wszystkie raportowane odpowiedzi miały charakter częściowy. Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2% pacjentów z grupy, w której pacjenci byli wcześniej nieskutecznie leczeni ibrutynbem oraz nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej w grupie post-IDE.</p> <p>Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: neutropenia, anemia, trombocytopenia.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że brak jest randomizowanych badań odnoszących się w bezpośredni sposób do wnioskowanej populacji.</p> <p>Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019 oraz British Society for Haematology 2018 rekomendują stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53. Natomiast wenetoklaks w monoterapii jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych przez wytyczne European Society for Medical Oncology 2015-2017 oraz National Institute for Health and Care Excellence 2019 u pacjentów z oporną/nawrotową postacią białaczki limfocytowej.</p>

Nr i data wydania	Treść rekomendacji
<p>Opinie Rady Przejrzystości nr. od 158/2019 do 163/2019 z dnia 17.06.2019 r.</p>	<p><u>Opinia 158/2019</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP 53.</p> <p>Pozostałe opinie dla op. 7 tab. à 50 mg, 7 tab. à 50 mg, 14 tab. à 100 mg, 112 tab. à 100 mg analogiczne. Pełne treści opinii znajdują się w publikacjach załączonych do niniejszego opracowania.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 89/2017 z dnia 21.12.2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Venclyxto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, - Venclyxto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, <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 inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi – ang. B-cell receptor inhibitors) BCRi, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutynibu 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 delecję 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 cechowały 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 wenetoklaksem znajdują się w najlepszym wyobraźalnym stanie zdrowia. Podobnie pacjenci z odpowiedzią częściową, a nawet pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi, wykazują bardzo wysokie użyteczności, sięgające 80 lub 90% stanu idealnego. 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 obciążenie budżetu, a wyniki analizy kliniczne 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>

Nr i data wydania	Treść rekomendacji
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr. od 156/2017 do 162/2017 z dnia 18.12.2017 r.</p>	<p><u>Stanowisko 156/2017</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclxyto (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 niezadowalająca 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

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie dla pacjenta
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa ¹
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

¹ Od 1 stycznia 2019 r. istnieje grupa limitowa dla wenetoklaksu, 1186.0 Venetoclax.

² Urzędowa cena zbytu = cena zbytu netto + 8% VAT.

³ Cena hurtowa brutto = urzędowa cena zbytu + 5% marży hurtowej.

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”. UWAGA: dot. pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted text]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted text]
Kryteria uniemożliwiające udział w programie	[Redacted text]
Dawkowanie	[Redacted text]

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 03.07.2019 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
dr n. med. Ryszard Wichary - Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSKM SUM w Katowicach	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53	1000			x
	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL z delecją 17p i/lub mutacją TP53	800			x
Dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś – Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 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 z delecją 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>
Dr hab. n. med. Marek Hus - Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 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 z delecją 17p i/lub mutacją TP53	<i>5-15% wyjściowo przy rozpoznaniu</i>		45-50%	

Źródło: korespondencja z ekspertami

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
- 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 (NHMRC), [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>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.06.2019 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 odnoszący się do omawianego problemu zdrowotnego powstał w 2013 roku.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów u których nie występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53, w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie ibrutynibu lub idelalizybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRi). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej- wenetoklaks + rytuksymab. Monoterapia wenetoklaksem zalecana jest w przypadku odpornej/nawrotowej postaci CLL jako opcje terapeutyczną przez wytyczne ESMO 2015-2017 oraz NICE 2019.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie odpornej/nawrotowej postaci CLL bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 :</p> <p>Pacjenci <65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących:</p> <p>Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kategoria 1) • wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1) • duvelisib • idelalizyb + rytuksymab- pacjenci kwalifikujący się do stosowania monoterapii rytuksymabem ze względu na występowanie chorób współistniejących <p>Pozostałe opcje terapeutyczne: alemtuzumabc ± rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab, (bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib), (bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb), wenetoklaks (zalecane jest leczenie profilaktyczne TLS oraz monitorowanie obciążenia nowotworu), chemioimmunoterapia (schematy FCRd, FC + ofatumumab, PCR, bendamustyna + rytuksymab), ofatumumab lub obintuzumab, lenalidomid ± rytuksymab, HDMP + rytuksymab, akalabrutynibg, idelalizyb.</p> <p>Pacjenci ≥65. r.ż. lub pacjenci młodszy z poważnymi chorobami współistniejącymi:</p> <p>Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kategoria 1) • wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1) • duvelisib • idelalizyb + rytuksymab- pacjenci kwalifikujący się do stosowania monoterapii rytuksymabem ze względu na występowanie chorób współistniejących <p>Pozostałe opcje terapeutyczne: akalabrutynibe, alemtuzumabc ± rytuksymab, chlorambucyl + rytuksymab, FCRd / PCR w zredukowanych dawkach, HDMP + rytuksymab, idelalizyb, lenalidomid ± rytuksymab, ofatumumab / obintuzumab, wenetoklaks (zalecane jest leczenie profilaktyczne TLS oraz monitorowanie obciążenia nowotworu), rytuksymab w zagęszczonych dawkach (dose-dense), bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib / idelalizyb</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Siła rekomendacji: kategoria 1 oznacza rekomendację ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na skuteczność terapii</p> <p>Konflikt interesów: brak danych</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową.</p> <p>II linia leczenie opornej lub nawrotowej CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem rekomendowany, jako opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy przeszli co najmniej 1 wcześniejszą terapię; • Wenetoklaks w monoterapii 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; • Ibrutinib w monoterapii zaleca się stosowanie samego ibrutinibu jako opcji leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy mieli co najmniej 1 wcześniejszą terapię; (z delecją 17p lub mutacją TP53) • Idelalisib w skojarzeniu z rytukumabem, jest zalecany w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, gdy choroba została leczona, ale nastąpił nawrót w ciągu 24 miesięcy; • Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem 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 cyklofosfamid; • Fludarabina zalecana u pacjentów, którzy nie przeszli lub nie tolerują chemioterapii pierwszego rzutu i którzy w innym przypadku otrzymaliby chemioterapię skojarzoną: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon (CHOP) lub cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizolon (CAP) lub cyklofosfamid, winkrystyna i prednizolon (CVP). <p>Siła rekomendacji: brak danych</p> <p>Konflikt interesów: brak danych</p>
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie nawrotowej lub opornej postaci CLL</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapią 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) • nie zaleca się dodawanie bendamustyny do BCR (grade IV) • wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem może być stosowany u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni schematem BCRi (grade IB) • chemioimmunoterapia powinna być rozważona u pacjentów w przypadku nawrotu po przedłużonej remisji (grade III) • wenetoklaks jest terapią z wyboru u pacjentów w przypadku braku odpowiedzi na leczenie BCR (grade III) <p>Siła rekomendacji: na podstawie metodologii GRADE</p> <p>Konflikt interesów: brak danych</p>
<p>ESMO 2015-2017 (Europa)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL:</p> <p>Podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL; terapia I linii może być ponownie zastosowana jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiły 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"> • antagoniści BCL2- wenetoklaks • inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib, • idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, • inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53. <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>Siła rekomendacji: B- silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>Poziom dowódów: III- prospektywne badania kohortowe; V- badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p>Konflikt interesów: brak</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTHIT + PALG- CLL 2016 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL, w przypadku nawrotu do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii 1 linii lub oporności oraz braku delecji 17p lub mutacji TP 53:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci młodszy bez innych chorób: ibrutinib, bendamustyna + rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu/-R, badania kliniczne, w remisji rozważyć allo HSCT; • pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutinib*, bendamustyna + R, zredukowany FCR/CCR, HDMP/-R. <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>Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku. U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab. Lekiem wykazującym skuteczność w grupie chorych opornych i nawrotowych jest ofatumumab.</p> <p>Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) zalecana jest jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</p>
	<p>Siła rekomendacji: brak danych Konflikt interesów: brak</p>
AHS 2018	<p>U pacjentów z wczesnym nawrotem choroby, który wystąpił do 24 miesięcy lub u pacjentów z opornością na leczenie wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb + rytuksymab lub ibrutinib u pacjentów wysokiego ryzyka (nawrót choroby <36 mies. Od chemoimmunoterapii), a także u pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii opartej na fludarabinie lub bendamustynie, <p>Pacjenci, u których wystąpiła nietolerancja na leczenie BCRi (ibrutinib, idelalizyb) mogą rozpocząć terapię za pomocą wenetoklaksu.</p> <p>W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka należy rozważyć badanie kliniczne</p> <p>U pacjentów po długiej <u>remisji trwającej powyżej 36 miesięcy</u> zaleca się rozpoczęcie leczenia schematem FCR-chemioimmunoterapia złożona z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu.</p>
	<p>Siła rekomendacji: brak danych Konflikt interesów: brak</p>

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
dr n. med. Ryszard Wichary - Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSKM SUM w Katowicach	Pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53		
	Ibrutynib, idealisib, wenetoklaks	j.w.	Żadne z powyższych
	Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53		
	Ibrutynib, idealisib, wenetoklaks	j.w.	Ibrutynib, wenetoklaks
Dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś – Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach	Pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53		
	Ibrutynib, idealisib+rytuksymab, wenetoklaks+rytuksyma, duvelisib, chlorambucil+rytuksyma, rytuksymab+fludarabina+cyklofosfamid (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: bendabustyna+rytuksymab, chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anty CD20, FCR/CCR w dawkach zredukowanych.
	Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53		
	Ibrutynib, idealisib+rytuksymab, wenetoklaks+rytuksyma, duvelisib, wenetoklaks w monoterapii, acalabrutynib, metyloprednizolon+rytuksymab, obinutuzumab, ofatumumab, idelalisib	Wenetoklaks+rytuksymab, ibrutynib	Ibrutynib, wenetoklaks w monoterapii po niepowodzeniu leczenia brutyn bem
Dr hab. n. med. Marek Hus - Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	Pacjenci bez delecji 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 (ibrutinib, 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 (brutin b, akalbrutin b), venetoclax	FCR, BR, ofatumumab w dostępie światowym uzyskanym po akceptacji producenta; ibrutinib, venetoclax
	Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53		
	alemtuzumab p.ciała anty CD52; R+ibrutinib; R+ idelalis b; venetoclax	alemtuzumab p.ciała anty CD52; R+ibrutinib; R+ idelalisib; venetoclax	brutinib, 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
dr n. med. Ryszard Wichary - Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku	Pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53	
	Przedłużenie czasu do progresji choroby i całkowitego przeżycia	Ustąpienie objawów ogólnych
	Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53	
	Przedłużenie czasu do progresji choroby i całkowitego przeżycia	Ustąpienie objawów ogólnych
Dr n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś – Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwicach	Pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53	
	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.
	Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53	
	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 przeszczepienia 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.
Dr hab. n. med. Marek Hus - Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie	Pacjenci bez delecji 17p i/lub mutacji TP53	
	Progresja w wymiarze węzłowym oraz/lub morfologiczno-klinicznym	Normalizacja morfologii, poprawa stanu ogólnego
	Pacjenci z delecją 17p i/lub mutacją TP53	
	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
bendamustyna + rytuksymab	<ul style="list-style-type: none"> – allo-HSCT rzadko stosowany, stosowany u pacjenta w remisji – ibrutinib i idelalizyb nierefundowane w Polsce – fludarabina stosowana w I linii leczenia (w tym schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) – polskie wytyczne zalecają schematy bendamustyna + rytuksymab lub metyloprednizolon w wysokich dawkach + rytuksymab – schemat z wykorzystaniem bendamustyny skuteczniejszy wg wytycznych, częściej stosowany, dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące z technologią wnioskowaną 	wybór prawidłowy

Wybór komparatora należy uznać za prawidłowy. Zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wymieniane w opinii ekspertów klinicznych ibrutinib i idelalizyb nie są aktualnie refundowane w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez del17p 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 analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z oporną lub nawrotową PBL bez obecności delecji 17p (del17p) i/lub mutacji TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.		Brak uwag.
Interwencja	Wenetoklaks (Venclyxto®) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem zgodnie z proponowanym programem lekowym i ChPL.	Badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL	Brak uwag.
Komparatory	Bendamustyna + rytuksymab w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi.	Badania, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL	Brak uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), Punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), Minimalna choroba resztkowa (MRD) Jakość życia AE ogółem, SAE ogółem, szczególne AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa 		Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne, Badania nierandomizowane prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (real world data), Przeglądy systematyczne. 	Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery).	Brak uwag.

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 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 1 pierwotne badania z randomizacją porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO). Badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL, czyli populacją szerszą niż populacja docelowa (pacjenci bez del17 i/lub mTP53). Jednak zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak obecności del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny nie zależy od obecności w/w zaburzenia cytogenetycznego.

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>MURANO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie, Genetech</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy;</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>Superiority</i></p> <p>Zaślepienie: Nie</p> <p>Typ badania wg AOTMiT: IIA</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Okres obserwacji: Analiza I: 23,8 (0,0–37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017)</p> <p>VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies.</p> <p>Analiza II: 36,0 (bd) (cut-off: 08.05.2018).</p> <p>Interwencja: Grupa VEN+RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. RTX: 375 mg/m² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m² w 2-6 28-dniowym cyklu. <p>Grupa BEND + RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> BEND: 70 mg/m² p.c. podawana iv w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli. <p>RTX: 375 mg/m² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m² w 2-6 28-dniowym cyklu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii; 1–3 wcześniejsze schematy leczenia (≥1 chemioterapia); wynik w skali ECOG 0 lub 1; prawidłowe funkcjonowanie szp ku kostnego, nerek i wątroby; DOR ≥ 24 mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> transformacja PBL w formę agresywną (Richtera, DLBCL, białaczkę prolimfocytową) lub zajęcie OUN; przebyty allogeniczny lub autologiczny SCT; dysfunkcja głównych organów; aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe; terapia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4; zakażenie wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub C; niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień ≥3); hemoliza autoimmunologiczna. <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"> PFS w ocenie badacza <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS EFS - przeżycie wolne od zdarzeń ORR- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, negatywizacja choroby resztkowej (MRD(-)), jakość życia bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 5. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie MURANO zostało 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 związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo 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 wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

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

Oceniany element		Badanie MURANO
Metoda randomizacji		Niskie ryzyko błędu
Ukrycie kodu randomizacji		Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie badaczy i pacjentów		Wysokie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny efektów	Skuteczność	Niskie ryzyko błędu
	Bezpieczeństwo	Wysokie ryzyko błędu
Niekompletne dane nt. efektów		Niskie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie		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.
- Badanie MURANO zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga schematu VEN + RTX nad BEND + RTX nie zależy od obecności lub braku del17p. W badaniu nie były dostępne także wyniki w populacji bez del17p i/lub mTP53 z opornością lub wczesnym nawrotem, mając jednak na uwadze fakt, że skuteczność VEN + RTX w populacji ogólnej jest niezależna od powyższych stanów klinicznych nie stanowi to istotnego ograniczenia.
- W badaniu MURANO nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania pomiędzy interwencją a komparatorem, w tym głównie w zakresie drogi podania. VEN to terapia stosowana doustnie, natomiast BEND oraz RTX podawane są dożylnie. Dodatkowo zarówno VEN jak i BEND cechują się określoną toksycznością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. w przypadku wprowadzenia dodatkowego wlewu zawierającego placebo, 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 VEN+RTX nie zależą od obecności lub braku del17p. Jednak analizę w podgrupach przeprowadzono jedynie dla oceny PFS oraz minimalnej choroby resztkowej. Dla pozostałych punktów końcowych wyniki dostępne są jedynie dla populacji ogólnej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- 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:

Brak

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania RCT MURANO, w którym porównywano skuteczność VEN+RTX vs BEND+RTX.

PFS w populacji ogólnej

VEN + RTX istotnie statystycznie wydłuża przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu z BEND + RTX, zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnego komitetu. W grupie VEN + RTX nie osiągnięto mediany czasu wolnego od progresji, w grupie stosującej BEND + RTX mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badaczy wynosiła 17,0 mies. a w ocenie niezależnej komisji 18,1 mies. Odsetek pacjentów przeżywających 12-, 24- i 36-mies. bez progresji choroby był wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie kontrolnej. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
Ocena badacza						
23,8	194	NR [NR; NR]	195	17,0 [15,5; 21,6]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,001
36,0	194	NR [bd]	195	17,0 [bd]	0,16 [0,12; 0,23]	<0,001
Ocena IRC						
23,8	194	NR [NR; NR]	195	18,1 [15,8; 22,3]	0,19 [0,13; 0,28]	<0,0001

NR– not reached

Tabela 15. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX % [95% CI]	BEND + RTX % [95% CI]
Ocena badacza			
23,8	12	92,7 [89,1; 96,4]	72,5 [65,9; 79,1]
	24	84,9 [79,1; 90,6]	36,3 [28,5; 44,0]
36,0	36	71,4 [64,8; 78,1]	15,2 [9,1; 21,0]

a) Wartości estymowane.

PFS w populacji z/bez del17p, mTP53

Poniżej przedstawiono wyniki PFS dla podgrup w zależności od obecności del17p/mTP53, a także ze względu na rodzaj odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (oporność vs nawrót). Wskazują one na istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX niezależnie od wyodrębnionej podgrupy.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	Subpopulacja	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	P*	P**
		N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a		
Ocena badacza								
23,8	del17p(+)	46	NR [27,6; NR]	46	15,4 [10,0; 21,0]	0,13 [0,05; 0,29]	<0,0001	0,437
	del17p(-)	127	NR [bd]	123	21,4 [bd]	0,19 [0,12; 0,32]	bd	
	oporność	30	NR [bd]	29	13,6 [bd]	0,32 [0,15; 0,70]	bd	0,080
	nawrót	164	NR [bd]	166	18,6 [bd]	0,14 [0,09; 0,23]	bd	
	mTP53(-)	144	NR [bd]	133	21,2 [bd]	0,15 [0,09; 0,25]	bd	0,571
	mTP53(+)	48	NR [bd]	51	12,9 [bd]	0,19 [0,10; 0,36]	bd	
36,0	del17p(+)	46	NR [bd]	46	15,4 [bd]	0,21 [0,11; 0,39]	<0,0001	0,794
	del17p(-)	127	NR [bd]	123	21,4 [bd]	0,19 [0,13; 0,29]	bd	
	mTP53 (+)	48	36,0 [bd]	51	12,9 [bd]	0,25 [0,15; 0,43]	bd	0,196
	mTP53 (-)	144	NR [bd]	132	21,2 [bd]	0,16 [0,10; 0,24]	bd	
Ocena IRC								
23,8	del17(+)	46	NR [27,6; NR]	46	16,1 [13,6; 22,3]	0,21 [0,09; 0,49]	<0,0001	nd

NR – not reached

* Wartości raportowane przez autorów badania.

** Wartość p dla porównania pomiędzy podgrupami (test interakcji).

Estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 24 miesiącach był znacznie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie BEND + RTX, a różnica pomiędzy grupami dla populacji z del17p była 3-krotnie wyższa, podczas gdy u chorych bez del17p około 2-krotnie wyższa.

Tabela 17. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	Subpopulacja	OB (mies.)	VEN + RTX % [95% CI] ^a	BEND + RTX % [95% CI] ^a
23,8	del17p(+)	12	95,6 [89,5; 100,0]	64,4 [49,4; 79,4]
	del17p(+)	24	81,5 [66,9; 96,1]	27,8 [11,1; 44,4]
	del17p(-)		85,9 [bd]	41,0 [bd]

a) Wartości estymowane.

OS w populacji ogólnej

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego dla obu okresów obserwacji.

Tabela 18. Przeżycie całkowite w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]	HR [95% CI] ^a	
23,8	194	NR [NR; NR]	195	NR [NR; NR]	0,48 [0,25; 0,90]	0,0186
36,0	194	bd	195	bd	0,50 [0,30; 0,85]	0,0093

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

W grupie VEN + RTX wyższy był również estymowany odsetek pacjentów przeżywających 12-, 24- i 36-mies.

Tabela 19. Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX % [95% CI]	BEND + RTX % [95% CI]
23,8	12	95,9 [93,0; 98,7]	91,1 [86,9; 95,3]
	24	91,9 [87,7; 96,1]	86,6 [81,4; 91,7]
36,0	36	87,9 [bd]	79,5 [bd]

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji ogólnej

W ocenie badaczy stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) definiowanych jako wystąpienie progresji choroby/oporności, zgonu lub rozpoczęcie nowej terapii w zakresie leczenia PBL. W grupie pacjentów stosujących VEN + RTX nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od zdarzeń, z kolei w grupie stosującej BEND + RTX mediana przeżycia wolnego od zdarzeń wynosiła 16,4 mies.

Tabela 20. Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	VEN + RTX		BEND + RTX		Porównanie HR [95% CI] ^a	p ^a
	N	Mediana (mies.) [95% CI]	N	Mediana (mies.) [95% CI]		
23,8	194	NR [NR; NR]	195	16,4 [14,6; 21,2]	0,17 [0,11; 0,25]	<0,0001

Odsetek pacjentów przeżywających 24 miesiące bez zdarzeń był wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie kontrolnej, a różnica ta była niemal 2,5-krotnie wyższa.

Tabela 21. Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Okres obserwacji w mies. (mediana)	OB (mies.)	VEN + RTX % [95% CI] ^a	BEND + RTX % [95% CI] ^a
23,8	24	84,9 [bd]	34,8 [bd]

Odpowiedź na leczenie

W grupie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX odnotowano istotnie statystycznie więcej pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (93% vs 68% w ocenie badaczy oraz 92% vs 72% wg niezależnej komisji).

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Okres obserwacji: 23,8 mies. (mediana)					
ORR	181/194 (93)	132/195 (68)	1,38 [1,24; 1,53]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001
CR + CRi	52/194 (27)	16/195 (8)	3,27 [1,93; 5,52]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001
nPR	6/194 (3)	12/195 (6)	0,50 [0,19; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
PR	123/194 (63)	104/195 (53)	1,19 [1,004; 1,41]	NNT = 10 [6; 310]	bd
SD ^a	4/194 (2)	44/195 (23)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	bd
PD	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Okres obserwacji: 23,8 mies. (mediana)					
ORR	179/194 (92)	141/195 (72)	1,28 [1,16; 1,40]	NNT = 6 [4; 8]	<0,0001
CR + CRi	16/194 (8)	7/195 (4)	2,30 [0,97; 5,46]	0,05 [-0,0001; 0,09]	0,0814
nPR	3/194 (2)	1/195 (1)	3,02 [0,32; 28,74]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
PR	160/194 (83)	133/195 (68)	1,21 [1,08; 1,36]	NNT = 8 [5; 18]	bd
SD	14/194 (7)	46/195 (24)	0,31 [0,17; 0,54]	NNT = 7 [5; 11]	bd
PD	1/194 (1)	0/195 (0)	3,02 [0,12; 73,57]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

Minimalna choroba resztkowa w populacji ogólnej i w populacji z/bez del17p, mTP53

Odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową we krwi obwodowej był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie stosującej BEND + RTX. Wyniki analizy w podgrupach (obecność lub brak del17p/mTP53) dla każdej z subpopulacji są spójne z wynikami dla populacji ogólnej i wskazują na przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie negatywności choroby resztkowej we krwi obwodowej.

Tabela 24. Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	Populacja	VEN + RTX n/N (%)	BEND + RTX n/N (%)	Porównanie		p ^a
				RR [95% CI]	NNT [95% CI]	
Okres obserwacji: 23,8 mies. (mediana)						
MRD(-) we krwi obwodowej	Ogólna	162/194 (84)	45/195 (23)	3,62 [2,78; 4,71]	NNT = 2 [2; 2]	bd
	del17p/mTP53(+)	41/72 (57)	4/75 (5)	10,68 [4,03; 28,29]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001
	del17p/mTP53(-)	70/106 (66)	19/95 (20)	3,30 [2,16; 5,05]	NNT = 3 [2; 3]	<0,001

Jakość życia

Ocena jakości życia po 24 mies. obserwacji wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Do oceny wykorzystano kwestionariusze: M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CLL 16 (EORTC-QLQ-CLL16). Poniżej przedstawiono wyniki dla oceny w skali EORTC-QLQ-C30. Pozostałe wyniki dostępne w AKL wnioskodawcy.

Tabela 25. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem baseline w badaniu MURANO.

Domena	OB [mies.]	N	VEN + RTX Średnia (SD)	N	BEND + RTX Średnia (SD)	Porównanie MD [95% CI]	p
Domeny funkcjonalne*							
Funkcjonowanie fizyczne	24	64	4,53 (16,04)	162	1,68 (18,76)	2,85 [-2,03; 7,73]	bd
Pełnienie ról społecznych		64	2,60 (25,58)	162	-0,41 (32,91)	3,01 [-5,05; 11,07]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne		64	5,34 (18,69)	160	2,43 (20,61)	2,91 [-2,67; 8,49]	bd
Funkcjonowanie poznawcze		64	1,04 (18,28)	160	-2,19 (17,65)	3,23 [-2,02; 8,48]	bd
Funkcjonowanie społeczne		64	1,04 (19,22)	160	-4,06 (27,71)	5,10 [-1,27; 11,47]	bd
Ogólna jakość życia**							
Ogólny stan zdrowia	24	64	6,51 (23,22)	160	4,32 (26,20)	2,19 [-4,80; 9,18]	bd

*Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie

**wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3. i 4. niż w grupie BEND + RTX. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem. Dla pozostałych wyników z analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 26. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO (okres obserwacji 23,8 m-cy (mediana))

Punkt końcowy	VEN + RTX n/N (%)	BEND + RTX n/N (%)	Porównanie		P
			RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
AE					
AE ogółem	194/194 (100)	185/188 (98)	1,02 [0,995; 1,04]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd
AE 3. lub 4. stopień	159/194 (82)	132/188 (70)	1,17 [1,04; 1,31]	NNH = 8 [4; 30]	bd
Zaprzestanie terapii					
Zaprzestanie terapii z powodu AE	25/194 (13) ^a	17/188 (9) ^b	1,43 [0,80; 2,55]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	10/194 (5) ^c	13/188 (7) ^d	0,75 [0,34; 1,66]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Redukcja dawki					
Redukcja dawki z powodu AE	27/194 (14) ^a	26/188 (14) ^b	1,01 [0,61; 1,66]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
	2/194 (1) ^c	2/188 (1) ^d	0,97 [0,14; 6,81]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
SAE					
SAE ogółem	90/194 (46)	81/188 (43)	1,08 [0,86; 1,35]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
Zgony					
Ogółem	15/194 (8)	27/188 (14)	0,54 [0,30; 0,98]	NNT = 16 [8; 275]	bd
Z powodu AE	10/194 (5)	11/188 (6)	0,88 [0,38; 2,03]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd

a) Dane dla VEN w ramieniu VEN + RTX.

b) Dane dla BEND w ramieniu BEND + RTX.

c) Dane dla RTX w ramieniu VEN + RTX.

d) Dane dla RTX w ramieniu BEND + RTX.

W grupie VEN + RTX istotnie statystycznie niższe niż w ramieniu BEND + RTX było ryzyko wystąpienia nudności, trombocytopenii, gorączki neutropenicznej oraz reakcji nadwrażliwości przy wlewie, natomiast wyższe było ryzyko neutropenii, biegunki oraz zapalenia nosogardzieli. Z kolei spośród zdarzeń niepożądanych zakwalifikowanych do stopnia 3. i 4. w grupie VEN + RTX rzadziej niż w ramieniu BEND + RTX raportowano gorączkę neutropeniczną, reakcje nadwrażliwości przy wlewie oraz niedociśnienie, częściej natomiast neutropenię.

Dla pozostałych wyników z analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między analizowanymi grupami. Szczegółowe wyniki znajdują się poniżej.

Tabela 27. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO (okres obserwacji 23,8 m-cy (mediana))

Punkt końcowy	VEN + RTX n/N (%)	BEND + RTX n/N (%)	Porównanie		P
			RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
AE					
AE ogółem	194/194 (100)	185/188 (98)	1,02 [0,995; 1,04]	0,02 [-0,005; 0,04]	bd
AE 3. lub 4. stopień	159/194 (82)	132/188 (70)	1,17 [1,04; 1,31]	NNH = 8 [4; 30]	bd
Zaprzestanie terapii					
Zaprzestanie terapii z powodu AE	25/194 (13) ^a	17/188 (9) ^b	1,43 [0,80; 2,55]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd

	10/194 (5) ^c	13/188 (7) ^d	0,75 [0,34; 1,66]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Redukcja dawki					
Redukcja dawki z powodu AE	27/194 (14) ^a	26/188 (14) ^b	1,01 [0,61; 1,66]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
	2/194 (1) ^c	2/188 (1) ^d	0,97 [0,14; 6,81]	-0,0003 [-0,02; 0,02]	bd
SAE					
SAE ogółem	90/194 (46)	81/188 (43)	1,08 [0,86; 1,35]	0,03 [-0,07; 0,13]	bd
Zgony					
Ogółem	15/194 (8)	27/188 (14)	0,54 [0,30; 0,98]	NNT = 16 [8; 275]	bd
Z powodu AE	10/194 (5)	11/188 (6)	0,88 [0,38; 2,03]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd

a) Dane dla VEN w ramieniu VEN + RTX.

b) Dane dla BEND w ramieniu BEND + RTX.

c) Dane dla RTX w ramieniu VEN + RTX.

d) Dane dla RTX w ramieniu BEND + RTX.

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 28. 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 błędnika 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, połóg 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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badania z randomizacją porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO). Badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL, czyli populacją szerszą niż populacja docelowa (pacjenci bez del17 i/lub mTP53). Zgodnie z badaniem wykazano istotną statystycznie przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie wydłużenia PFS, OS, EFS, uzyskania większych odsetków ORR oraz negatywizacji MRD. Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3. i 4. niż w grupie BEND + RTX. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem.

Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych potwierdzających wnioski płynące z przeprowadzonej AKL wnioskodawcy.

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 porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii przewlekłej białaczki limfocytowej bez obecności delekcji 17p(del17p) oraz bez mutacji w genie TP53 (mTP53), którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

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

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Badanie MURANO (VEN + RTX vs. BEN + RTX).

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.2.1. Wyniki analizy progowej

Przedstawiono badanie RCT dowodzące wyższości VEN + RTX nad BEN vs. RTX. W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 UoR.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

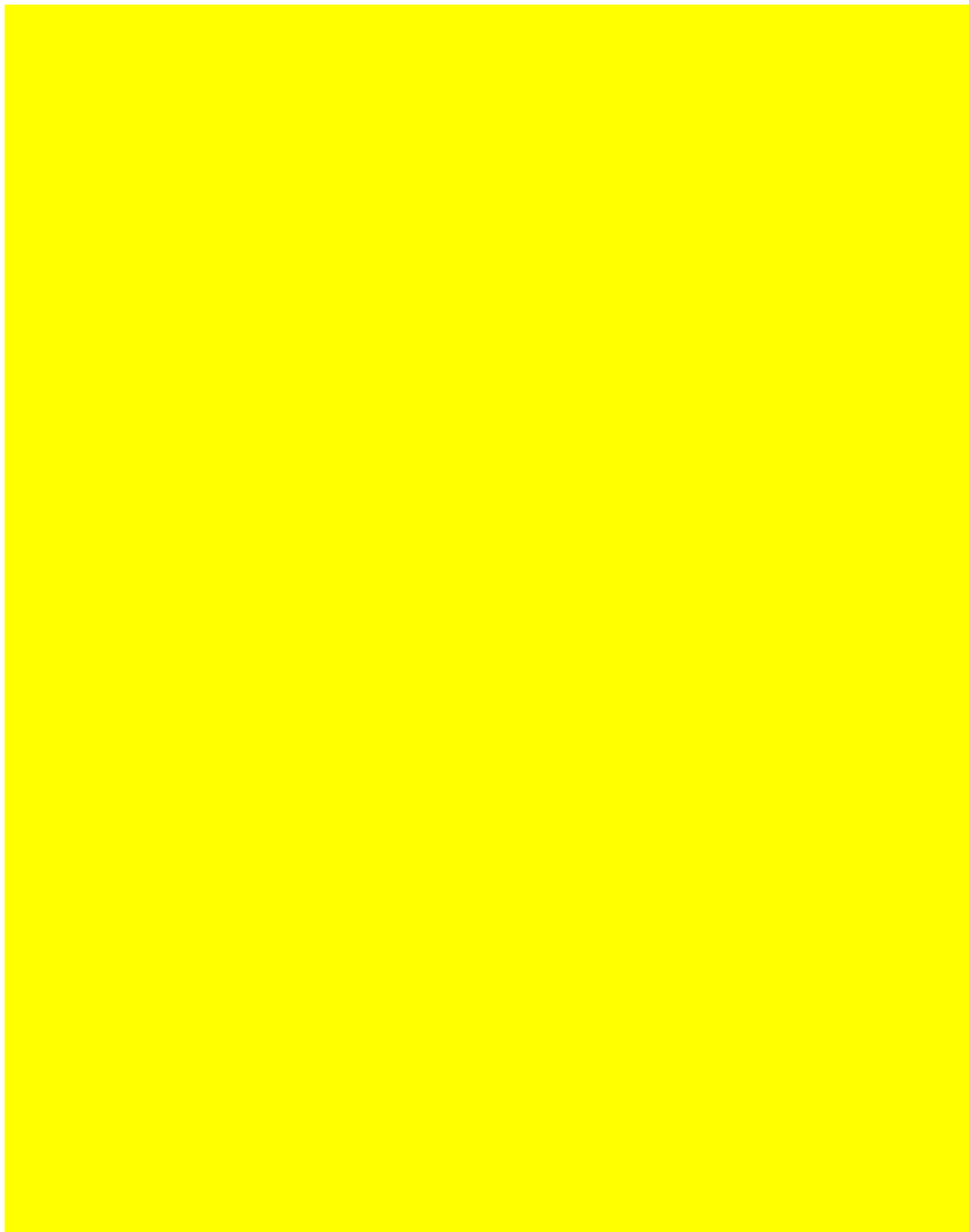
Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe.

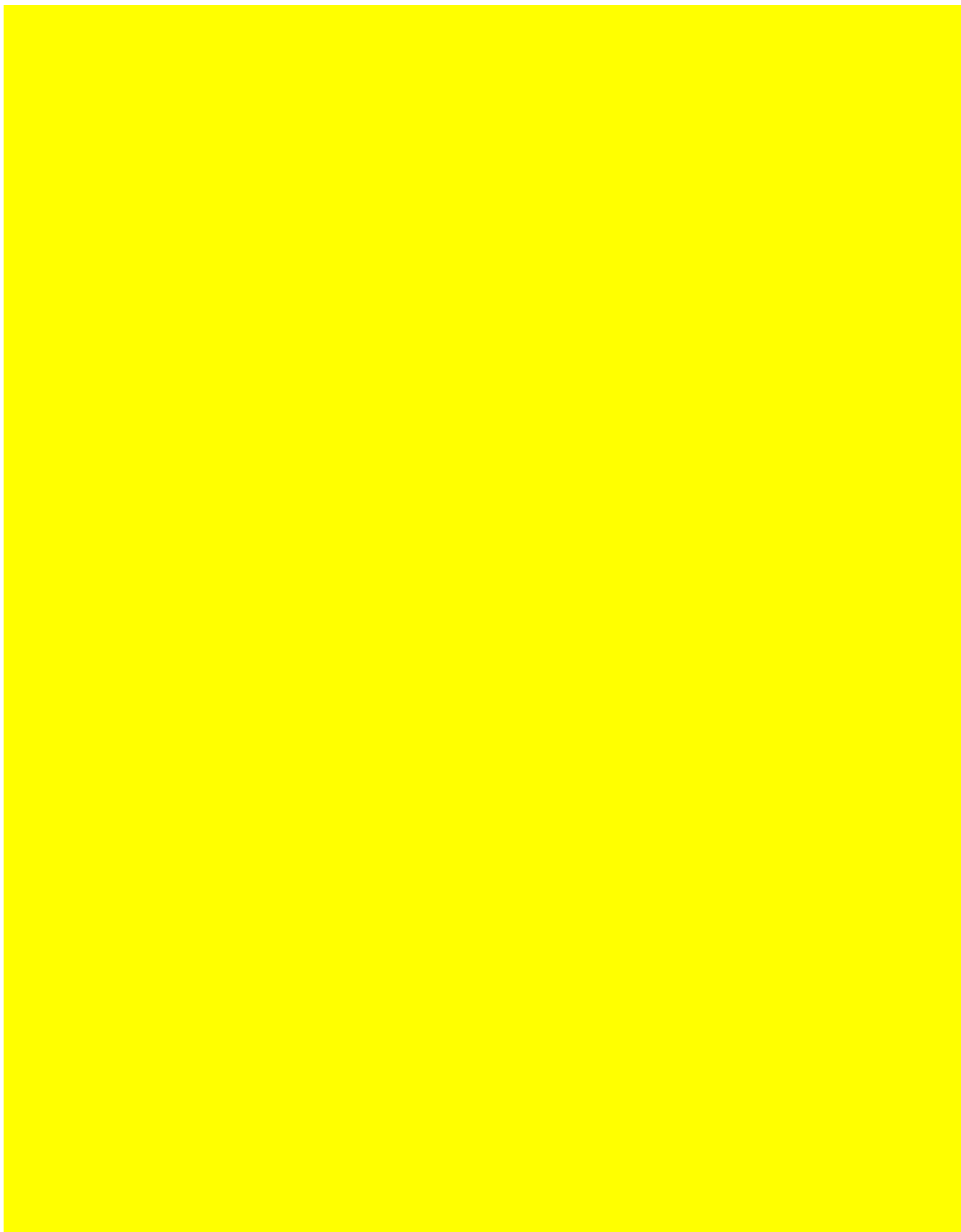
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹ 139 953 zł/QALY





5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
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 dożywności (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

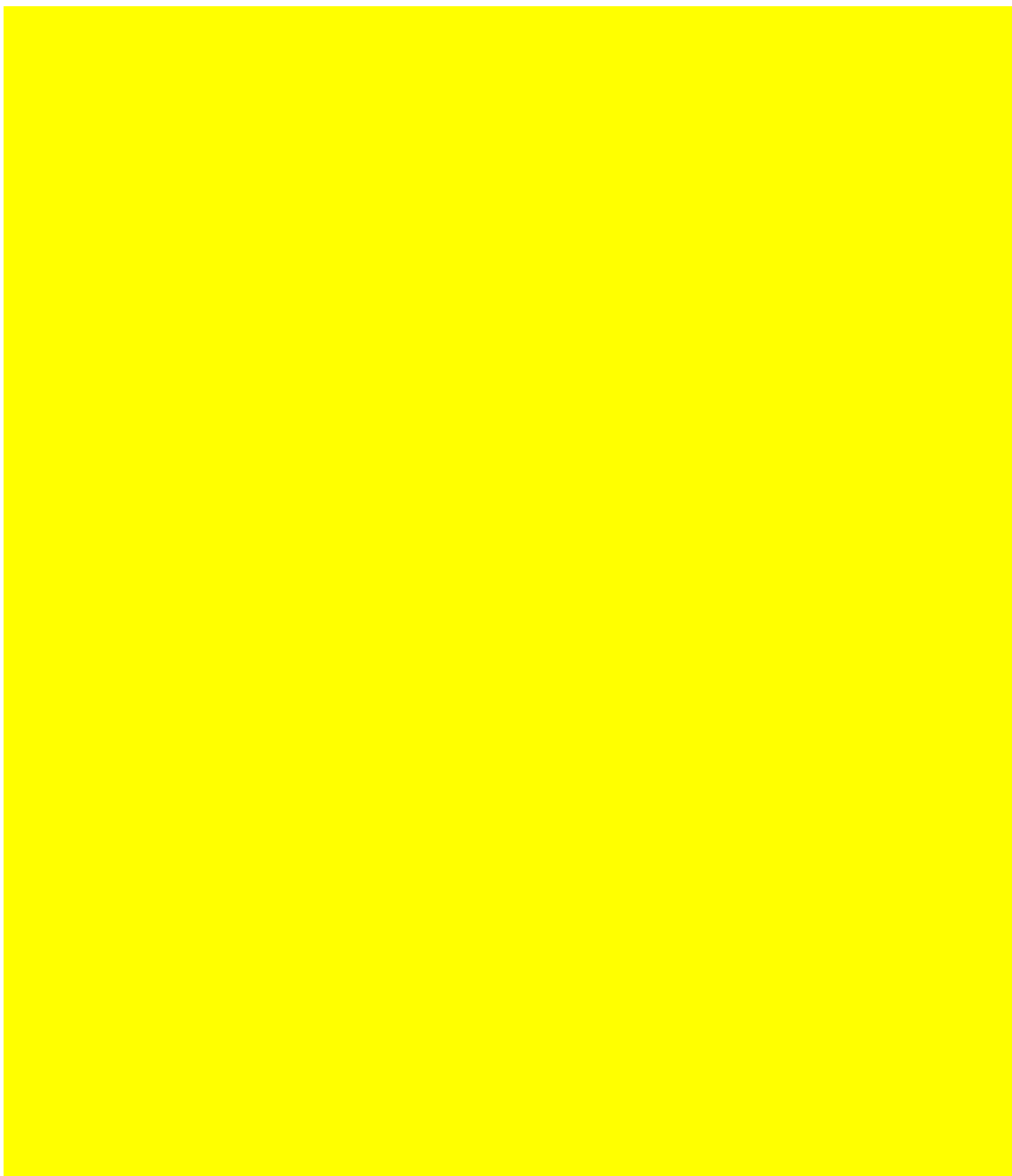
Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

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 dla BEN + RTX z wynikami badania MURANO. Odnotowano, że przewidywane przeżycie wolne od progresji na podstawie badania MURANO jest nieco wyższe niż na podstawie pozostałych źródeł.



5.3.4. **Obliczenia własne Agencji**

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

5.4. **Komentarz Agencji**

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 opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, bez delecji 17p (del17p) i/lub mutacji w genie TP53 (mTP53), zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.”

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy.

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 płatnik publicznego, Wnioskodawca w przedstawionym scenariuszu przyjął, że 100% pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 są leczeni schematem bendamustyna + rytuksymab.
- 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 leczeniem z wyboru, 100% pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 będzie leczonych tym schematem.

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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, badanie Mato 2016, dane czeskiego rejestru CLLEAR, badanie Lozanski 2004, badanie Sciume 2015, badanie Zenz 2009 oraz badanie Fornecker 2015

Do populacji docelowej wnioskodawca zaliczył pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową:

Bez delecji 17p i/lub mutacji TP53

- wiek 18 lat i powyżej,

- stan sprawności wg ECOG 0-1,
- brak przeciwwskazań do stosowania wenetoklaksu i rytuksymabu, które wynikają z ChPL,
- stwierdzona:
 - oporność PBL po co najmniej 1 linii immunochemioterapii (definiowana jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) lub
 - wczesny nawrót PBL po pierwszej linii leczenia immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL między 6. a 24 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia).

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, odsetka pacjentów, ze stwierdzoną opornością po co najmniej jednej linii leczenia, odsetka pacjentów, ze stwierdzonym wczesnym nawrotem po pierwszej linii leczenia, 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









W scenariusz „nowy” wnioskodawca założył, że schematem VEN + RTX będzie leczeniem z wyboru, 100% pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 będzie leczonych tym schematem

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji



Przy szacowaniu liczby nowych pacjentów w populacji bez delecji 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). W opinii wnioskodawcy „podejście to może zawyżać oszacowanie liczby nowych przypadków każdego roku.”


Tabela 33. 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)		

Koszty

Wnioskodawca uwzględnił bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. 

 koszty podania leków, koszty monitorowania i diagnostyki (koszt badań przy kwalifikacji do programu lekowego, koszt badań monitorujących w programie lekowym), koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia po progresji 

, 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 64/2018/DSOZ, nr 22/2018/DSOZ,

nr 64/2018/DSOZ, nr 102/2018/DGL, nr 22/2018/DSOZ oraz statystyk JGP (za rok 2016). Przedstawione przez wnioskodawcę źródła analitycy ocenili na aktualne

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność nowych pacjentów z PBL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 rozpoczynającej leczenie Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem (scenariusz nowy)

Populacja	I rok	II rok	III rok
Nowi pacjenci z PBL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53			
Populacja ze stwierdzoną opornością PBL po co najmniej 1 linii immunoterapii (brak odpowiedzi do 6 miesięcy)	■	■	■
Populacja ze stwierdzonym wczesnym nawrotem po 1 linii immunoterapii (progresja 6-12 miesięcy)	■	■	■
Łącznie	■	■	■

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 bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wiązać się będzie:

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy dotyczy populacji docelowej z PBL bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53

	[Redacted]			[Redacted]		
	■	■	■	■	■	■
[Redacted]						
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	■	■	■	■	■	■

	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]			[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 36. 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	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 zakładającym finansowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem ze środków publicznych wnioskodawca założył, że schemat VEN + RTX, jako opcja skuteczniejsza od obecnie dostępnych terapii stosowanych wśród pacjentów z populacji docelowej (bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) będzie leczeniem z wyboru, tzn. jego rozpowszechnienie będzie docelowo wynosiło 100%.
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 (w populacji bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego) bendamustyne + rytuksymab.
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 Venclyxto ma być dostępny w połączeniu z rytuksymabem dla pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 spełniających kryteria w wnioskowanego programu lekowego. Wnioskuje się 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



6.3.3. Obliczenia własne Agencji



Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji

[Redacted text block]

6.4. Komentarz Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem Venclyxto ze środków publicznych będzie możliwość obniżenia limitu finansowania w następujących grupach limitowych: 1050.4 blokery TNF – golimumab (część B wykazu leków refundowanych), 1126.0 Pleryksafor (część C wykazu leków refundowanych), 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych), 162.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne (część A wykazu leków refundowanych), spowodowanych wprowadzeniem do refundacji pierwszych odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, obniżeniem cen preparatów po wygaśnięciu wyłączności rynkowej oraz obniżeniem cen realnych leków w kolejnych decyzjach refundacyjnych.

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji pierwszych odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych w ramach tych samych grup limitowych oraz obniżenia cen preparatów, którym wygasa wyłączność rynkowa.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB. Przyjęto 3 letni horyzont czasowy.

Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Tabela 38. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

1050.4 blokery TNF – golimumab (część B wykazu leków refundowanych), 1126.0 Pleryksafor (część C wykazu leków refundowanych), 1102.0 Omalizumabum (część B wykazu leków refundowanych), 162.1 Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - wigabatryna - płynne postacie farmaceutyczne (część A wykazu leków refundowanych), spowodowanych wprowadzeniem do refundacji pierwszych odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych, obniżenia cen preparatów po wygaśnięciu wyłączności rynkowej oraz obniżenia cen realnych leków w kolejnych decyzjach refundacyjnych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicyści nie zgłaszają uwag do zaproponowanego programu lekowego.

Ekspert kliniczny dr n. med. Ryszard Wichary - Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, 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 bez delecji 17p / mutacji 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/> oraz <http://www.pcodr.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 lub nie 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 39. 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>Rekomendacja warunkowo pozytywna</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> <p>- poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</p> <p>Uzasadnienie:</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>
NICE 2019	leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Zaleca się stosowanie Venetoclax z rytuksymabem w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy mieli otrzymywali co najmniej 1 terapię. Jest to zalecane tylko wtedy, gdy firma je udostępniła zgodnie z umową handlową.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Osoby z wcześniej leczoną przewlekłą białaczką limfocytową zwykle otrzymują brutinib. Dowody z badań klinicznych wskazują, że wenetoklaks plus rytuksymab zwiększa długość życia ludzi przed ich pogorszeniem w porównaniu z bendamustyną plus rytuksymab.</p> <p>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>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2018	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 40. 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	-	-
Finlandia	Brak refundacji Brak w obrocie dla op. 14 à 100 mg	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.4600.4273.2018.16.AP, PLR.4600.4272.2018.15.AP, PLR.4600.4271.2018.15.AP, PLR.4600.4270.2018.15.AP, PLR.4600.4269.2018.15.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 bez delecji 17p / mutacji 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. 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. 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.

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.

Jako komparator została wybrana bendamustyna + rytuksymab. Zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej oraz wymienione w opinii eksperta klinicznego ibrutynib i idelalizyb nie są aktualnie refundowane w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez del17p i/lub mutacją w genie TP53.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badania z randomizacją porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO). Badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL, czyli populacją szerszą niż populacja docelowa (pacjenci bez del17 i/lub mTP53). Jednak zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak obecności del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny nie zależy od obecności w/w zaburzenia cytogenetycznego.

VEN + RTX istotnie statystycznie wydłuża PFS, w porównaniu z BEND + RTX. W grupie VEN + RTX nie osiągnięto mediany PFS, w grupie stosującej BEND + RTX mediana PFS w ocenie badaczy wynosiła 17,0 mies. a w ocenie niezależnej komisji 18,1 mies. Analiza w podgrupach w zależności od obecności del17p/mTP53 także wskazują na przewagę wnioskowanej terapii.

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem OS (HR [95% CI]= 0,48 [0,25; 0,90]) oraz wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) (HR [95% CI]= 0,17 [0,11; 0,25]). Wyniki dla mediany czasu obserwacji równej 23,8 miesiąca.

W grupie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX odnotowano istotnie statystycznie więcej pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (93% vs 68% w ocenie badaczy oraz 92% vs 72% wg niezależnej komisji).

Odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową we krwi obwodowej był istotnie statystycznie wyższy w grupie VEN + RTX niż w grupie stosującej BEND + RTX. Wyniki analizy w podgrupach (obecność lub brak

del17p/mTP53) dla każdej z subpopulacji są spójne z wynikami dla populacji ogólnej i wskazują na przewagę VEN + RTX nad BEND + RTX w zakresie negatywizacji choroby resztkowej we krwi obwodowej.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3. i 4. niż w grupie BEND + RTX. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem. Dla pozostałych wyników z analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted content]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analicy 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.

² 139 953 zł/QALY

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 lub nie 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>(2018) ChPL Venclyxto (venetoclax). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf (27.11.2018).</p> <p>Copur MS. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 378(22):2142.</p> <p>Deng R, Gibiansky 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 Venclyxto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.</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]. <i>ASH 2018</i>; 2018; abstrakt 695:</p> <p>Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW. (2018) Fixed duration of venetoclax-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: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&rank=1.</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. <i>ASH 2017</i>; 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]. <i>ASH 2018</i>; 2018abstrakt 184.</p> <p>Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. <i>N. Engl. J. Med.</i> 378(22):2143.</p>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSH 2018	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
ESMO 2015 - 2017	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
NCCN 2019	Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 5.2019 – May 23, 2019
NICE 2019	NICE Pathway last updated: 08 May 2019, Blood and bone marrow cancers, Lymphoid leukaemia, Dostęp: 10.06.2019 r. https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers

PTHiT – PALG 2016	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
ASH 2018	Wytyczne AHS. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. Dostęp: 24.2019 r. https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf
NICE 2019	NICE Venetoclax with rituximab for previouslytreated chronic lymphocytic leukaemia, Published: 27 February 2019; Dostęp 26.06.2019 r. www.nice.org.uk/guidance/ta561
CADTH 2019	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.: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_venetoclax_venclexta_cll_fn_rec.pdf
Pozostałe publikacje	
AWMSG 2018	Dostęp: 26.06.2019 r. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2484
Fornecker 2015	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
Lozanski 2004	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
Mato 2016	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
Sciume 2015	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
Zenz 2009	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

15. Załączniki

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