



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

**Venclyxto (wenetoklaks)**  
**we wskazaniu**

przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1)  
u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53

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

nr OT.422.41.2019

Data ukończenia: 12 czerwca 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 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. i Gilead Sciences Ireland UC).

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>EDF</b>	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GIN</b>	ang. <i>Guidelines International Network</i>
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe
<b>SIGN</b>	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>R</b>	rytuksymab
<b>NR</b>	nieosiągnięte (ang. <i>Not Reached</i> )
<b>ORR</b>	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>LNR</b>	odsetek odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. <i>Lymph Node Response Rate</i> )
<b>SMR</b>	standaryzowany wskaźnik śmiertelności
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r poz. 1510 z późn. zm.)
<b>URPLWMIPIB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1 Problem zdrowotny.....	10
4.2 Technologia wnioskowana .....	11
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
6.1 Przegląd Agencji .....	15
6.1.1 Opis metodyki przeglądu .....	15
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	15
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	17
6.2.1 Analiza skuteczności .....	17
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania.....	19
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	20
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>21</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>22</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>25</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>31</b>
<b>12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji.....</b>	<b>32</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

24.05.2019 r., PLD.46434.1995.2019.AK

28.05.2019 r., PLD.46434.2095.2019.1.AB

28.05.2019 r., PLD.46434.2103.2019.1.AB

29.05.2019 r., PLD.46434.2092.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

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

Wnioskowane wskazanie:

przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

14 tab. à 10 mg – █████ zł

7 tab. à 50 mg – █████ zł

7 tab. à 100 mg – █████ zł

14 tab. à 100 mg – █████ zł za dwa opakowania

112 tab. à 100 mg – █████ zł za trzy opakowania

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) tabletki powlekane, we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran,
- RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.

Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) we wnioskowanym wskazaniu był już oceniany przez Agencję. Oceniany program obejmował m.in. pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie ibrutynibem.

W rekomendacji nr 89/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. W tej samej rekomendacji Prezes AOTMiT zaznacza, że „[j]ednakże 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)”.

### Problem zdrowotny

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

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.

### Istotność stanu klinicznego

Uzyskano dwie opinie ekspertów klinicznych. Dwaj eksperci wskazali, że następstwa ocenianej choroby obejmują przedwczesny zgon. Jeden ekspert wskazał ponadto, że następstwa obejmują niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania (M14 032, Mato 2016), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa. Badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalizybem) jest badaniem w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej). Badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

W badaniu M14-032 w populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano ibrutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalizyb. W obu grupach nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. 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. Analiza warstwowa w zależności od obecności del17p i/lub mTP53 potwierdza aktywność wenetoklaksu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną w populacji z del17p i/lub mTP53 wynosił 70%, a w populacji bez del17p i/lub mTP53 osiągnął 66%.

Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie kontynuowali leczenia IBR, był wyższy po leczeniu VEN (79%), niż po leczeniu IDE (46%). Mediana przeżycia całkowitego, podobnie jak w przypadku całej populacji badania stosującej VEN, nie została osiągnięta.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu M14-032 wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych. Zaprzestanie leczenia z powodu AE odnotowano u 2 pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE ( $\geq 25\%$ ) były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ( $\geq 15\%$ ) były neutropenia, anemia, trombocytopenia.

### **Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Jak wskazano w rozdz. 4.2.2. niniejszego opracowania, przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 jest wskazaniem zarejestrowanym dla leku Venclxyto.

Zgodnie z otrzymaną opinią [REDAKTOWANE] „zastosowanie wenetoklaksu po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem stanowi jedyną realną szansę na istotne przedłużenie życia pacjenta”.

Według dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś „uważa się, że leczenie wenetoklaksem ma korzystny wpływ na ogólne przeżycie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Ryzyko powikłań przy stosowaniu leczenia wenetoklaksem jest niskie (Korycka-Wołowicz i wsp. EXPert Opin.Metab.Toxicol, 2019,15(5):353-366, Puła B, Jamroziak K, Hematologia 2017; 8, 1: 20–32). Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 9,1% pacjentów. Modyfikacja dawkowania z powodu działań niepożądanych nastąpiła u 11,8% pacjentów (wg ChPL)”.

### **Konkurencyjność cenowa**

Na podstawie pism PLD.46434.2092.2019.1.AB, PLD.46434.2095.2019.1.AB i PLD.46434.2103.2019.1.AB oszacowano, że całkowity koszt 21-dniowej terapii wyniósłby [REDAKTOWANE] Ww. wnioski dotyczą pacjenta po niepowodzeniu R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran.

Na podstawie pisma PLD.46434.1995.2019.AK oszacowano, że całkowity koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDAKTOWANE] Powyższy wniosek dotyczy pacjenta po niepowodzeniu RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib.

Zgodnie z ChPL Venclxyto (wenetoklaks) można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Przy dawkowaniu zgodnym z ChPL MabThera (rytuksymab) koszt 90-dniowej terapii rytuksymabem wyniósłby 31 945,39 zł. Należy zaznaczyć, że rytuksymab stosuje się w 6. tygodniu terapii wenetoklaksem, po okresie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu.

Na podstawie cen z opracowania OT.4351.22.2017 oszacowano, że koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby [REDAKTOWANE] Należy mieć na uwadze, że ceny zaproponowane w 2017 r. mogą nie stanowić aktualnej oferty producenta leku Zydelig. Ponadto należy zaznaczyć, że lek Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.

Koszt 90-dniowej opieki paliatywnej w hospicjum domowym oszacowano na 5 057,10 zł, a koszt 90-dniowej opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym na 30 848,31 zł.

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

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclyxto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]). Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb), bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2020. Po uwzględnieniu RSS koszty te wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]). Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględniania RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020. Po uwzględnieniu RSS koszty te wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Należy mieć na uwadze, że ceny zaproponowane w 2017 r. mogą nie stanowić aktualnej oferty producenta leku Zydelig. Ponadto należy zaznaczyć, że lek Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.

Zgodnie z ChPL Venclyxto należy przyjmować przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu. Rytuksymab należy podawać przez sześć 28-dniowych cykli. Powyższa analiza nie uwzględnia kosztów dwóch ostatnich cykli rytuksymabu oraz leczenia wenetoklaksem dłużej niż 90 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.

Powyższa analiza zakłada, że wszyscy pacjenci przeżyją co najmniej 90 dni i otrzymają wszystkie cykle leczenia przewidziane w tym horyzoncie czasowym.

**Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclyxto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna).

Zgodnie z ChPL Venclyxto można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab). Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia zlecił Agencji pismami:

- PLD.46434.1995.2019.AK, data wpływu 24.05.2019 r.,
- PLD.46434.2095.2019.1.AB, data wpływu 28.05.2019 r.,
- PLD.46434.2103.2019.1.AB, data wpływu 28.05.2019 r.,
- PLD.46434.2092.2019.1.AB, data wpływu 29.05.2019 r.,

na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

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

we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) we wnioskowanym wskazaniu był już oceniany przez Agencję. Oceniany program obejmował m.in. pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie ibrutynibem. Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran – dot. wniosków PLD.46434.2092.2019.1.AB, PLD.46434.2095.2019.1.AB i PLD.46434.2103.2019.1.AB,
- RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib – dot. wniosku PLD.46434.1995.2019.AK.

W rekomendacji nr 89/2017 z dnia 21 grudnia 2017 r. Prezes AOTMiT nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”. W tej samej rekomendacji Prezes AOTMiT zaznacza, że „[j]ednakże 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)”.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 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.4331.1.2017

## 4.2 Technologia wnioskowana

### 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Venclyxto, 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688 Venclyxto, 7 tab. powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718 Venclyxto, 7 tab. powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695 Venclyxto, 14 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013701 Venclyxto, 112 tab. powlekanych à 100 mg, 8054083013916
<b>Kod ATC</b>	L01XX52
<b>Substancja czynna</b>	wenetoklaks
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Schemat miareczkowania dawki</u></p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. tydzień – dawka dobową 20 mg,</li> <li>2. tydzień – dawka dobową 50 mg,</li> <li>3. tydzień – dawka dobową 100 mg,</li> <li>4. tydzień – dawka dobową 200 mg,</li> <li>5. tydzień – dawka dobową 400 mg.</li> </ol> <p><u>Dawkowanie po zakończeniu miareczkowania</u></p> <p>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.</p>
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	od 7 do 90 dni
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> ). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co 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.

Źródło: ChPL Venclyxto, zlecenie MZ

#### 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

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

Źródło: ChPL Venclyxto

## 5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 3. Istotność wnioskowanej technologii medycznej



Istotność wnioskowanej technologii medycznej		dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś śląska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii specjalista w dz. hematologii, transplantologii klinicznej oraz chorób wewnętrznych
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Tabela 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia		dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś śląska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii specjalista w dz. hematologii, transplantologii klinicznej oraz chorób wewnętrznych
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X
Niezdolność do pracy		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		X
Obniżenie jakości życia		X

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

**Jakość życia pacjentów przed leczeniem****Tabela 5. Jakość życia pacjentów przed leczeniem**

Stan pacjenta		dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś śląska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii specjalista w dz. hematologii, transplantologii kliniczny oraz chorób wewnętrznych
Zdolność poruszania się	2: jakieś problemy z chodzeniem	2: jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	2: jakieś problemy z samoopieką	2: jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	1: brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	2: jakieś problemy w wykonywaniu zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	2: umiarkowany ból i dyskomfort	2: umiarkowany ból i dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	3: krańcowy niepokój i przygnębienie	3: krańcowy niepokój i przygnębienie

**Jakość życia pacjentów po leczeniu****Tabela 6. Jakość życia pacjentów po leczeniu**

Stan pacjenta		dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś śląska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii specjalista w dz. hematologii, transplantologii kliniczny oraz chorób wewnętrznych
Zdolność poruszania się	2: jakieś problemy z chodzeniem	2: jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	1: brak problemów z samoopieką	1: brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	1: brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	1: brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	1: brak odczuwania bólu i dyskomfortu	2: umiarkowany ból i dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	1: brak niepokoju i przygnębienia	1: brak niepokoju i przygnębienia

Źródło: korespondencja z ekspertami

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1 Przegląd Agencji

#### 6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wenetoklaksem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10 C91.1) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 6 czerwca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu**

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z z przewlekłą białaczką limfocytową	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	wenetoklaks	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	idelalizyb lub BSC	-
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim;</li> <li>publikacje dostępne w pełnym tekście.</li> </ul>	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych,</li> <li>badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tylko metodyki)</li> <li>badania typu case-study</li> </ul>

#### 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Selekcję badań wykonało 2 analityków. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania (M14 032, Mato 2016), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem inhibitorem BCRi (ibrutinibem lub idelalizybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);
- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>M14-032</b></p> <p>(Jones 2018, Jones 2016a, Jones 2016b, Jones 2016c, Jones 2015, Coutre 2018, Coutre 2016, Davids 2016b, Davids 2016d, Davids 2016e)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>AbbVie, Genentech/Roche</p>	<p><b>Typ badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe,</li> <li>międzynarodowe</li> <li>nie randomizowane</li> </ul> <p>Przypisanie do pojedynczej grupy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Open- label</li> <li>badanie</li> <li>– II faza -oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL po leczeniu BCRi.</li> </ul> <p><b>Typ hipotezy:</b> b.d.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p><b>VEN</b> - 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie 400 mg/dobę</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza PBL zgodnie z kryteriami iwCLL NCI-WG 2008;</li> <li>nawrót lub progresja choroby ze wskazaniem do leczenia po niepowodzeniu terapii BCRi;</li> <li>ECOG <math>\leq</math> 2;</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego opisane jako: ANC <math>\geq</math> 1000/<math>\mu</math>l; PLT <math>\geq</math> 30,000/<math>\mu</math>l; Hb <math>\geq</math> 8 g/dl;</li> <li>klirens kreatyniny <math>\geq</math>50 ml/min i brak zaburzeń w zakresie krzepnięcia krwi i funkcjonowania wątroby</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <p>post-IBR - 43 post-IDE - 21</p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DOR</li> <li>TTP</li> <li>PFS</li> <li>OS</li> <li>MRD</li> </ul>
<p><b>Mato 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>b.d.</p>	<p><b>Typ badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe,</li> <li>retosepektywne</li> </ul> <p>cel – zebranie informacji nt. odsetka pacjentów z PBL przerywających terapię BCRi, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRi i wenetoklaksu na podstawie danych z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru <i>Connect® CLL Registry</i>.</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> b.d.</p> <p><b>Interwencja:</b> VEN</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z PBL po przerwaniu leczenia inh bitorami BCR</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>post-BCRi - 26</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>ORR</li> <li>Powody przerwania terapii</li> </ul>

### Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

Ocenę wiarygodności badań włączonych do przeglądu przeprowadzono przy wykorzystaniu 8-punktowej skali NICE. Wiarygodność badania M14-032 oceniono na 6 punktów. Ocenę obniżono ze względu na brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania oraz brak definicji punktów końcowych. Badanie oceniające efektywność rzeczywistą wenetoklaksu – Mato 2017, oceniono na 5/8 punktów wg skali NICE. Ocenę obniżono ze względu na brak jasno sformułowanych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów z badania, brak prospektywnego charakteru badania oraz brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru pacjentów do badania.

### Ograniczenia jakości badań:

- Badanie M14-032 to nadal trwająca jednoramienna próba kliniczna, na podstawie której Europejska Agencja ds. Leków dopuściła do obrotu produkt leczniczy Venclyxto, pomimo że jest to badanie II fazy. Aktualnie brak obecności randomizowanego badania III fazy, w którym oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VEN w populacji dorosłych chorych na PBL po uprzednim niepowodzeniu terapii wykorzystujących BCRi (ibrutinib, idelalizyb) w porównaniu do jakiegokolwiek innej technologii medycznej. Brak jest natomiast publikacji pełnotekstowych, w których znajdują się informacje o najwyższej wiarygodności.



## 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1 Analiza skuteczności

#### Badanie M14-032

##### Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu M14-032 w populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. 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 idelalizyb. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53**

Punkt końcowy	Mediana, miesiące (95% CI)	
	post-IBR N = 43	post-IDE N = 21
OS	NR	NR
PFS	NR	NR

**Tabela 10. Odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	post-BCRi N = 64	
		post-IBR N = 43	post-IDE N = 21
OS (%)	6	90,6 [76,8; 96,4]	95,2 [70,7; 99,3]
	12	90 [79; 96]	

W obu analizach badania M14-032, zarówno w grupie gdzie stosowano wcześniej ibrutynib jak i w grupie gdzie wcześniej stosowano idelalizyb, 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%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53**

Punkt końcowy	Okres obserwacji (miesiące)	post-BCRi N = 64	
		post-IBR N = 43	post-IDE N = 21
PFS (%)	6	88 [73,7; 94,9]	90 [66,2; 97,5]
	12	69 [50,9; 81,8]	84 [57,2; 94,6]

**Odpowiedź na leczenie**

W badaniu M14-032 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 ibrutynibem oraz nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej w grupie post-IDE.

**Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53**

Punkt końcowy	n/N (%)	
	post - IBR	post - IDE
Według oceny niezależnej komisji		
ORR	30/43 (70%)	13/21 (62%)
CR	1/43 (2%)	0/21 (0%)
PR	29/43 (67%)	13/21 (62%)
Według oceny badacza		
ORR	29/43 (67%)	14/21 (67%)
CR	3/43 (7%)	2/21 (10%)
PR	26/43 (60%)	11/21 (52%)

Analiza warstwowa w zależności od obecności del17p i/lub mTP53 potwierdza aktywność wenetoklaksu niezależnie od obecności ww. nieprawidłowości cytogenetycznych, o czym świadczy fakt, że odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną w populacji z del17p i/lub mTP53 wynosił 70%, a w populacji bez del17p i/lub mTP53 osiągnął 66%.

**Tabela 13. Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL z/bez del17p i/lub mTP53 PBL**

Populacja	ORR n/N (%)		
	post - IBR	post - IDE	post - BCRi
Według oceny niezależnej komisji			
del17p i/lub mTP53	15/21 (71%)	1/2 (50%)	16/23 (70%)
bez del17p i/lub mTP53	15/22 (68%)	12/19 (63%)	27/41 (66%)
Według oceny badacza			
del17p i/lub mTP53	13/21 (62%)	2/2 (100%)	15/23 (65%)
bez del17p i/lub mTP53	16/22 (73%)	10/19 (53%)	26/41 (63%)

W ocenie niezależnej komisji odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w trakcie 6-miesięcznego okresu obserwacji był wysoki zarówno w grupie post-IDE, jak i w grupie post-IBR i wynosił odpowiednio 100% i 92%. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie w populacji post-BCRi wynosiła 1,6 miesiąca.

**Tabela 14. Czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53**

Punkt końcowy	Mediana, miesiące (95% CI)	
	post - BCRi	
	post - IBR	post - IDE
Według oceny badacza		
DOR	NR	NR
TTR	1,6 [1,6-11]	1,7 [1,6-8,1]
	1,6 [1,6-11]	
Według oceny niezależnej komisji		
TTR	1,6 [1,0; 5,5]	1,6 [1,6; 2,2]

**Tabela 15. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53**

Typ analizy	DOR (%)	
	post - IBR	post - IDE
Ocena według badacza	90,9 [68,1; 97,6]	100 [b.d.]
Ocena według niezależnej komisji	92,2 [71,8; 98,0]	100 [b.d.]

**Mato 2017**

Zgodnie z retrospektywnym badaniem Mato 2017 stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej BCRi wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów. Odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. Nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. W badaniu Mato 2017 raportowano wynik w grupie post-IBR, nie raportowano natomiast wyników z grupy wcześniej leczonej idelalizybem. Odsetek odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie kontynuowali leczenia IBR, był wyższy po leczeniu VEN (79%), niż po leczeniu IDE (46%). Mediana przeżycia całkowitego, podobnie jak w przypadku całej populacji badania stosującej VEN, nie została osiągnięta.

**Tabela 16. Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)**

Punkt końcowy	n/N (%)		
	post – BCRi → VEN	post – IBR → VEN	post – IBR → IDE
ORR	19/26 (74%)	b.d. (79%)	b.d. (46%)
CR	8/26 (32%)	b.d.	b.d. (0%)
PR	11/26 (42%)	b.d.	b.d. (46%)

**6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu M14-032, w którym mediana czasu trwania leczenia dla grupy pacjentów po wcześniejszej terapii ibrutynibem wynosiła 13 mies., a dla grupy pacjentów po wcześniejszej terapii idelalizybem wynosiła 9 mies., wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych. Zaprzestanie leczenia z powodu AE odnotowano u 2 pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE ( $\geq 25\%$ ) były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ( $\geq 15\%$ ) były neutropenia, anemia, trombocytopenia.

**Tabela 17. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz stopnia 3./4. w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53**

Punkt końcowy	ogółem	AE 3-4 stopnia
	post-BCRi n/N (%)	post-BCRi n/N (%)
AE ogółem	64/64 (100%)	bd
AE prowadzące do zgonu	2/64 (3%)	x
Zgony	6/64 (9%)	x
<b>AE</b>		
Biegunka	27/64 (42%)	x
Nudności	26/64 (41%)	x
Neutropenia	23/64 (36%)	20/64 (31%)
Anemia	23/64 (36%)	14/64 (22%)
Zmęczenie	20/64 (31%)	x
Zmniejszenie liczby płytek krwi	16/64 (25%)	x
<b>SAE</b>		
Trombocytopenia	bd	10/64 (16%)
Gorączka neutropeniczna	6/64 (9%)	x
Zapalenie płuc	5/64 (8%)	x
Niewydolność wielonarządowa	2/64 (3%)	x
Wstrząs septyczny	2/64 (3%)	x
Wzrost poziomu potasu we krwi	2/64 (3%)	x

### 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności opisane w charakterystyce produktu leczniczego Venclyxto:

- Ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza: zwłaszcza u pacjentów z dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek i stosujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A. Należy zastosować odpowiednie działania opisane w charakterystyce produktu leczniczego, a w razie potrzeby przerwać podawanie produktu Venclyxto®.
- Ryzyko wystąpienia neutropenii 3. lub 4. stopnia: należy czasowo przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu u pacjentów z ciężką neutropenią i rozważyć wdrożenie leczenia wspomagającego.
- Nie należy podawać żywych szczepionek w trakcie leczenia wenetoklaksem i po jego zakończeniu do czasu odbudowy limfocytów B.
- Ryzyko zmniejszenia skuteczności podczas stosowania z induktorami CYP3A4.
- Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym.

**Tabela 18. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z CLL leczonych produktem Venclyxto**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, Neutropenia	Bardzo częste
	Gorączka neutropeniczna, limfopenia	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia	Bardzo częste
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Bardzo częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zapalenie płuc	Częste
	Zakażenie dróg moczowych	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperfosfatemia	Bardzo częste
	Zespół rozpadu guza, hiperkaliemia, hiperurykemia, hiperkalcemia	Częste

## 7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jak wskazano w rozdz. 4.2.2. niniejszego opracowania, przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 jest wskazaniem zarejestrowanym dla leku Venclyxto.

Zgodnie z otrzymaną opinią [REDACTED] „zastosowanie wenetoklaksu po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem stanowi jedyną realną szansę na istotne przedłużenie życia pacjenta”.

Według dr hab. n. med. Małgorzaty Krawczyk-Kuliś „uważa się, że leczenie wenetoklaksem ma korzystny wpływ na ogólne przeżycie pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Ryzyko powikłań przy stosowaniu leczenia wenetoklaksem jest niskie (Korycka-Wołowicz i wsp. *EXpert Opin.Metab.Toxicol*, 2019,15(5):353-366, Puła B, Jamroziak K, *Hematologia* 2017; 8, 1: 20–32). Zaprzeszanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 9,1% pacjentów. Modyfikacja dawkowania z powodu działań niepożądanych nastąpiła u 11,8% pacjentów (wg ChPL)”.

Źródło: ChPL Venclyxto (dostęp: 11.06.2019 r.), korespondencja z ekspertami

## 8. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

**Tabela 19. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ**

Znak pisma zlecającego	Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]
PLD.46434.2092.2019.1.AB	7 dni	14 tab. à 10 mg	██████	██████
PLD.46434.2095.2019.1.AB	7 dni	7 tab. à 50 mg	██████	██████
PLD.46434.2103.2019.1.AB	7 dni	7 tab. à 100 mg	██████	██████
<b>suma</b>			██████	██████
PLD.46434.1995.2019.AK	1. 6 dni 2. 84 dni	1. 2 razy 14 tab. à 100 mg 2. 3 razy 112 tab. à 100 mg	██████ ██████	██████ ██████
<b>suma</b>			██████	██████

W złożonych wnioskach, pisma znak PLD.46434.2092.2019.1.AB, PLD.46434.2095.2019.1.AB i PLD.46434.2103.2019.1.AB, koszt opakowania leku Venclyxto (wenetoklaks) 14 tab. à 10 mg określono na ██████, koszt opakowania 7 tab. à 50 mg na ██████ a koszt opakowania 7 tab. à 100 mg na ██████. Całkowity koszt 21-dniowej terapii wyniósłby ██████.

W złożonym wniosku, pismo znak PLD.46434.1995.2019.AK, koszt dwóch opakowań Venclyxto (wenetoklaks) 14 tab. à 100 mg określono na ██████ a koszt trzech opakowań 112 tab. à 100 mg na ██████. Całkowity koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████.

Zgodnie z ChPL Venclyxto (wenetoklaks) można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Przy dawkowaniu zgodnym z ChPL MabThera (rytuksymab) koszt 90-dniowej (podania w 1., 29., 57. i 85 dniu) terapii rytuksymabem wyniósłby 31 945,39 zł. Przy szacowaniu kosztu przyjęto, że powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,7 m<sup>2</sup>. Dane kosztowe na podstawie ostatnich dostępnych komunikatów DGL NFZ dot. chemioterapii (luty 2019; za IKAR pro). Należy zaznaczyć, że rytuksymab stosuje się w 6. tygodniu terapii wenetoklasem, po okresie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu.

Na podstawie dostępnych wytycznych klinicznych (patrz rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania.. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) zdecydowano, że komparatorem dla ocenianej technologii może być produkt leczniczy Zydelig (idelalizyb) lub BSC (opieka paliatywna).

Na podstawie cen z opracowania OT.4351.22.2017 oszacowano, że koszt 90-dniowej terapii idelalizybem wyniósłby ██████. Należy mieć na uwadze, że ceny zaproponowane w 2017 r. mogą nie stanowić aktualnej oferty producenta leku Zydelig. Ponadto należy zaznaczyć, że lek Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.

Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 74/2018/DSOZ oraz Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna<sup>2</sup>, koszt 90-dniowej opieki paliatywnej w hospicjum domowym oszacowano na 5 057,10 zł, a koszt 90-dniowej opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym na 30 848,31 zł.

---

<sup>2</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swiadczen/860-taryfikacja-obwieszczenia/4941-obwieszczenie-paliatywna-hospicyjna>, ostatni dostęp 11.06.2019 r.

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

Za opracowaniem OT.4331.1.2017 przyjęto, że liczba pacjentów bez delecji 17p i bez mutacji w genie TP53 po leczeniu ibrutynibem będzie wynosić [REDACTED].

W opinii dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś, śląskiej Konsultant Wojewódzkiej w dz. hematologii, wielkość populacji docelowej jest trudna do jednoznacznego oszacowania. Prof. Krawczyk-Kuliś ocenia, że będzie to około 80-100 pacjentów rocznie.

W tabelach poniżej zaprezentowano koszty 90-dniowej terapii wnioskowaną terapią oraz komparatorem (założenia analizy patrz rozdział 8. *Konkurencyjność cenowa*; koszty Venclyxto jak dla 90-dniowego wniosku). Koszty BSC (opieki paliatywnej) uznano za nieróżniące dla porównywanych technologii medycznych.

Tabela 20. Koszty 90-dniowej terapii we wnioskowanej populacji [mln zł]

	2019	2020
Venclyxto (wenetoklaks)	[REDACTED]	[REDACTED]
Zydelig (idelalizyb) z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Zydelig (idelalizyb) bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 21. Koszty 90-dniowej terapii we wnioskowanej populacji [mln zł]

	2019	2020
Venclyxto (wenetoklaks) + MabThera (rytuksymab)	[REDACTED]	[REDACTED]
Zydelig (idelalizyb) z RSS + MabThera (rytuksymab)	[REDACTED]	[REDACTED]
Zydelig (idelalizyb) bez RSS + MabThera (rytuksymab)	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclyxto (wenetoklaks) w monoterapii oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]). Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb), bez uwzględnienia RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020. Po uwzględnieniu RSS koszty te wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Koszt 90-dniowej terapii lekiem Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab) oszacowano na [REDACTED] w roku 2019 ([REDACTED]) oraz [REDACTED] w roku 2020 ([REDACTED]). Koszt terapii lekiem Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, bez uwzględnienia RSS, określono na [REDACTED] w roku 2019 i [REDACTED] w roku 2020. Po uwzględnieniu RSS koszty te wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Należy mieć na uwadze, że ceny zaproponowane w 2017 r. mogą nie stanowić aktualnej oferty producenta leku Zydelig. Ponadto należy zaznaczyć, że lek Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.

Zgodnie z ChPL Venclyxto należy przyjmować przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu. Rytuksymab należy podawać przez sześć 28-dniowych cykli. Powyższa analiza nie uwzględnia kosztów dwóch ostatnich cykli rytuksymabu oraz leczenia wenetoklaksem dłużej niż 90 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.

Powyższa analiza zakłada, że wszyscy pacjenci przeżyją co najmniej 90 dni i otrzymają wszystkie cykle leczenia przewidziane w tym horyzoncie czasowym.



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

Dnia 10.06.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL bez delecji 17 p lub mutacji TP 53. Poszukiwano wytycznych opublikowanych w i po 2015 r. (tj. dokonano aktualizacji informacji w zakresie wytycznych klinicznych zawartych w raporcie AOTMiT nr: OT.422.37.2019). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)

Odnaleziono 5 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z CLL bez delecji 17 p lub mutacji TP 53. Wytyczne NCCN z 2019 r., NICE 2019 r. oraz BSH 2018 r. rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 stosowanie wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Wenetoklaks w monoterapii w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL jako opcje terapeutyczną wymieniają wytyczne ESMO 2015-2017 oraz NICE 2019.

Pacjenci wnoszący o RDTL w ramach niniejszego opracowania stosowali wcześniej:

- R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon), CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon), bendamustynę, ibrutynib, leukeran – dot. wniosków PLD.46434.2092.2019.1.AB, PLD.46434.2095.2019.1.AB i PLD.46434.2103.2019.1.AB,
- RB (rytuksymab + bendamustyna) + idelalizyb, ibrutynib – dot. wniosku PLD.46434.1995.2019.AK.

Wytyczne NCCN 2019, NICE 2019 oraz ESMO 2015-2017 wśród alternatywnych dla wenetoklaksu terapii w ocenianym wskazaniu wymieniają ibrutynib oraz idealizyb w skojarzeniu z rytuksymabem. Ibrutynib wykluczono, ponieważ obaj oceniani pacjenci przeszli już terapię tym lekiem. Dodatkowo wytyczne NCCN 2019 wymieniają duvelisib, jednak lek zawierający tę substancję czynną nie posiada jeszcze rejestracji w Polsce.

Zgodnie z ChPL Venclyxto można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab). Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclyxto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem, w dalszej kolejności BSC (opieka paliatywna).

Tabela 22. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p align="center"><b>NCCN 2019</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 :</p> <p>Pacjenci &lt;65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących:</p> <p>Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib (kategoria 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> </ul> <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, akalabrutyn bg, 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"> <li>• ibrutynib (kategoria 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> </ul> <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> <p><i>Wg wytycznych NCCN opcja terapeutyczna z kategorią 1 oznacza rekomendację ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na skuteczność terapii.</i></p>
<p align="center"><b>NICE 2019</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>II linia leczenie opornej lub nawrotowej CLL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</b> rekomendowany, jako opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy przeszli co najmniej 1 wcześniejszą terapię.</li> <li>• <b>Wenetoklaks w monoterapii</b> rekomendowany u dorosłych z delecją 17p lub mutacją TP53, nieskutecznie leczonych inhibitorem receptora komórek B lub bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których choroba postępuje zarówno po chemio-immunoterapii, jak i po inhibitorze szlaku receptora komórek B</li> <li>• <b>Ibrutinib w monoterapii</b> zaleca się stosowanie samego ibrutinibu jako opcji leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy mieli co najmniej 1 wcześniejszą terapię</li> <li>• <b>Idelalisib w skojarzeniu z rytukumabem</b>, jest zalecany w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, gdy choroba została leczona, ale nastąpił nawrót w ciągu 24 miesięcy</li> <li>• <b>Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem</b> jest zalecany jako opcja leczenia dla osób z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, z wyjątkiem gdy pacjent wykazuje oporność na fludarabinę (to znaczy nie reaguje na fludarabinę lub ma nawrót w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) lub był wcześniej leczony rytuksymabem, chyba że: w ramach badania klinicznego w dawce niższej niż dawka obecnie licencjonowana na przewlekłą białaczkę limfocytową lub w ramach badania klinicznego, w połączeniu z chemioterapią inną niż fludarabina i cyklofosfamid.</li> <li>• <b>Fludarabina</b> 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)</li> </ul>

<p><b>BSH 2018</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub monoterapia ibrutynibem (grade IB)</li> <li>• nie zaleca się dodawanie bendamustyny do BCR (grade IV)</li> <li>• wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem może być stosowany u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni schematem BCRi (grade IB)</li> <li>• chemioterapia powinna być rozważona u pacjentów w przypadku nawrotu po przedłużonej remisji (grade III)</li> <li>• wenetoklaks jest terapią z wyboru u pacjentów w przypadku braku odpowiedzi na leczenie BCR (grade III)</li> </ul> <p><i>Siłę rekomendacji podano na podstawie metodologii GRADE, nie podano jednak szczegółowych informacji</i></p>
<p><b>ESMO 2015-2017</b> <b>(Europa)</b></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.</p> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wenetoklaks</li> <li>• inh bitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutynib,</li> <li>• idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem,</li> <li>• inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53.</li> </ul> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Pacjentom, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ani progresji choroby po leczeniu inhibitorami kinaz można zaproponować terapię innym inhibitorem kinaz lub antagonistą BCL2. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT.</p>
<p><b>PTHiT + PALG-CLL 2016</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>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 17 p lub mutacji TP 53:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci młodszy bez innych chorób: ibrutynib, bendamustyna + rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu/-R, badania kliniczne, w remisji rozważyć allo HSCT;</li> <li>• pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutynib*, bendamustyna + R, zredukowany FCR/CCR, HDMP/-R.</li> </ul> <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>

**Allo-HSCT** - Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), **FCR** – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab. **BR** – bendamustyna, rytuksymab. **RCHOP** – rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon. **OFAR** – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab. **PCR** – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab. **R/R CLL** – oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej, **BCRi** – inhibitor receptora limfocytów B (ang. B-cell receptor)

Tabela 23. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDAKTOWANE]	dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś śląska Konsultant Wojewódzka w dz. hematologii specjalista w dz. hematologii, transplantologii klinicznej oraz chorób wewnętrznych
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Immunochemioterapia R – CVP; Immunochemioterapia R – B; Immunochemioterapia R – FC; monoterapia ibrutinibem w ramach programu NFZ; monoterapia wenetoklaksem w ramach programu NFZ; immunochemioterapia Gazyvaro + chlorambucyl w ramach programu NFZ	Poza leczeniem finansowanym ze środków publicznych brak technologii medycznych stosowanych obecnie w Polsce. W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej można wnioskować o refundację leczenia ibrutinibem, który to lek w określonych sytuacjach jest refundowany dla pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową z del17p/mutacją w genie TP53.
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	Immunochemioterapia R – CVP	Chemioterapia rytuksymab + bendamustyna, chlorambucyl + przeciwciało monoklonalne anty CD20 (rytuksymab, ofatumumab).
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Monoterapia ibrutinibem ponieważ wg badań rejestracyjnych tego leku w opornej i nawrotowej CLL ma najwyższy odsetek ORR, PFS i OS co potwierdza dotychczasowa praktyka kliniczna. Pacjent, którego dotyczy wniosek był leczony z powodu opornej CLL w ramach programu wczesnego dostępu finansowego przez firmę Janssen niespełna 4 lata do obecnej progresji choroby. Wyniki badania RESONATE	Dla osób młodszych standardem leczenia jest zastosowanie schematu: fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR) – uzyskuje się średni czas trwania remisji do ok. 10 lat. Dla osób starszych – leczenie bendamustyna + rytuksymab. Skuteczność porównywalna z FCR. Dla osób z obecnością schorzeń współistniejących: z wyboru chlorambucyl + ofatumumab. Dane zawarto w rekomendacjach Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL, Robak T i wsp, Acta Hematol.Pol. 47(2016) 169-183
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b>	W przypadku progresji choroby w trakcie leczenia ibrutinibem jedynie leczenie wenetoklaksem daje ok 60% ORR, co w porównaniu do innych terapii ratunkowych jest wynikiem bardzo dobrym. W 04.2016 FDA zaaprobowała wenetoklaks u pacjentów z oporną / nawrotową CLL otrzymujących poprzednio co najmniej jedną linię leczenia.	Obecnie proponowany jest algorytm obejmujący jedynie leczenie refundowane przez NFZ. Pacjenci z nawrotem późnym – powtórzenie leczenia indukującego FCR (fludarabina, cyklofosfamid,rytuksymab), RCC (rytuksymab+biodribin+cyklofosfamid), RB (rytuksymab+bendamustyna). Pacjenci z nawrotem wczesnym/opornością: rekomendowane leczenie to bendamustyn + rytuksymab, rozważenie alloprzeszczepienia szpiku. Zalecany jest również ibrutinib, jednak obecnie nie jest refundowany w katalogu chemioterapii ani w programie lekowym. (Robak T i wsp, Acta Hematol.Pol. 47(2016) 169 183). Pacjenci z nawrotem i/lub opornością na leczenie immunochemioterapią, leczeni inh bitorami kinaz (w ramach tzw. wczesnego dostępu) lub z toksycznością podczas stosowanego leczenia albo z współistniejącymi schorzeniami dyskwalifikującymi do leczenia ibrutinibem powinni być leczeni wenetoklaksem. (Korycka-Wołowiec i wsp. Expert Opin.Metab.Toxicol, 2019,15(5):353-366

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla idelalazybu, na podstawie ChPL Zydelig.

Skuteczność

Badanie GS-US 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej.

Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), kolejne cykle w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie dwa razy na dobę lub z idelalazybem 150 mg przyjmowanym dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

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

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

**Tabela 24. Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu**

		Idelalazyb + R N = 110	Placebo + R N = 110
<b>PFS</b>	Mediana (miesiące) (95% CI)	19,4 (12,3; NR)	6,5 (4,0; 7,3)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,15 (0,09; 0,24)	
	Wartość p	< 0,0001	
<b>ORR*</b>	n (%) (95% CI)	92 (83,6%) (75,4; 90,0)	17 (15,5%) (9,3; 23,6)
	Iloraz szans (95% CI)	27,76 (13,40; 57,49)	
	Wartość p	< 0,0001	
<b>LNR**</b>	n/N (%) (95% CI)	102/106 (96,2%) (90,6; 99,0)	7/104 (6,7%) (2,7; 13,4)
	Iloraz szans (95% CI)	225,83 (65,56; 777,94)	
	Wartość p	< 0,0001	
<b>OS<sup>^</sup></b>	Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
	Wartość p	0,0001	

\* ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. Complete Response CR) lub odpowiedź częściową (ang. Partial Response, PR) w oparciu o kryteria odpowiedzi na leczenie według wytycznych organizacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) i według Chesona (2012);

\*\* LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 50\%$  zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnikowe. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i  $\geq 1$  wymiarną oceną po punkcie początkowym;

<sup>^</sup> analiza całkowitego czasu przeżycia (ang. Overall Survival, OS) obejmuje dane pacjentów, którzy otrzymywali placebo + R w badaniu 312-0116, a następnie otrzymywali idelalazyb w przedłużeniu badania, na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT).

**Bezpieczeństwo**

Ocena działań niepożądanych jest oparta na dwóch badaniach fazy 3 (badanie GS-US 312-0116 i badanie GS-US 312-0119) i sześciu badaniach fazy 1 i 2.

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem, w którym 110 pacjentów z uprzednio leczoną PBL otrzymywało idelalizyb i rytuksymab. Ponadto 86 pacjentów z tego badania, których przydzielono losowo do otrzymywania placebo i rytuksymabu, w przedłużeniu badania (badanie 312-0117) otrzymywało idelalizyb w monoterapii. Badanie 312-0119 było randomizowanym, kontrolowanym, otwartym badaniem, w którym 173 pacjentów z uprzednio leczoną PBL otrzymywało idelalizyb i ofatumumab. Badania fazy 1 i 2 oceniały bezpieczeństwo 12 stosowania idelalizybu u łącznie 535 pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, w tym u 399 pacjentów, którzy otrzymywali idelalizyb (wszystkie dawki) w monoterapii i u 136 pacjentów, którzy otrzymywali idelalizyb w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab).

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

**Tabela 25. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, otrzymujących idelalizyb**

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

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

\*\* Limfocytoza wywołana przez idelalizyb nie powinna być uznana za progresję choroby, jeśli nie ma innych objawów klinicznych.

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



## 11. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- A phase 2 open-label study of the efficacy and safety of ABT-199 (GDC-0199) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) subjects with relapse or refractory to B-cell receptor signaling pathway inhibitor therapy.  
Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282?term=NCT02141282&rank=1>.
- Jones JA. (2016) Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7519.
- Jones JA. Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #75.
- Jones J. (2016) Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 128(22):637
- Jones JA. (2015) Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood* 126(23):715
- M14-032** Jones J. et al. Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukaemia Progressing after Ibrutinib: a Multicentre, Open-Label Phase 2 Trial, *Lancet Oncol*. 2018 January ; 19(1): 65–75.
- Coutre S. (2016) Venetoclax is active in cll patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *EHA Learning Center* 133487:P599.
- Davids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7528.
- Davids MS. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #84.
- Davids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Learning Center* (133212):P426
- Seymour JF, Davids MS, Roberts AW. (2016) Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128(4395):.
- Coutre S. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy, *Blood*. 2018 Apr 12; 131(15): 1704–1711
- Mato 2017** Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, i in. (2017) Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients. *Ann. Oncol*

### Rekomendacje kliniczne

- BSH 2018** Anna H. Schuh, et al., *Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia* British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd., 2018
- B. Eichhorst, et al., *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, 2015
- ESMO 2015 - 2017** B. Eichhorst, et al., *Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016*, Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology
- B. Eichhorst, et al., *Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017*, Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology
- 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., *Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL*, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, 2016

## 12. Załączniki – strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 06.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#37	Search (((((((("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) OR (("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((Lymphocyte[Title/Abstract] OR "Cell\$, Lymphoid"[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND (((((((Venetoclax[Title/Abstract] OR "venetoclax" [Supplementary Concept]) OR Venclexta[Title/Abstract] OR Venclyxto[Title/Abstract] OR "ABT-199"[Title/Abstract] OR "GDC-0199"[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR "BCL-2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "BCL\$2 inhibitor"[Title/Abstract])) AND (("idelalisib" [Supplementary Concept]) OR (idelalisib[Title/Abstract] OR GS-1101[Title/Abstract] OR Zydelig[Title/Abstract] OR „CAL\$101"[Title/Abstract]))))	106
#36	Search "idelalisib" [Supplementary Concept] OR (idelalisib[Title/Abstract] OR GS-1101[Title/Abstract] OR Zydelig[Title/Abstract] OR „CAL\$101"[Title/Abstract])	574
#35	Search (idelalisib[Title/Abstract] OR GS-1101[Title/Abstract] OR Zydelig[Title/Abstract] OR „CAL\$101"[Title/Abstract])	537
#34	Search "idelalisib" [Supplementary Concept]	232
#32	Search (((((((("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) OR (("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((Lymphocyte[Title/Abstract] OR "Cell\$, Lymphoid"[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND (((((((Venetoclax[Title/Abstract] OR "venetoclax" [Supplementary Concept]) OR Venclexta[Title/Abstract] OR Venclyxto[Title/Abstract] OR "ABT-199"[Title/Abstract] OR "GDC-0199"[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR "BCL-2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "BCL\$2 inhibitor"[Title/Abstract]))	271
#31	Search (((((((Venetoclax[Title/Abstract] OR "venetoclax" [Supplementary Concept]) OR Venclexta[Title/Abstract] OR Venclyxto[Title/Abstract] OR "ABT-199"[Title/Abstract] OR "GDC-0199"[Title/Abstract] OR RG7601[Title/Abstract] OR "BCL-2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "BCL\$2 inhibitor"[Title/Abstract]	1000
#30	Search "BCL\$2 inhibitor"[Title/Abstract]	399
#29	Search "BCL-2 inhibitor"[Title/Abstract]	399
#28	Search RG7601[Title/Abstract]	1
#27	Search "GDC-0199"[Title/Abstract]	21
#26	Search "ABT-199"[Title/Abstract]	275
#25	Search Venclyxto[Title/Abstract]	0
#24	Search Venclexta[Title/Abstract]	6
#21	Search Venetoclax[Title/Abstract]	508
#20	Search (((((((("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) OR (("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((Lymphocyte[Title/Abstract] OR "Cell\$, Lymphoid"[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	25242
#19	Search (((((((("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) OR (("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((Lymphocyte[Title/Abstract] OR "Cell\$, Lymphoid"[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract]	9500
#18	Search ("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((Lymphocyte[Title/Abstract] OR "Cell\$, Lymphoid"[Title/Abstract]))	556861



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))) OR (("Leukemia"[Mesh]) OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract])))	312541
#16	Search CLL[Title/Abstract]	13885
#15	Search Chronic[Title/Abstract]	1095740
#14	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	15318
#10	Search (Lymphocyte[Title/Abstract] OR "Cell\$, Lymphoid"[Title/Abstract])	149268
#9	Search "Lymphocytes"[Mesh]	499290
#5	((leukaem*[Title/Abstract] OR Search ("Leukemia"[Mesh]) OR Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract]))	312541
#4	Search (leukaem*[Title/Abstract] OR Leukemi*[Title/Abstract] OR Leucocythaemi*[Title/Abstract])	259284
#3	Search "Leukemia"[Mesh]	224880

**Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 6.06.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp chronic lymphatic leukemia/	37330
2	chronic lymphocytic leukemia.ab,kw,ti.	22353
3	1 or 2	39780
4	"leukem*".ab,kw,ti.	251714
5	"leucaem*".ab,kw,ti.	105
6	"leukaem*".ab,kw,ti.	39197
7	lymphocytic.ab,kw,ti.	58748
8	4 or 5 or 6	286052
9	7 and 8	32587
10	chronic.ab,kw,ti.	1371519
11	9 and 10	27587
12	cll.ab,kw,ti.	23487
13	3 or 11 or 12	45622
14	venetoclax.ab,kw,ti.	1149
15	exp venetoclax/	2094
16	14 or 15	2160
17	venclexta.ab,kw,ti.	5
18	venclyxto.ab,kw,ti.	0
19	'abt-199'.ab,kw,ti.	721
20	"gdc-0199".ab,kw,ti.	101
21	rg7601.ab,kw,ti.	1
22	"bcl\$2 inhibitor".ab,kw,ti.	323
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	2464
24	13 and 23	1029
25	exp idelalisib/	2107

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
26	idelalisib.ab,kw,ti.	1220
27	25 or 26	2198
28	24 and 27	378

**Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 06.06.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	4222
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	387
#3	#1 OR #2	4222
#4	(leukem*):ti,ab,kw	12860
#5	(leucaem*):ti,ab,kw	2
#6	(leucaemia):ti,ab,kw	33
#7	(leukaemia):ti,ab,kw	13305
#8	(leukaem*):ti,ab,kw	1999
#9	#4 #5 OR #6 OR #7 OR #8	13349
#10	(lymphocytic):ti,ab,kw	2328
#11	(chronic):ti,ab,kw	129551
#12	#12 AND #11	1467
#13	(CLL):ti,ab,kw	1255
#14	#3 OR #13 OR #14	5553
#15	(venetoclax):ti,ab,kw	163
#16	(Venclexta):ti,ab,kw	0
#17	(Venclyxto):ti,ab,kw	4
#18	("ABT-199"):ti,ab,kw	39
#19	("GDC-0199"):ti,ab,kw	19
#20	(RG7601):ti,ab,kw	0
#21	("BCL\$2 inhibitor"):ti,ab,kw	60
#22	#6 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	129
#23	#15 and #23	37
#24	(idelalisib):ti,ab,kw	147
#25	#24 and #25	6