



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

**Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu:**

Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.73.2019

Data ukończenia: 11 września 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniami Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. oraz Gilead Sciences Poland 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 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.

**Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Gilead Sciences Poland Sp. z o.o

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> )
<b>BR</b>	schemat leczenia bendamustyna + rytuksymab
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CIRS</b>	skala skumulowanej oceny choroby (ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> )
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
<b>CMV</b>	zakażenie wirusem cytomegalii
<b>CNS</b>	centralny układ nerwowy (ang. <i>central nerve system</i> )
<b>CR</b>	odpowiedzi całkowitych (ang. <i>complete response</i> )
<b>CRi</b>	całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (ang. <i>complete response with incomplete hematopoietic recovery</i> )
<b>ECOG</b>	skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT-LEU</b>	podskala funkcjonalnej oceny leczenia nowotworów: białaczka (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia</i> )
<b>FCR</b>	schemat leczenia zawierający fludarabinę, cyklofosfamid i rytuksymab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>IBR</b>	ibrutynib
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IGHV</b>	rejon zmienny łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable region</i> )
<b>IHT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>IRC</b>	niezależna komisja oceniająca (ang. <i>Independent Committee Review</i> )
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>IWCLL</b>	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
<b>ITT</b>	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</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 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LNR</b>	odsetek odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. <i>Lymph Node Response Rate</i> )

<b>MCL</b>	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie / badaniu
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI-WG</b>	National Cancer Institute-sponsored Working Group
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>nPR</b>	odpowiedź z obecnością guzków limfocytarnych w szpiku (ang. <i>nodular partial response</i> );
<b>NR</b>	nie osiągnięto
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>OFA</b>	ofatumumab
<b>OFAR</b>	schemat leczenia: oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
<b>ORR</b>	ogólny odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PALG-CLL</b>	Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia
<b>PCR</b>	schemat leczenia: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PJP</b>	zakażenie <i>Pneumocystis jiroveci</i>
<b>PLL</b>	białaczka prolimfocytarna (ang. <i>prolymphocytic leukemia</i> );
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
<b>PR-L</b>	częściowa odpowiedź z limfocytosą (ang. <i>partial response with lymphocytosis</i> );
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>PTHiT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>RCHOP</b>	schemat leczenia: rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>RT</b>	transformacja Richtera
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SLL</b>	chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i> )
<b>SOC</b>	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i> )
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa – Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
<b>WM</b>	makroglobulinemia Waldenströma
<b>WZW B</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu B

**Wytyczne AOTMiT**

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	6
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	12
4.2. Technologia wnioskowana .....	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>16</b>
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Wyniki .....	17
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo .....	17
6.2.2. Skuteczność praktyczna .....	26
<b>7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....</b>	<b>27</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>28</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>29</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>32</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>40</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>42</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	42
13.2. Diagram selekcji badań .....	44

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

22.08.2019 r., PLD.46434.4434.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Imbruvica, (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg.
- Wnioskowane wskazanie:
  - nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8)

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████ PLN (koszt 4 opakowań á 90 kapsułek), koszt 3 miesięcy terapii.

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica, (ibrutynib), kapsułki twarde 140 mg we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

### Problem zdrowotny

Chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) stanowią jedną jednostkę chorobową. W przypadku chłoniaka, komórki nowotworowe zajmują zazwyczaj węzły chłonne, natomiast w przypadku białaczki pojawiają się we krwi i szpiku kostnym. Może być również zajęta śledziona.

Nie odnaleziono oddzielnych danych epidemiologicznych dotyczących SLL. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na CLL (do której są zaliczani pacjenci z SLL) wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

Pacjentów z SLL charakteryzuje: limfocytoza krwi obwodowej poniżej  $5 \times 10^9/L$  o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego.

Chłoniak z małych limfocytów B jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego.

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

Według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, następstwem ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Zastosowanie ocenianej technologii lekowej według eksperta jest: ratujące życie i prowadzące do poprawy stanu zdrowia.

Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W związku z tym, że produkt leczniczy Imbruvica był już oceniany w Agencji we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (przewlekła białaczka limfocytowa, AWA nr: OT.4331.2.2019), a problem decyzyjny uwzględniony w tamtejszej strategii wyszukiwania odpowiadał wnioskowanemu przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego. W jego wyniku odnaleziono badanie RCT Huang 2018. Ponadto, przedstawiono wyniki z wyżej wymienionej AWA Agencji.

#### Huang 2018

W badaniu Huang 2018 wykazano IS przewagę dla IBR względem RTX dla wystąpienia PFS: HR=0,180 (95%CI: 0,105-0,308;  $p < 0,0001$ ). Mediana PFS w ramieniu IBR nie została osiągnięta. Mediana PFS w ramieniu RTX wynosi 8,34 miesiąca (95%CI: 8,21-9,03 miesiąca). Po 18 miesiącach PFS wystąpił 74% pacjentów z ramienia IBR oraz u 11,9% pacjentów z ramienia RTX. W badaniu wykazano również IS przewagę dla wystąpienia ORR zdefiniowanej jako suma odpowiedzi całkowitych (CR, ang. *complete response*) i odpowiedzi częściowych (PR, ang. *partial response*), dla IBR (53,8%) względem RTX (7,4%): RR=7,32 (95%CI: 2,79-19,18;  $p < 0,0001$ ). Odpowiedź całkowita wystąpiła u 3,8% pacjentów z ramienia IBR oraz u 0% pacjentów z ramienia RTX. W ramieniu IBR zmarło 17 (16%) pacjentów, natomiast w ramieniu RTX zmarło 16 (29,6%) pacjentów. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca (zakres 0,1-26,1 miesiąca), wykazano IS różnicę na korzyść IBR względem RTX dla występowania OS: HR=0,446 (95%CI: 0,221-0,900;  $p = 0,026$ ).

#### AWA OT.4331.2.2019

Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania ocenianego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.2.2019, dotyczącej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, poniżej przedstawiono również informacje pochodzące z rzeczowej AWA.



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

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

#### Przeżycie całkowite

W badaniu RESONATE nie została osiągnięta mediana czasu całkowitego przeżycia zarówno dla IBR jak i OFA. Mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniach wynosiła od 9,4 miesiąca do 44 miesięcy. Ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem, istotnie statystycznie poprawił całkowite przeżycie pacjentów

z oporną/nawrotową postacią CLL zmniejszając prawdopodobieństwo zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79; p=0,005) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies.

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

#### Przeżycie wolne od progresji

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

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

### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Huang 2018

W badaniu Huang 2018 Najczęściej występującymi w ramieniu IBR zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: biegunka, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie liczby neutrofilii oraz kaszel. Najczęściej występującymi w ramieniu RTX zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: obniżenie liczby neutrofilii, obniżenie liczby płytek krwi oraz gorączka

#### AWA OT.4331.2.2019

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

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

#### ChPL Imbruvica

Według ChPL Imbruvica najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

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

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazał, że „Relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna – redukcja ryzyka zgonu z powodu choroby o ok. 80%, przy umiarkowanej i kontrolowalnej toksyczności”.

EMA w swoim raporcie oceniającym pozytywnie oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii ibrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (jest to wskazanie rejestracyjne). Wskazano, iż wyniki badań przeprowadzonych we wskazaniu CLL uznano za mające duże znaczenie kliniczne i są spójne we wszystkich podgrupach.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii produktem Imbruvica (ibrutynib) wyniesie ████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ (98,21 tys. PLN). Koszt 3 miesięcznej terapii technologiami alternatywnymi wyniesie w przypadku leku Zydelig (idelalizyb): ████████ PLN oraz 69,07 tys. PLN w przypadku terapii produktem Venclxyto (wenetoklaks).

Warto zaznaczyć, że obie potencjalne technologie alternatywne są wskazane do stosowania w skojarzeniu: idelalizyb z rytuksymabem lub ofatumumabem, a wenetoklaks z rytuksymabem. Ze względu na brak odpowiednich danych w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonych. Należy mieć na uwadze, że realne koszty terapii z zastosowaniem idelalizybu lub wenetoklaksu mogą być wyższe.

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

Liczebność populacji w analizie wpływu na budżet została przyjęta na podstawie opinii eksperta klinicznego, otrzymanej przez Agencję.

Koszt finansowania ze środków publicznych 3 miesięcznej terapii ocenianą technologią lekową w ramach RDTL u jednego pacjenta wyniesie: ████████ PLN brutto wg zlecenia MZ oraz 98,21 tys. PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia MZ (z 30.08.2019 r.).

Natomiast koszt 3 miesięcznej terapii 50-70 pacjentów ocenianą technologią lekową w ramach RDTL wyniesie odpowiednio: od ████████ PLN do ████████ PLN brutto wg zlecenia MZ oraz od 4,91 mln PLN do 6,87 mln PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia MZ.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna**

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

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

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

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem o znaku PLD.46434.4434.2019.AK (data wpływu do AOTMiT: 22.08.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Imbruvica, (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Ponadto we wniosku, dołączonym do ww. pisma podano, że przedmiotowy pacjent był wcześniej leczony za pomocą terapii składającej się z: Leukeran + Encorton; Endoxan; Rituximab.

**Należy zauważyć, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, jednak do programu tego kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają łącznie poniższe kryteria: obecność delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stan sprawności według WHO 0 –2, wiek powyżej 18 r.ż. Kryteria zakończenia udziału w programie to m.in. progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka.**

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) stanowią jedną jednostkę chorobową. W przypadku chłoniaka, komórki nowotworowe zajmują zazwyczaj węzły chłonne, natomiast w przypadku białaczki pojawiają się we krwi i szpiku kostnym. Może być również zajęta śledziona.

[IHT 2011]

#### Epidemiologia

Nie odnaleziono oddzielnych danych epidemiologicznych dotyczących SLL. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na CLL (do której są zaliczani pacjenci z SLL) wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata.

#### Obraz kliniczny i rokowanie

Pacjentów z SLL charakteryzuje: limfocytoza krwi obwodowej poniżej  $5 \times 10^9/L$  o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego.

Często pierwszym objawem tej choroby jest bezbolesny obrzęk szyi, pod pachami oraz w pachwinach, który jest spowodowany przez powiększone węzły chłonne. Czasami choroba obejmuje więcej niż jedną grupę węzłów chłonnych. Niekiedy u osób chorych występuje brak łaknienia i zmęczenie. Do innych objawów ogólnych (systemowych, przy rozpoznaniu oznaczanych literą B), zalicza się: poty nocne, gorączkę z niewyjaśnionych przyczyn i utratę masy ciała.

Chłoniak z małych limfocytów B jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego.

[IHT 2011, Warzocha 2013 (PUO 2013), Robak 2008]

#### Diagnostyka

Podstawą do rozpoznania chłoniaka jest ocena mikroskopowa pobranego, powiększonego węzła chłonnego (biopsja). Dokładniejsza ocena wymaga wykonania badań dodatkowych takich jak: badanie krwi, prześwietlenie, badanie obrazowe oraz badanie próbki szpiku kostnego.

[IHT 2011]

### 4.2. Technologia wnioskowana

#### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Imbruvica, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN 5909991195137
Kod ATC	L01XE27: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	ibrutynib
Wnioskowane wskazanie	nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8)

<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Zgodnie ze zleceniem</u> 4 kapsułki á 140 mg na dobę (560 mg)</p> <p><u>Zgodnie z ChPL</u> Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u> Należy zmniejszyć dawkę ibrutyn bu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. Należy zmniejszyć dawkę brutyn bu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia <math>\geq 3</math>., neutropenii stopnia 3. lub większego z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem Imbruvica w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i>) i szlaków receptorowych cytokin.</p> <p>Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że brutyn b skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i>.</p>

Źródło: ChPL Imbruvica, zlecenie MZ

#### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Imbruvica, EMA]**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. (pozwolenie nr EU/1/14/945/001)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma, MCL</i>).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia, CLL</i>).</p> <p><b>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</b></p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	TAK – dla wszystkich zarejestrowanych wskazań: przewlekła białaczka limfocytowa (decyzja z dnia 26.04.2012 r.), chłoniak z komórek płaszczka (decyzja z dnia 12.03.2013 r.), makroglobulinemia Waldenströma (decyzja z dnia 29.04.2014 r.)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Imbruvica

Oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Imbruvica.

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 z nich, przy czym w opracowaniu uwzględniono opinie 1 z nich.

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego**

	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Prof. Jan Walewski wskazał, iż „nieopanowana progresja choroby nowotworowej prowadzi w konsekwencji do wszystkich wymienionych następstw”.

**Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego**

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
<b>Rokowania pacjentów</b>
„W przypadku zastosowania ibrutynibu – ponad 70% chorych pozostaje wolnych od progresji choroby po 2 latach, a w przypadku wenetoklaksu i rytuksymabu – ponad 80% chorych.”
<b>Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby</b>
„Zagrożenie życia, pogorszenie sprawności, infekcje.”

**Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego**

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Zgodnie z opinią prof. Jana Walewskiego „zastosowanie ibrutynibu umożliwia uzyskanie długotrwałego przeżycia bez objawów choroby u większości chorych”.

**Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)**

Ekspert/uzyskany stan		prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
<b>Zdolność poruszania się</b>	Brak problemów z chodzeniem		<b>x</b>
	Jakieś problemy z chodzeniem	<b>x</b>	
	Brak możliwości chodzenia		
<b>Samoopieka</b>	Brak problemów z samoopieką		<b>x</b>
	Jakieś problemy z samoopieką	<b>x</b>	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
<b>Zwykłe czynności</b>	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		<b>x</b>
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	<b>x</b>	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
<b>Ból / dyskomfort</b>	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		<b>x</b>
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	<b>x</b>	
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
<b>Niepokój / przygnębienie</b>	Brak niepokoju i przygnębienia		<b>x</b>
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	<b>x</b>	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania ibrutynibu u pacjentów z SLL, przeprowadzono przeszukiwania w bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 2 września 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie jest zbliżone do wskazania ocenianego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.2.2019, dotyczącej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica w ramach programu lekowego B. 92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, w niniejszym opracowaniu przedstawiono informacje pochodzące z rzeczowej AWA.

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 SLL	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	ibrutynib	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparator</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
<b>Typ badań</b>	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>• badania retrospektywne;</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe;</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
<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>	<p>Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych;</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące tylko metodyki).</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało 3 analityków pracujących niezależnie. Aktualizację przeglądu 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 przeglądu odnaleziono 1 badanie RCT nieuwzględnione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.2.2019 – Huang 2018.



## 6.2. Wyniki

### 6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

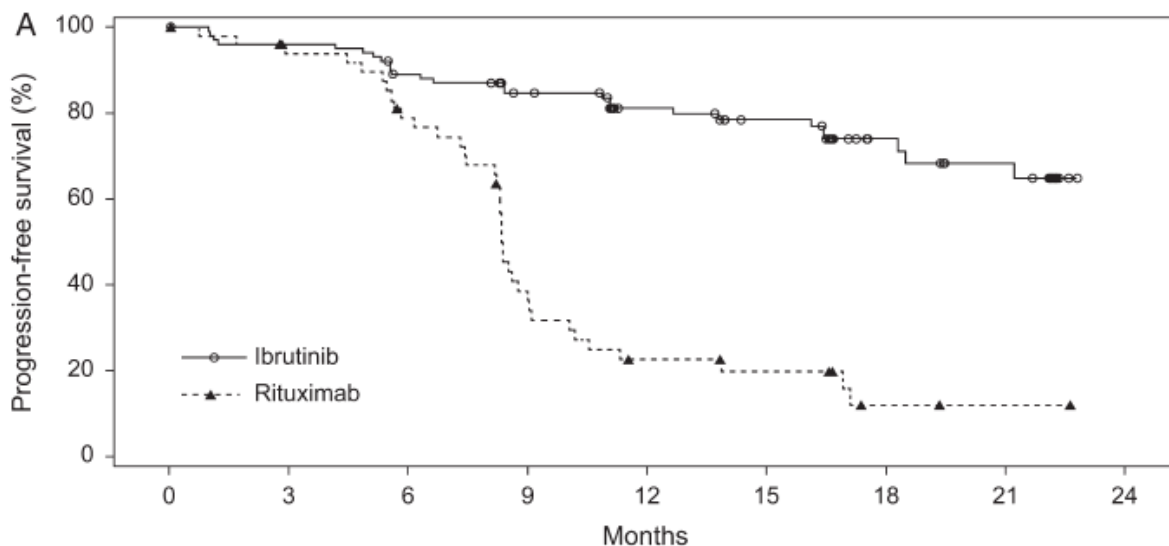
#### Wyniki z publikacji Huang 2018

Tabela 8. Charakterystyka badania pierwotnego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Huang 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development.</p>	<p>Dwuramienne, wieloośrodkowe (29 ośrodków w Chinach, Australii, Tajwanie i Malezji), randomizowane badanie open-label 3 fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL/SLL.</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 dni obserwacji przed randomizacją;</li> <li>- faza aktywnego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ibrutynib (IBR) – do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</li> <li>• rytuksymab (RTX) – maksymalnie 6 cykli leczenia, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności;</li> </ul> </li> <li>- faza follow-up (bez aktywnego leczenia), 2 etapy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• od przerwania leczenia z powodu innego niż progresja choroby, do czasu wystąpienia progresji choroby;</li> <li>• od wystąpienia progresji choroby do: śmierci, utraty z badania, rezygnacji z badania lub zakończenia badania.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Typ hipotezy superiority</u></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 420 mg ibrutynibu raz dziennie;</li> </ul> <p>Grupa komparatora, rytuksymab podawany dożylnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cykl 1 - 375 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia cyklu i 500 mg/m<sup>2</sup> 15 dnia cyklu;</li> <li>- cykl 2 - 500 mg/m<sup>2</sup> 1 i 15 dnia cyklu;</li> <li>- cykle 3-6 - 500 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia cyklu.</li> </ul> <p>Po wystąpieniu progresji w grupie leczonej rytuksymabem, jeżeli pacjenci spełniali kryteria włączenia, mogli rozpocząć terapię ibrutynibem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat;</li> <li>- aktywna postać CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008*;</li> <li>- ≥1 wcześniejsza linia leczenia;</li> <li>- pacjenci nie kwalifikujący się do terapii opartej o analogi puryn.</li> </ul> <p>- stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;</p> <p>- możliwość oceny stanu węzłów chłonnych za pomocą tomografii komputerowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita liczba neutrofilii ≥750 komórek/μL;</li> <li>- liczba płytek krwi ≥30 000/μL;</li> <li>- brak zaburzeń nerek i wątroby.</li> </ul> <p>- stosowanie antykoncepcji w trakcie badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie ibrutynibem;</li> <li>- nawrót choroby po terapii rytuksymabem;</li> <li>- wcześniejsze leczenie radioterapią;</li> <li>- wcześniejsze leczenie nowotworów z pomocą przeciwciał;</li> <li>- leczenie lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> <li>- przeszczep autologiczny w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> <li>- wcześniej otrzymany przeszczep komórek macierzystych;</li> <li>- niezidentyfikowana białaczka/chłoniak w centralnym układzie nerwowym;</li> <li>- transformacja Richtera;</li> <li>- leczenie kortykosteroidami (&gt; 20 mg) ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> <li>- leczenie antykoagulacyjne za pomocą warfaryny lub innego antagonisty witaminy K;</li> <li>- leczenie silnym inhibitorem CYP3A4/5;</li> <li>- wcześniejsze występowanie nowotworów złośliwych;</li> <li>- aktywna, klinicznie istotna choroba układu krążenia;</li> <li>- niekontrolowana, aktywna choroba systemowa;</li> <li>- zakażenie HIV, HBV lub HCV.</li> </ul> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ibrutynib – 106 pacjentów;</li> <li>- rytuksymab – 54 pacjentów;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS (ang. <i>progesion free survival</i>) oceniany przez badaczy, zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia: progresji choroby zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 lub śmierci;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR (odpowiedź na leczenie, ang. <i>overall response rate</i>);</li> <li>- OS (przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>- farmakokinetyka wśród chińskich pacjentów;</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul>

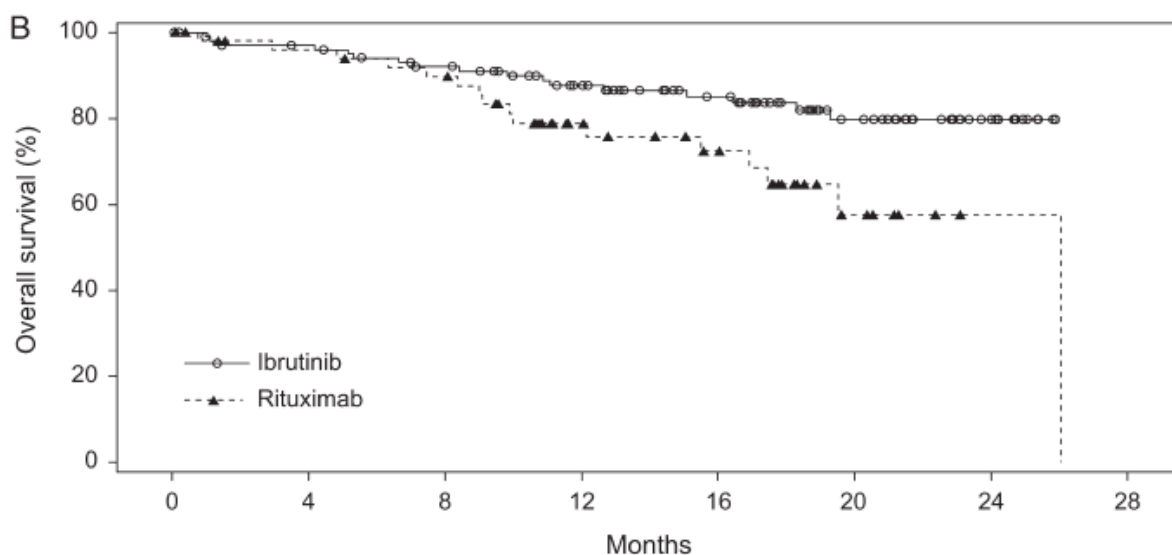
\* Hallek M, iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL, Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760

#### Analiza skuteczności



Patients at risk

Ibrutinib	106	96	86	75	61	53	26	20	0
Rituximab	54	44	36	17	9	7	2	1	0



Patients at risk

Ibrutinib	106	98	89	75	60	36	14	0
Rituximab	54	47	43	27	20	7	1	0

**Rysunek 1. Wykres A – krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (populacja ITT). Wykres B - krzywa Kaplana-Meiera dla OS (populacja ITT). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca wykazano dla OS IS przewagę dla pacjentów leczonych ibrutinibem względem rytuksymabu. [Huang 2018]**

Wykazano IS przewagę dla IBR względem RTX dla wystąpienia PFS: HR=0,180 (95%CI: 0,105-0,308;  $p<0,0001$ ). Mediana PFS w ramieniu IBR nie została osiągnięta. Mediana PFS w ramieniu RTX wynosi 8,34 miesiąca (95%CI: 8,21-9,03 miesiąca). Po 18 miesiącach PFS wystąpił 74% pacjentów z ramienia IBR oraz u 11,9% pacjentów z ramienia RTX.

Wykazano IS przewagę dla wystąpienia ORR zdefiniowanej jako suma odpowiedzi całkowitych (CR, ang. *complete response*) i odpowiedzi częściowych (PR, ang. *partial response*), dla IBR (53,8%) względem RTX (7,4%): RR=7,32 (95%CI: 2,79-19,18;  $p<0,0001$ ). Odpowiedź całkowita wystąpiła u 3,8% pacjentów z ramienia IBR oraz u 0% pacjentów z ramienia RTX.

W ramieniu IBR zmarło 17 (16%) pacjentów, natomiast w ramieniu RTX zmarło 16 (29,6%) pacjentów. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca (zakres 0,1-26,1 miesiąca), wykazano IS różnicę na korzyść IBR względem RTX dla występowania OS: HR=0,446 (95%CI: 0,221-0,900;  $p=0,026$ ). Oszacowany

dla 24 miesięcy OS w ramieniu IBR wynosi 79,8% (95%CI: 68,9-87,2%), natomiast w ramieniu RTX 57,5% (95%CI: 36,2-74,1%).

Po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby, 20 (37%) pacjentów z ramienia RTX rozpoczęło terapię IBR.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Najczęściej występującymi w ramieniu IBR zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: biegunka, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie liczby neutrofilii oraz kaszel. Najczęściej występującymi w ramieniu RTX zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: obniżenie liczby neutrofilii, obniżenie liczby płytek krwi oraz gorączka. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Zdarzenia niepożądane z badania Huang 2018**

Zdarzenie niepożądane	IBR (n=104)		RTX (n=52)	
	ogólnie (%)	≥3 stopnia (%)	ogólnie (%)	≥3 stopnia (%)
ogółem	103 (9,0)	86 (82,7)	47 (90,4)	31 (59,6)
ogółem, powiązane z leczeniem	95 (91,3)		36 (69,2)	
prowadzące do przerwania leczenia	13 (12,5)		4 (7,7)	
prowadzące do śmierci	9 (8,7)		3 (5,8)	
poważne zdarzenia niepożądane	45 (43,3)	41 (39,4)	17 (32,7)	16 (30,8)
poważne zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem	25 (24,0)		10 (19,2)	
<b>zdarzenia niepożądane występujące u ≥10% pacjentów</b>				
Biegunka	35 (33,7)	4 (3,8)	3 (5,8)	0
obniżenie liczby płytek krwi	31 (29,8)	8 (7,7)	15 (28,8)	3 (5,8)
obniżenie liczby neutrofilii	28 (26,9)	19 (18,3)	21 (40,4)	13 (25,0)
kaszel	26 (25,0)	1 (1,0)	4 (7,7)	0
gorączka	25 (24,0)	1 (1,0)	14 (26,9)	1 (1,9)
neutropenia	24 (23,1)	17 (16,3)	11 (21,2)	10 (19,2)
wysypka	24 (23,1)	0	3 (5,8)	0
infekcje górnych dróg oddechowych	23 (22,1)	7 (6,7)	6 (11,5)	1 (1,9)
zapalenie płuc	21 (20,2)	17 (16,3)	6 (11,5)	5 (9,6)
zmęczenie	20 (19,2)	0	6 (11,5)	0
trombocytopenia	17 (16,3)	5 (4,8)	3 (5,8)	0
anemia	16 (15,4)	2 (1,9)	5 (9,6)	0
obniżenie stężenia hemoglobiny	15 (14,4)	0	6 (11,5)	0
zapalenie nosogardzieli	15 (14,4)	0	0	0
mdłości	15 (14,4)	0	1 (1,9)	0
zaparcia	13 (12,5)	0	0	0
obniżenie liczby limfocytów	13 (12,5)	11 (10,6)	0	0
leukocytoza	12 (11,5)	12 (11,5)	0	0
owrzodzenie ust	12 (11,5)	0	2 (3,8)	0
zawroty głowy	11 (10,6)	0	0	0
obniżenie liczby białych krwinek	6 (5,8)	2 (1,9)	9 (17,3)	3 (5,8)
dreszcze	1 (1,0)	0	9 (17,3)	0

Pacjenci, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane z różnym stopniem nasilenia byli zliczani raz, z uwzględnieniem najwyższego nasilenia zdarzenia. Pacjenci, u których nie był znany stopień nasilenia zdarzenia niepożądanego byli zaliczani do „ogółem”.

### **Zgodnie z AWA nr OT.4331.2.2019:**

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

- RESONATE badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu ze stosowaniem ofatumumabu;

- Österborg 2016 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ofatumumabu ze stosowaniem terapii standardowej.

Do oceny efektywności rzeczywistej włączono 1 retrospektywne badanie jednoramienne:

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

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>IBR vs OFA</b>			
<b>RESONATE / Byrd 2014</b>  Źródło finansowania: Pharmacytics, Janssen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie wieloośrodkowe (67 ośrodków), międzynarodowe (USA, Europa i Australia), randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą.</li> </ul> <p><b>Czas obserwacji:</b> mediana okresu obserwacji 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ czas przyjmowania IBR 8,6 mies.,</li> <li>✓ czas przyjmowania OFA 5,3 mies.</li> </ul> <p><b>Dawkowanie:</b>            - IBR: p.o. w dawce dziennej 420 mg (3x140 mg kapsułka) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności;            - OFA: i.v. do łącznie 24 tygodni (300 mg 1x w tyg. 1, następnie 2 000mg 1x w tyg. przez 7 tyg., następnie co 4 tyg. przez 16 tyg.) lub do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Pacjenci z ramienia OFA (o IBR po wykazaniu progresji choroby potwierdzonej przez NK - około 4 mies. od randomizacji ostatniego pacjenta (cross-over).</p> <p>Na czas wykonania analizy pośredniej, czas przyjmowania: IBR wynosił. 8,6 mies., OFA 5,3 mies.</p> <p><b>Typ analizy:</b> ITT (analiza skuteczności), mITT (analiza bezpieczeństwa)</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 3 na 5 pkt.</p> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL lub SLL wymagające leczenia;</li> <li>• co najmniej jedna wcześniejsza terapia;</li> <li>• brak możliwości leczenia analogami puryn z powodu: krótkiego okresu (mniej niż 3 lata) bez progresji choroby po immunochemioterapii (co najmniej 2 cykle) lub chorób współistniejących, skończonego 70 r.ż. lub delecji chromosomu 17p13.1;</li> <li>• stan sprawności w skali ECOG &lt;2;</li> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii ≥750/μl;</li> <li>• liczba płytek krwi ≥30 000/μl;</li> <li>• brak zaburzeń nerek i wątroby.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b>            Konieczność stosowania warfaryny lub silnych inhibitorów CYP3A4/5.</p> <p><b>Liczebność populacji:</b> 391</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IBR, N=195</li> <li>• OFA N=196</li> </ul> <p><b>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</b> 103 (26%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ z grupy IBR: 27 (14%)</li> <li>✓ z grupy OFA: 76 (39%)</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję (ang. Independent Committee Review, IRC)</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby PFS ocenione przez badaczy;</li> <li>• odpowiedź na leczenie: oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 po uwzględnieniu aktualizacji z 2012 r.: ORR, CR, PR; SD; PD;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>
<b>OFA vs SOC</b>			
<b>Österborg 2016</b>  Źródło finansowania: GlaxoSmithKline, Genmab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie wieloośrodkowe (n=41, w tym 2 w Polsce), międzynarodowe (Europa, Azja, Izrael),</li> <li>• badanie otwarte RCT porównujące OFA vs 'wybór lekarza' SOC (ang. physicians' choice) w układzie 2:1.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pierwsza randomizacja OFA vs SOC;</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci ≥ 18 lat;</li> <li>• diagnoza aktywnej, wymagającej leczenia CLL:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ze zmianami masywnymi (ang. bulky), tj. masywna limfadenopatia/masywne powiększenie węzłów chłonnych, definiowane min. 1 węzeł chłonny &gt; 5 cm,</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję (NK) zgodnie z kryteriami IWCLL 2008.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez badaczy;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ druga randomizacja: OFA vs brak leczenia (obserwacja)</li> <li>• pacjentów z grupy OFA, którzy nie mieli PD po 6 mies. terapii, randomizowano w układzie 2:1 do kontynuacji stosowania OFA lub obserwacji z zastosowaniem stratyfikacji jw.</li> </ul> <p><b>Czas obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa OFA: 12 mies.</li> <li>• grupa SOC: 5 mies.</li> </ul> <p>Różnice wynikają z innego czasu leczenia oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ włączenia do okresu obserwacji pacjentów z grupy OFA, którzy przeszli ponowną randomizację;</li> <li>✓ wyłączenia z grupy SOC pacjentów, którzy przeszli na OFA.</li> </ul> <p><b>Dawkowanie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie OFA 8 tyg. infuzji, następnie 4 mies. infuzje (dawka 1: 300 mg; dawka 2–12: 2 000 mg) przez okres 24 tyg. (6 mies.);</li> <li>• pacjentów bez progresji choroby po 6 mies. terapii, ponownie zrandomizowano w układzie 2:1 do grupy z wydłużoną terapią OFA (6 dodatkowych infuzji po 2 000 mg co 4 tyg.) lub grupy poddanej obserwacji .</li> <li>• SOC: wszystkie terapie stosowane do łącznie 24 tygodni, zgodnie z ChPL i lokalnymi zaleceniami, ostatecznie pacjenci przyjęli: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ schematy oparte na alemtuzumabie: 26% (terapia skojarzona: 12%, monoterapia: 14%),</li> <li>✓ schematy oparte na lekach alkilujących 28% (terapia skojarzona: 28%, monoterapia: 0%),</li> <li>✓ schematy oparte na bendamustynie: 11,6% (terapia skojarzona: 9,3%, monoterapia: 2,3%),</li> <li>✓ schematy oparte na chlorambucylu: 9% (terapia skojarzona: 7%, monoterapia: 2%),</li> <li>✓ schematy oparte na fludarabinie: 14% (terapia skojarzona: 12%, monoterapia: 2%),</li> <li>✓ schematy oparte na glikokortykosteroidach: 7% (terapia skojarzona: 0%, monoterapia: 7%),</li> <li>✓ schematy oparte na rytuksymabie ± terapia prednizonem 5%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ opornej na leczenie fludarabiną BFR CLL (ang. fludarabine-refractory) wg IWCLL 2008 – oporność na fludarabinę definiowana jako brak odpowiedzi na min. 2 cykle terapii zawierającej fludarabinę lub PR lub trwającej mniej niż 6 miesięcy po min. 2 cyklach terapii zawierającej fludarabinę;</li> <li>• co najmniej 2 wcześniejsze terapie CLL;</li> <li>• stan sprawności wg ECOG 0-2.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyty allo-SCT;</li> <li>• przebyty auto-SCT w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• transformacja CLL,</li> <li>• białaczka proliferycyjna PLL (ang. prolymphocytic leukemia);</li> <li>• zajęcie CNS przez CLL;</li> <li>• aktywna autoimmunologiczna anemia hemolityczna wymagająca leczenia oprócz AIHA związanej z progresją CLL wymagającą leczenia.</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> 122</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OFA N=79 vs SOC N=43</li> </ul> <p>Z grupy OFA bez progresji choroby ponowna randomizacja (w układzie 2:1) po 6 mies. terapii : 37 pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 24 pacjentów - dodatkowych 6 infuzji po 2 000 mg co 4 tyg. lub</li> <li>✓ 13 pacjentów – grupa poddana obserwacji.</li> </ul> <p><b>Okres leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupa OFA: mediana czasu leczenia 5,4 mies.,</li> <li>• grupa SOC: mediana czasu leczenia 2,1 mies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie w ocenie NK i badaczy;</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• czas do zastosowania następnej terapii przeciwnowotworowej (tj. od randomizacji do następnej terapii, TNT);</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> <li>• toksyczność terapii,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>
--	---	--	--

	<p>(terapia skojarzona: 5%, monoterapia: 0%)</p> <p>Pacjenci z grupy SOC, którzy mieli progresję choroby, mogli otrzymywać terapię OFA przez maksymalnie 12 miesięcy (cross-over).</p> <p>Na czas wykonania analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w grupie OFA pacjenci otrzymali medianę 6 cykli terapii (12 podań, 6 miesięcy);</li> <li>w grupie SOC – medianę 3 cykli: 44% pacjentów otrzymało &lt;3 cykli, 56% otrzymało 3-6 cykli.</li> </ul> <p><b>Typ analizy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT – analiza skuteczności;</li> <li>mITT (pacjenci, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku w badaniu) – analiza bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Hipoteza:</b> <i>superiority</i></p>		
--	---	--	--

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

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

### Analiza skuteczności

- Przeżycie całkowite**

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przeżycie całkowite OS, wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna. [AWA nr OT.4331.2.2019]**

Punkt końcowy	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji OFA vs SOC	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
Przeżycie całkowite	<b>Analiza z cenzurowaniem dla IBR</b>						
	9,4 mies.	NR [bd] vs NR [bd]	<b>0,43</b> [0,24; 0,79]	5 mies. vs 12 mies.		1,47 [0,87; 2,44]	<b>0,29</b> [0,13; 0,64]

Punkt końcowy	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji OFA vs SOC	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
19 mies. <sup>a</sup>			<b>0,48</b> [0,28; 0,80]		14,5 mies. [8,9; 23,6]		<b>0,33</b> [0,16; 0,68]
44 mies.			<b>0,37</b> [0,22; 0,62] <sup>b</sup>		vs 19,2 mies. [12,2; 31,5]		<b>0,25</b> [0,12; 0,52]
			<b>0,43</b> [0,22-0,83] <sup>c</sup>	-	-	-	-

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*); AKL wnioskodawcy

<sup>a</sup> Na podstawie publikacji **Brown 2016a**;

<sup>b</sup> Na podstawie publikacji **Byrd 2017b** - wyniki analizy wrażliwości z dostosowaniem do cross-over, przeprowadzonej metodą RPSFT (ang. Rank Preserving structural failure time);

<sup>c</sup> Na podstawie publikacji **Byrd 2019** - wyniki analizy wrażliwości z dostosowaniem do cross-over.

### • Przeżycie wolne od progresji

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

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

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

**Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji PFS, wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna [AWA nr OT.4331.2.2019]**

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

Punkt końcowy	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]
19 mies. <sup>c</sup>	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]		<b>0,11</b> [0,08; 0,15]				<b>0,06</b> [0,04; 0,11]
44 mies.	NR [bd] vs 8,1 mies. [bd]		<b>0,13</b> [0,10; 0,18] <sup>d*</sup>				<b>0,07</b> [0,04; 0,12]

NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

<sup>a</sup> Na podstawie prezentacji **Barr 2014**;

<sup>b</sup> Na podstawie publikacji **Dearden 2015**;

<sup>c</sup> Na podstawie publikacji **Pagel 2016** oraz **Brown 2016a**;

<sup>d</sup> Na podstawie publikacji **Byrd 2017b**; <sup>e</sup>

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

#### • Odpowiedź na leczenie

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

**Tabela 13. Odpowiedź na leczenie, wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w ≥II linii leczenia CLL - populacja ogólna [AWA nr OT.4331.2.2019]**

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



Punkt końcowy	Ocena	Badanie RESONATE IBR vs OFA			Badanie Osterborg 2016 SOC vs OFA			Wynik porównania pośredniego IBR vs SOC
		Mediana okresu obserwacji	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Mediana okresu obserwacji	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
	Ocena badacza	-	83% vs 23%	<b>3,62</b> [2,78; 4,71]		33% vs 46%	0,70 [0,43; 1,13]	<b>5,20</b> [2,98; 9,08]

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

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

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

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

### Analiza bezpieczeństwa

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

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

**Tabela 14. Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*) – wyniki porównania pośredniego IBR vs SOC w  $\geq$ II linii leczenia CLL (populacja ogólna), zaobserwowane u ponad 20% pacjentów [AWA nr OT.4331.2.2019]**

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

Zdarzenie niepożądane	IBR vs OFA		SOC vs OFA		IBR vs SOC
	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	Odsetek pacjentów	RR [95%CI]	RR [95%CI]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	9% vs 6%	1,39 [0,68; 2,83]	14% vs 12%	1,21 [0,46; 3,17]	1,15 [0,35; 3,80]
Zgon z powodu zakażenia	3% vs 5%	0,65 [0,24; 1,80]	5% vs 7%	0,73 [0,15; 3,58]	0,90 [0,14; 5,97]

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

W wyniku aktualizacji, na podstawie publikacji **Byrd 2019** odnotowano, że najczęstsze zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) były zgodne z wcześniejszymi doniesieniami dotyczącymi stosowania ibrutynibu. Najczęstsze hematologiczne AE stopnia  $\geq 3$  w 41-miesięcznym okresie leczenia obejmowały neutropenię (23%), niedokrwistość (9%) i małopłytkowość (8%). Do najczęstszych  $\geq 3$  hematologicznych zdarzeń niepożądanych należało zapalenie płuc (17%), nadciśnienie tętnicze (8%), zakażenie dróg moczowych (6%), migotanie przedsionków (6%) i biegunka (6%). Podczas długotrwałej obserwacji w ramieniu ibrutynibu, odnotowano duży krwotok u 12 pacjentów (6%). Pierwotne nowotwory złośliwe obejmowały nieczerniakowe nowotwory skóry u 29 pacjentów (15%), nowotwory bez skóry u 12 pacjentów (6%) i czerniak u 1 pacjenta ( $<1\%$ ).

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

## 6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 15. Skuteczność praktyczna wg eksperta klinicznego

prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
„Ibrutyn b i wenetoklaks należą do najbardziej skutecznych leków w odniesieniu do CLL/SLL”

### Skuteczność praktyczna zgodnie z AWA nr OT.4331.2.2019:

Zestawienie wyników porównania pośredniego IBR vs SOC (Hansson 2017, Doubek 2016, Salles 2016; dane dotyczące SOC pochodziły z rejestrów pacjentów) stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zestawienie wyników porównań IBR vs SOC stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. [AWA nr OT.4331.2.2019]

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

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

## 7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Imbruvica najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 17. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Imbruvica

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry	Bardzo często
	posocznica, zakażenie dróg moczowych	Często
	reaktywacja wirusa WZW b	Niezbyt często
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnkomórkowy, rak kolczystokomórkowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, małopłytkowość	Bardzo często
	neutropenia z gorączką, leukocytoza, limfocytoza	Często
	leukostaza	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	śródmiaższowa choroba płuc	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zespół rozpadu guza, hiperurykemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
	zawroty głowy	Często
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	Często
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków, tachyarytmia komorowa	Często
Zaburzenia naczyniowe	krwotok, siniaczenie	Bardzo często
	krwiak podtwardówkowy, krwawienie z nosa, wybroczyny, nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	Bardzo często
	pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci	Często
	obrzęk naczynioruchowy, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, obrzęk obwodowy	Bardzo często

W dniu 5.09.2019 r. wykonano wyszukiwanie dotyczące dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu Imbruvica na stronach internetowych agencji rejestracyjnych: Urząd Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) i Food and Drug Administration (FDA). W jego wyniku na stronie FDA odnaleziono informację z 17.05.2018 r. o potencjalnej hepatotoksyczności ibrutynibu. [FDA 2018]

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym pozytywnie oceniła relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii ibrutinibem w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (jest to wskazanie rejestracyjne). Wskazano, iż wyniki badań przeprowadzonych we wskazaniu CLL uznano za mające duże znaczenie kliniczne i są spójne we wszystkich podgrupach. [AR EMA 2016]

**Tabela 18. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii eksperta**

<b>prof. dr hab. n. med. Jan Walewski</b> <b>Dyrektor Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie</b>
„Relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna – redukcja ryzyka zgonu z powodu choroby o ok. 80%, przy umiarkowanej i kontrolowalnej toksyczności.” <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Schnipper LE I wsp.: Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. J Clin Oncol 2016; 34: 2925-2934

O'Brien S I wsp.: Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2018; 18 (10): 648-57.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że u przedmiotowego pacjenta zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem, na podstawie wytycznych klinicznych i opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, uznano, iż alternatywnymi technologiami we wnioskowanym wskazaniu mogą być idelalizyb i wenetoklaks. Obie cząsteczki są zarejestrowane przez EMA m.in. w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii – zgodnie z opinią prof. Jana Walewskiego (Dyrektora Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie) przewlekła białaczka limfocytowa z limfocytów B (CLL) i wnioskowane wskazanie (chłoniak z małych limfocytów B) „stanowią jedną jednostkę chorobową” (patrz. rozdz. 4.1. i 11.). Szczegóły dotyczące technologii alternatywnych omówiono w rozdz. 11. niniejszego opracowania.

**Tabela 19. Dane wejściowe do oszacowań kosztów technologii ocenianej i alternatywnych**

Dane wejściowe		Źródło
okres terapii		3 miesiące
dawkowanie	Imbruvica (ibrutynib)	4 kapsułki na dobę
	Zydelig (idelalizyb)	Zalecana dawka to 150 mg, przyjmowana doustnie 2 razy na dobę.
	Venclyxto (wenetoklaks)	Dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg.
zawartość jednego opakowania	Imbruvica (ibrutynib)	90 kapsulek á 140 mg
	Zydelig (idelalizyb)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 tabl. powlekanych á 100 mg,</li> <li>• 60 tabl. powlekanych á 150 mg</li> </ul>
	Venclyxto (wenetoklaks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 tabl. powlekanych á 10 mg,</li> <li>• 14 tabl. powlekanych á 10 mg,</li> <li>• 112 tabl. powlekanych á 100 mg,</li> <li>• 14 tabl. powlekanych á 100 mg,</li> <li>• 7 tabl. powlekanych á 100 mg,</li> <li>• 5 tabl. powlekanych á 50 mg,</li> <li>• 7 tabl. powlekanych á 50 mg</li> </ul>
liczba wnioskowanych opakowań produktu Imbruvica		4 opakowania á 90 kapsulek
		zlecenie MZ

Wyczerpanie przeprowadzono dla 3 miesięcznej terapii (90 dni), co jest zgodne z przedmiotowym zleceniem MZ. W tabeli 20. przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej (na jednego pacjenta) oraz technologii alternatywnych. Oprócz danych z przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, podano także dane dla produktu Imbruvica, który jest aktualnie refundowany, to jest zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 30.08.2019 r.

Koszt i dawkowanie dla ibrutynibu przyjęto zgodnie z danymi wskazanymi w zleceniu MZ. Natomiast w odniesieniu do komparatorów, przyjęto koszt idelalizybu z AWA Zydelig (OT.4351.22.2017) oraz uwzględniono koszt wenetoklaksu z aktualnego obwieszczenia MZ (koszt za 1 mg wenetoklaksu: 2,52 PLN).

**Tabela 20. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i alternatywnych**

	Imbruvica (ibrutynib)		Zydelig (idelalizyb)	Venclyxto (wenetoklaks)
	wg zlecenia MZ (netto/ brutto)	wg obwieszczenia MZ (brutto)		
Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]	██████ / ██████	98 205,08	██████	69 068,19

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii produktem Imbruvica (ibrutynib) wyniesie ████████ PLN brutto. Koszt ten jest niższy niż ten wyliczony na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ. Koszt 3 miesięcznej terapii technologiami alternatywnymi wyniesie w przypadku leku Zydelig (idelalizyb): ████████ PLN oraz 69,07 tys. PLN w przypadku terapii produktem Venclyxto (wenetoklaks).

Warto zaznaczyć, że obie potencjalne technologie alternatywne są wskazane do stosowania w skojarzeniu: idelalizyb z rytuksymabem lub ofatumumabem, a wenetoklaks z rytuksymabem. Ze względu na brak odpowiednich danych w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonych. Należy mieć na uwadze, że realne koszty terapii z zastosowaniem idelalizybu lub wenetoklaksu mogą być wyższe.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję:

- według opinii prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego na około 50-70 chorych.

Tabela 21. Szacowane koszty płatnika

Populacja	Koszt produktu Imbruvica (ibrutynib) [PLN]	
	na podstawie danych ze zlecenia MZ (brutto)	na podstawie Obwieszczenia MZ (brutto)
na 1 pacjenta za 3 miesiące terapii	██████████	98 205,08
na 50 pacjentów za 3 miesiące terapii	██████████	4 910 254,00
na 70 pacjentów za 3 miesiące terapii	██████████	6 874 355,60
na 1 pacjenta na rok	██████████	392 820,32
na 50 pacjentów za rok	██████████	19 641 016,00
na 70 pacjentów za rok	██████████	27 497 422,40

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych 3 miesięcznej terapii ocenianą technologią lekową w ramach RDTL u jednego pacjenta wyniesie: ██████████ PLN brutto wg zlecenia MZ oraz 98,21 tys. PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia MZ (z 30.08.2019 r.).

Natomiast koszt 3 miesięcznej terapii 50-70 pacjentów ocenianą technologią lekową w ramach RDTL wyniesie odpowiednio:

- od ██████████ PLN do ██████████ PLN brutto wg zlecenia MZ,
- od 4,91 mln PLN do 6,87 mln PLN brutto wg aktualnego obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianych leków w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia

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

Na podstawie AWA nr OT.4331.2.2019

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

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

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

**Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu  $\geq$ II linii CLL/SLL**

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p>U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, <i>complete remission</i>), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, <i>progression-free survival</i>) i całkowitego czasu przeżycia (OS, <i>overall survival</i>). U młodszych chorych z CLL/SLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del17p), zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tyko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytotredukcyjne i/lub tylko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL/SLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tyko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.</p> <p>W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL/SLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL), chory może pozostać jedynie w obserwacji.</p> <p>Jako leczenie pierwszej linii zaleca się immunochemioterapię opierającą się na schemacie FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Strategie wykorzystujące leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem rytuksymabu lub konsolidujące za pomocą alemtuzumabu w tym wskazaniu klinicznym są przedmiotem badań i nie są obecnie zalecane. W przypadku gdy nie można zastosować FCR w pełnych dawkach zaleca się podawanie chlorambucylu, zredukowanych dawek fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii a bo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.</p> <p>W przypadku stabilizacji choroby lub progresji po immunochemioterapii za pomocą FCR, pacjenci z del 17p są kandydatami do leczenia alemtuzumabem z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (metyloprednizon lub deksametazon) podawanych w pulsach.</p> <p>W przypadku osób młodszych (&lt; 55. rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT.</p> <p>Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy można zastosować alemtuzumab. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych (ofatumumab i ibrutynib).</p>



<p><b>PTHIT + PALG- CLL 2016 (Polska)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL/SLL</u></p> <p>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL/SLL, w przypadku nawrotu do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii 1 linii lub oporności oraz braku delecji 17 p lub mutacji TP 53:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci młodszy bez innych chorób: <b>ibrutynib*</b>, bendamustyna + R, HDMP/-R, badania kliniczne, w remisji rozważyć allo-HSCT;</li> <li>▪ pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutynib*, bendamustyna + R, zredukowany FCR/CCR, HDMP/-R, badania kliniczne.</li> </ul> <p>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL/SLL, w przypadku nawrotu do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii 1 linii lub oporności oraz delecji 17 p lub mutacji TP 53:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci młodszy bez innych chorób: ibrutynib, idelalazyb + R, HDMP/-R, rozważyć allo-HSCT, badania kliniczne;</li> <li>▪ pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutynib, idelalazyb + R, HDMP/-R, badania kliniczne;</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/SLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w I linii.</p> <p>Terapia zawierająca rytuksymab powinna być rozważona u chorych, którzy nie otrzymali wcześniej tego leku. U chorych z delecją 17p lub mutacją p53, pierwotnie opornych lub z nawrotem &lt;24 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na fludarabinę, należy rozważyć zastosowanie nowych inhibitorów przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy–<b>ibrutynibu</b> lub idelalibu z rytuksymabem. W najbliższej przyszłości można również oczekiwać rejestracji wenetoklaksu w Unii Europejskiej dla tej grupy chorych.</p> <p>W przypadku braku dostępności do nowych leków możliwe jest podanie alemtuzumabu, dużych dawek glikokortykosteroidów z rytuksymabem lub leków eksperymentalnych w ramach badań klinicznych.</p> <p>Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku. U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab. Lekiem wykazującym skuteczność w grupie chorych opornych i nawrotowych jest ofatumumab.</p> <p>Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) zalecana jest jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</p>					
<p><b>NICE (Wielka Brytania) 2017</b></p>	<p><b>Ibrutynib</b> w monoterapii jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL/SLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którzy przeszli przynajmniej jedną wcześniejszą terapię lub</li> <li>• u których potwierdzono obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i u których chemioterapia nie jest wskazana.</li> </ul>					
<p><b>ESMO 2017 (Europa)</b></p>	<p><b>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL/SLL</b></p> <p>Podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL/SLL; terapia I linii może być ponownie zastosować jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiły co najmniej 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii i jeśli nie stwierdzono mutacji/delecji TP53 .</p> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Opcjami terapeutycznymi w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagoniści BCL2 wenetoklaks</li> <li>• inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – <b>ibrutynib</b>,</li> <li>• PI3K inhibitor idelalazyb w skojarzeniu z rytuksymabem,</li> <li>• inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53. Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</li> </ul> <p>Pacjentom, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ani progresji choroby po leczeniu inhibitorami kinaz można zaproponować terapię innym inhibitorem kinaz lub antagonistą BCL2 jeśli będą dostępne. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT.</p>					
<p><b>NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b><u>Nawrót choroby lub oporność na leczenie</u></b></p> <table border="1" data-bbox="336 1877 1473 2038"> <tr> <td data-bbox="336 1877 708 2038"> <p><b>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</b> Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ Idelalazyb ± rytuksymab</li> </ul> </td> <td data-bbox="708 1877 1134 2038"> <p><b>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</b> Pacjenci w wieku &lt;65 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ Idelalazyb + rytuksymab</li> <li>○ wenetoklaks + rytuksymab</li> </ul> </td> <td data-bbox="1134 1877 1473 2038"> <p><b>Chorzy z del(17p)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ wenetoklaks + rytuksymab</li> <li>○ Idelalazyb + rytuksymab</li> </ul> </td> </tr> </table>			<p><b>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</b> Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ Idelalazyb ± rytuksymab</li> </ul>	<p><b>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</b> Pacjenci w wieku &lt;65 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ Idelalazyb + rytuksymab</li> <li>○ wenetoklaks + rytuksymab</li> </ul>	<p><b>Chorzy z del(17p)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ wenetoklaks + rytuksymab</li> <li>○ Idelalazyb + rytuksymab</li> </ul>
<p><b>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</b> Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ Idelalazyb ± rytuksymab</li> </ul>	<p><b>Chorzy bez del(11q) lub del(17p)</b> Pacjenci w wieku &lt;65 lat bez istotnych chorób współistniejących</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ Idelalazyb + rytuksymab</li> <li>○ wenetoklaks + rytuksymab</li> </ul>	<p><b>Chorzy z del(17p)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Ibrutynib</b></li> <li>○ wenetoklaks + rytuksymab</li> <li>○ Idelalazyb + rytuksymab</li> </ul>				

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

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

#### Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

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

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

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

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych Zydelig (idelalisib) oraz Venclxyto (wenetoklaks).

#### **Zydelig (idelalizyb):**

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

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

## Skuteczność

### Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną CLL, 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 idelalizybem 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 CLL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci (95,9%) otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS).

W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem 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 23. Wyniki skuteczności na podstawie badania 312-0116**

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

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

### Idelalizyb w skojarzeniu z ofatumumabem

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

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

**Tabela 24. Wyniki skuteczności na podstawie badania 312-0119**

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

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

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### Zakażenia

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

#### Wysypka

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

#### Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka

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

#### **Venclyxto (wenetoklaks):**

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

Na podstawie ChPL Venclyxto:

#### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

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

Randomizowane (1:1), wieloośrodkowe badanie otwarte III fazy oceniające bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Venclyxto z rytuksymabem w porównaniu do schematu BR u pacjentów z uprzednio leczoną CLL. Pacjenci w ramieniu Venclyxto z rytuksymabem zakończyli stosowanie schematu miareczkowania dawki produktu Venclyxto przez 5 tygodni i następnie otrzymywali 400 mg raz na dobę przez 24 miesiące od 1. dnia pierwszego cyklu przyjmowania rytuksymabu, gdy nie stwierdzano progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Po schemacie miareczkowania dawki przez 5 tygodni rozpoczęto podawanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym cyklu oraz 500 mg/m<sup>2</sup> w cyklach drugim do szóstego. Każdy cykl trwał 28 dni. Pacjenci, którym losowo przydzielono schemat BR otrzymywali bendamustynę w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. 1. i 2. dnia przez 6 cykli oraz rytuksymab jak opisano powyżej.

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

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

**Tabela 25. Oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z uprzednio leczoną CLL w badaniu klinicznym MURANO**

PFS	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195
Liczba zdarzeń (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progresja choroby	21	98
Zgony	11	16

Mediana, miesiące (95% CI)	NR	17,0 (15,5, 21,6)
Iloraz ryzyka (95% CI)	0,17 (0,11, 0,25)	
Wartość P	<0,0001	
PFS, estymacja po 12 miesiącach (95% CI)	92,7 (89,1, 96,4)	72,5 (65,9, 79,1)
PFS, estymacja po 24 miesiącach (95% CI)	84,9 (79,1, 90,6)	36,3 (28,5, 44,0)

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

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

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

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

**Tabela 26. Dodatkowe wyniki skuteczności leczenia w badaniu klinicznym MURANO**

Punkt końcowy	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195
Odsetek odpowiedzi na leczenie				
ORR, % (95% CI)	93,3 (88,8, 96,4)	67,7 (60,6, 74,2)	92,3 (87,6, 95,6)	72,3 (65,5, 78,5)
Odsetek ujemnego wyniku badania na obecność MRD po zakończeniu leczenia skojarzonego <sup>b</sup>				
W krwi obwodowej, % (95% CI) <sup>c</sup>	62,4 (55,2, 69,2)	13,3 (8,9, 18,9)	NA	NA
W szpiku kostnym, % (95% CI) <sup>d</sup>	15,5 (10,7, 21,3)	1,0 (0,1, 3,7)	NA	NA
Całkowite przeżycie <sup>e</sup>				
Liczba zdarzeń (%)	15 (7,7)	27 (13,8)		
Iloraz ryzyka (95% CI)	0,48 (0,25, 0,90)			
Czas do następnej terapii przeciwbiałaczkowej				
Liczba zdarzeń (%)	23 (11,9)	83 (42,6)	NA	NA
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	26,4	NA	NA
Iloraz ryzyka	0,19 (0,12, 0,31)		NA	

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

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

<sup>b</sup>Minimalną chorobę resztkową oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydizację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. *allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction*, ASO-PCR) oraz (lub) techniką cytometrii przepływową. Wartość graniczna dla ujemnego wyniku badania wynosiła jedna komórka CLL na 104 leukocytów.

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

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

<sup>e</sup>Dane dotyczące całkowitego przeżycia nie są jeszcze w pełni gotowe.

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

#### Wyniki analizy w podgrupach

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

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania**

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

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

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

## 12. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Byrd 2014 (RESONATE) Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371(3):213–223.
- Byrd 2019 Byrd JC et al. Long-Term Follow-Up of the RESONATE™ Phase 3 Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab, *Blood*. 2019 Mar 6. pii: blood-2018-08-870238
- Caron 2017 Caron F, Leong DP, Hillis C, Fraser G, Siegal D. (2017) Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 1(12):772–778.
- Doubek 2016 Doubek M, Obrtlíkova P, Spacek M, Urbanova R, Diels J, Thilakarathne P, Musingarimi P, MacDougall F, Hermans R, Barendse M, Iraqi W, Smolej L. Ibrutinib single agent vs standard of care for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): an adjusted comparison of RESONATE with the CLLEAR database. *21st Congress of the European Hematology Association (EHA)*
- Hansson 20117 Hansson L, Asklid A, Diels J, Eketorp-Sylvan S, Repits J, Søltoft F, Jäger U, Österborg A. (2017) Ibrutinib versus previous standard of care: an adjusted comparison in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Hematol* 96(10):1681–1691.
- Huang 2018 Huang X, Qiu L, Jin J, Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study, *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1043-1055. doi: 10.1002/cam4.1337. Epub 2018 Mar 13.
- Leong 2016 Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, Siegal D. (2016) The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *ResearchGate* 128:
- Nachtnebel 2014 Nachtnebel A. (2014) Horizon Scanning in Oncology. Ibrutinib (Imbruvica®) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. Dostęp: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD\\_HSO\\_Nr.47.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1037/1/DSD_HSO_Nr.47.pdf).
- Osterborg 2016 Österborg A, Udvardy M, Zaritskey A, Andersson P-O, Grosicki S, Mazur G, Kaplan P, Steurer M, Schuh A, Montillo M, Kryachok I, Middeke JM, Kulyaba Y, Rekhman G, Górczyca M, i in. (2016) Phase III, randomized study of ofatumumab versus physicians' choice of therapy and standard versus extended-length ofatumumab in patients with bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 57(9):2037–2046.
- Salles 2016 Salles GA, Basseggio L, Bachy E, Sarkozy C, Ghesquieres H, Diels J, Besson H, MacDougall F, Hermans R, Healy N, Garside J, Iraqi W, Callet-Bauchu E. (2016) Single-Agent Ibrutinib Vs Standard of Care for Patients with Relapsed/Refractory (R/R) and Treatment-Naive (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): An Adjusted Comparison of RESONATE™ and RESONATE-2™ with the French Lyon-Sud Database. *Blood* 128(22):2039–2039.
- Sorensen 2017 Sorensen S, Wildgust M, Sengupta N, Trambitas C, Diels J, Sanden S van, Xu Y, Dorman E. (2017) Indirect Treatment Comparisons of Ibrutinib Versus Physician's Choice and Idelalisib Plus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Ther* 39(1):178–189.e5.
- Winqvist 2018 Winqvist M et al. Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow-up of the Swedish compassionate use cohort, *Haematologica*. 2018 Dec 4. pii: haematol.2018.198820.
- Yun 2017 Yun S, Vincelette ND, Acharya U, Abraham I. (2017) Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated With Ibrutinib Treatment: A Systematic Review and Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(1):31–37.e13.

### Rekomendacje kliniczne

- BSH 2018 Schuh A. et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. A British Society for Haematology Guideline, *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 344–359.
- ESMO 2015-2017 Eichhorst B. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015
- Eichhorst B. et al. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v143–v144, 2016
- Appendix 4: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017, *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv149–iv152, 2017
- NICE 2017 Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation (TA429).



NCCN 2018	Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 5.2018 – March 26,2018
PTHiT PALG 2016	Robak T. et al. Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL, <i>acta haematologica polonica</i> 47 (2016) 169–183.

#### Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (dostęp 10.05.2019r.)
ChPL Zydelig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zydelig (dostęp 10.05.2019r.)
ChPL Venclyxto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (dostęp 10.05.2019r.)
AWA OT.4331.2.2019	nr Analiza weryfikacyjna dla leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” nr OT.4331.2.2019
AWA OT.4351.17.2017	nr Analiza weryfikacyjna dla leku Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)” (ICD 10 C.91.1)” nr OT.4351.17.2017
AWA OT.4351.22.2017	nr Analiza weryfikacyjna dla leku Zydelig (idelalizyby) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” nr OT.4351.22.2017
iwCLL 2018	Hallek M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL, 21 June 2018   Volume 131, Number 25.
AWA OT.4351.2.2016	nr Analiza weryfikacyjna dla leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” nr OT.4351.2.2016
Matysiak 2014	Matysiak M, Karp M, Kapka-Skrzypczak L. Nowe markery prognostyczne przewlekłej białaczki limfocytowej. <i>Hygeia Public Health</i> 2014, 49(3): 435-441.
Szczeklik 2015	Szczeklik A, et al. <i>Interna Szczeklika</i> 2015. Wydawca: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2015.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 2.9.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#17	Search (((("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR (((ibrutinib[Title/Abstract]) OR (PCI32765[Title/Abstract]) OR PCI-32765[Title/Abstract])) OR Imbruvica[Title/Abstract]))) AND (((("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND small[Title/Abstract]) OR (((B-Cell[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract])) OR (((small[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract])))	233
#16	Search ("PCI 32765" [Supplementary Concept]) OR (((ibrutinib[Title/Abstract]) OR (PCI32765[Title/Abstract]) OR PCI-32765[Title/Abstract])) OR Imbruvica[Title/Abstract]	1760
#15	Search ((ibrutinib[Title/Abstract]) OR (PCI32765[Title/Abstract]) OR PCI-32765[Title/Abstract])) OR Imbruvica[Title/Abstract]	1672
#14	Search Imbruvica[Title/Abstract]	31
#13	Search (PCI32765[Title/Abstract]) OR PCI-32765[Title/Abstract]	70
#12	Search ibrutinib[Title/Abstract]	1643
#11	Search "PCI 32765" [Supplementary Concept]	859
#10	Search (((("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND small[Title/Abstract]) OR (((B-Cell[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract])) OR (((small[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract])))	11487
#9	Search ("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]) AND small[Title/Abstract]	1640
#8	Search (((B-Cell[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract])) OR (((small[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract])	10779
#7	Search ((small[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract]	4376
#6	Search ((B-Cell[Title/Abstract]) AND Lymphocy*[Title/Abstract]) AND lymphom*[Title/Abstract]	8395
#5	Search small[Title/Abstract]	1305388
#4	Search lymphom*[Title/Abstract]	173169
#3	Search Lymphocy*[Title/Abstract]	369984
#2	Search B-Cell[Title/Abstract]	111973
#1	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	15554

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 2.9.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp brutinib/	5359
2	ibrutinib.ab,kw,ti.	3958
3	imbruvica.ab,kw,ti.	64
4	cra032765.ab,kw,ti.	0
5	"cra 032765".ab,kw,ti.	0
6	pci 32765.ab,kw,ti.	215
7	pci32765.ab,kw,ti.	5
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	4060
9	1 or 8	5636
10	b-cell lymphoma.ab,kw,ti.	40015
11	exp B cell lymphoma/	98446
12	small.ab,kw,ti.	1483075

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	11 and 12	9645
14	exp B lymphocyte/	156650
15	B-Cell.ab,kw,ti.	148135
16	14 or 15	238203
17	"Lymphocy* ".ab,kw,ti.	394344
18	"lymphom* ".ab,kw,ti.	220613
19	12 and 16 and 17 and 18	3705
20	12 and 15 and 17	5105
21	19 or 20	5445
22	13 or 21	12678
23	9 and 22	446

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 2.9.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(ibrutinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	435
#2	(PCI 32765):ti,ab,kw OR (PCI32765):ti,ab,kw OR (Imbruvica):ti,ab,kw OR (cra032765):ti,ab,kw OR (cra032765):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47
#3	#1 OR #2	438
#4	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	391
#5	(B-Cell):ti,ab,kw AND (Lymphocy*):ti,ab,kw AND (lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	687
#6	(small):ti,ab,kw AND (Lymphocy*):ti,ab,kw AND (lymphom*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	324
#7	#6 OR #5	850
#8	#7 OR #4	1131
#9	#3 AND #8	138

## 13.2. Diagram selekcji badań

