



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Venclyxto (wenetoklaks)

we wskazaniu:

przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)
w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta
w stanie ogólnym WHO 2

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

Nr: WS.422.4.2019

Data ukończenia: 2 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AbbVie Polska Sp. z o.o. i Gilead Sciences Ireland UC).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
BCRi	inhibitor receptora limfocytów B (ang. B-cell receptor)
BEND	bendamustyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EDF	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society For Medical Oncology,
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>)
FCR	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIN	ang. <i>Guidelines International Network</i>
HDMP	wysokodawkowany metyloprednizolon (HDMP, high-dose methylprednisolone)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
LNR	odsetek odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. <i>Lymph Node Response Rate</i>)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i>)
NR	nieosiągnięte (ang. <i>Not Reached</i>)
OFAR	oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	P rzeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
PCR	pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
SD	odchylenie standardowe

SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
R	rytuksymab
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r poz. 1510 z późn. zm.)
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VEN	wenetoklaks

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
3.1 Zlecenie Ministra Zdrowia.....	10
3.2 Historia korespondencji	10
3.3 Informacje o pacjencie, którego dotyczy wnioski o RDTL.....	10
3.4 Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji.....	11
4. Problem decyzyjny	14
4.1. Problem zdrowotny.....	14
4.2. Technologia wnioskowana	14
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	14
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	15
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	16
6. Analiza kliniczna.....	17
6.1 Opis metodyki.....	17
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu	17
6.2.2.1 Analiza skuteczności	20
6.2.2.2 Analiza bezpieczeństwa	28
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	31
8. Konkurencyjność cenowa	32
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej.....	35
11. Piśmiennictwo	40
12. Załączniki.....	43
12.1 Strategie wyszukiwania publikacji	43
12.2 Diagram selekcji badań	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

09.12.2019 r., znak pisma: PLD.46434.6955.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane à 100 mg

- Wnioskowane wskazanie:

przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)

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:

██████████ / 3 miesiące (3 op. po 112 tabletek à 100 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 09.11.2019 r. znak PLD.46434.6955.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 09.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu pacjent dotychczas leczony był lekami przeciwnowotworowymi 6x Leukeran + Encorton, 8x R-CHOP, ibrutynib, ponownie R-COP, 8x R-B. Ponadto pacjent otrzymał zgody RDTL na wnioskowany lek Venclyxto w dawkach 10 mg i 50 mg.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 rż. wynosi ~20/100 tys.

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

Gen TP53, zlokalizowany jest na chromosomie 17 (17p13.1), odgrywa kluczową rolę w patomechanizmie rozrostu nowotworowego zarówno guzów litych jak i białaczek. Zaburzenia genu TP53 identyfikowane są, jako: delecje różnych obszarów 17p widoczne w kariotypie lub tylko przy użyciu techniki FISH, mutacje wykrywane technikami molekularnymi oraz zmiany ekspresji genu oceniane przy pomocy cytometrii przepływowej lub immunocytochemii. Delecje obejmujące gen TP53, mutacje i zaburzenia ekspresji tego genu są obserwowane we wszystkich rodzajach białaczek i zespołach mielodysplastycznych.

Źródło: OT.4331.41.2019

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

W badaniu M14-032 w populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano ibrutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalizyby. W obu grupach nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%, a niemal wszystkie raportowane odpowiedzi miały charakter częściowy. Analiza warstwowa w zależności od obecności del17p i/lub mTP53 potwierdza aktywność wenetoklaksu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną w populacji z del17p i/lub mTP53 wynosił 70%, a w populacji bez del17p i/lub mTP53 osiągnął 66%.

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

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją porównujące VEN+RTX z BEND+RTX (MURANO). Badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotową/oporną PBL, czyli populacją szerszą niż populacja docelowa (pacjenci bez del17p i/lub mTP53). Jednak zastosowano

randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność/brak obecności del17p, a uzyskane wyniki potwierdziły, że efekt terapeutyczny nie zależy od obecności w/w zaburzenia cytogenetycznego.

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

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

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

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

Bezpieczeństwo stosowania

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

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclyxto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Znaczna część pacjentów reagowała na lek Venclyxto po tym jak inne sposoby leczenia nie sprawdziły się lub okazały się nieskuteczne. Pod względem bezpieczeństwa działania niepożądane leku uznaje się za dopuszczalne. Istnieje wprawdzie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, komplikacji towarzyszącej zbyt szybkiemu niszczeniu komórek nowotworowych, ale ryzyko to można ograniczyć przez zastosowanie środków zapobiegawczych takich jak stopniowe zwiększanie dawki lub jej zmniejszanie w razie potrzeby.

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie pisma znak PLD.46434.6955.2019.AK, koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie trzech opakowań Venclyxto (wenetoklaks) 112 tab. à 100 mg wynosi [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Venclyxto, oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu MZ, jest wyższa od ceny leku wynikającej z aktualnego Obwieszczenia MZ.

Zgodnie z ChPL Venclyxto (wenetoklaks) można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Przy dawkowaniu zgodnym z ChPL MabThera (rytuksymab) koszt 90-dniowej (podania w 1., 29., 57. i 85 dniu) terapii rytuksymabem wyniósłby 31 945,39 zł. Przy szacowaniu kosztu przyjęto, że powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,7 m². Dane kosztowe na podstawie ostatnich dostępnych komunikatów DGL NFZ dot. chemioterapii (luty 2019; za IKA pro). Należy zaznaczyć, że rytuksymab stosuje się w 6. tygodniu terapii wenetoklaksem, po okresie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu. (raport OT.422.41.2019)

Alternatywne technologie medyczne

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się leczenie dobrane indywidualnie do każdego pacjenta i do typu komórek białaczkowych tak, aby było możliwie najbardziej skuteczne.

Według wytycznych klinicznych PTHiT (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów) pierwsza linia leczenia zależy przede wszystkim od prawidłowej oceny spodziewanego czasu przeżycia pacjenta niezależnie od PBL. Wytyczne zalecają, aby pacjentów rokujących dłuższe przeżycie (powyżej 2 lat) wprowadzić w stan głębokiej remisji, bez minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu w 1. linii najskuteczniejszej dostępnej

terapii. W przypadku chorych nierokujących z innych przyczyn dłuższego przeżycia (poniżej 2 lat) wytyczne zalecają leczenie mniej intensywne i mniej toksyczne. W skrajnych przypadkach nawet leczenie paliatywne.

W celu najlepszego wyboru terapii dla konkretnego pacjenta wytyczne zalecają, aby wziąć pod uwagę następujące czynniki: stan wydolności fizycznej (skala ECOG, Karnofsky'ego), choroby współistniejące, stan wydolności ważnych dla życia narządów (z uwzględnieniem oceny klirensu kreatyniny), wiek kalendarzowy i biologiczny, podatność na zakażenia, dostępność leków.

U chorych na PBL bez delecji 17p/mutacji TP53 w ogólnym stanie dobrym, bez istotnych chorób współistniejących, z prawidłową funkcją nerek wytyczne PTHiT zalecają immunochemioterapię FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) lub CCR (kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab).

W związku z tym, iż u wnioskowanego pacjenta stosowano terapię ibrytynibem, został on wykluczony jako alternatywna forma leczenia.

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

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

3. Przedmiot i historia zlecenia

3.1 Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem znak PLD.46434.6955.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 9.12.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane, 100 mg

we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że pacjent dotychczas leczony był lekami przeciwnowotworowymi 6x Leukeran + Encorton, 8x R-CHOP, ibrutynib, ponownie R-COP, 8x R-B. Ponadto pacjent otrzymał zgody RDTL na wnioskowany lek Venclyxto w dawkach 10 mg i 50 mg.

3.2 Historia korespondencji

W dniu 17.12.2019 r. przesłano formularz z zestawem pytań dotyczących stanu zdrowia pacjenta do:

[REDAKTOWANE]

Otrzymano odpowiedź od lekarza prowadzącego. Ponadto z lekarzem prowadzącym chorego kontaktowano się telefonicznie.

W dniu 10.12.2019 r. wysłano prośbę o wydanie opinii dotyczącej przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia do 3 ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANE]

Nie otrzymano opinii od żadnego eksperta.

3.3 Informacje o pacjencie, którego dotyczy wnioski o RDTL

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem, w stanie ogólnym WHO 2. Pacjent dotychczas leczony był lekami przeciwnowotworowymi 6x Leukeran + Encorton, 8x R-CHOP, ibrutynib, ponownie R-COP, 8x R-B. Ponadto pacjent otrzymał zgody RDTL na wnioskowany lek Venclyxto w dawkach 10 mg i 50 mg”.

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta:

„Przebieg choroby pacjenta jest oporny i nawrotowy, tj nie uzyskuje trwałej, stabilnej remisji. Patrząc na dotychczasowy przebieg leczenia, widać krótkie czasy odpowiedzi. Dodatkowo, chory jest nosicielem delecji del (11q22-23), która występuje u około 10-20% chorych z PBL i jest powiązana z szybką progresją choroby, obecnością masywnej limfadenopatii, złą odpowiedzią na zastosowane leczenie oraz z krótszym czasem przeżycia wynoszącym około 80 miesięcy (przy leczeniu klasycznym).

Stan chorego jest dobry w stosunku do wieku. Chory jest samodzielny w ramach chorób towarzyszących (niedowład prawej ręki po półpaścu przed laty), aktywny, z zachowaną sprawnością umysłową. W ciągu dnia musi jednak się położyć i nie spełnia kryteriów dla WHO 1 (ma WHO 2).

Wyniki badań biochemicznych są w granicach normy, stężenie kreatyniny wynosi 1,03 mg/dl (GFR standardowo przeliczony 67 ml/min/1,75 m²), utrzymują się stabilnie w ciągu ostatniego czasu. Chory nie prezentuje objawów niewydolności krążenia, nie ma niewydolności oddechowej.

Chorobę podstawową (PBL) rozpoznano w listopadzie 2010r, dotychczas był leczony: chlorambucylem z prednizonem (od czerwca 2013 r., 6 cykli bez poprawy), R-COP (krótka, przejściowa poprawa), ibrutynib od stycznia 2015 r. do czerwca 2018 r. (odstawienie z powodu progresji choroby), ponownie R-COP 3 cykle od czerwca do sierpnia 2018 r. (graniczna poprawa, szybka progresja węzłowa), R-B (od 12.10.2018 r.;

pierwszy cykl bez rituximabu; do 04.2019 r.) - łącznie 6 cykli; uzyskał remisję częściową, już po 2-3 m-cach od zakończenia leczenia widoczna była ewidentna progresja (limfadenopatia, brak apetytu, nasilające się wyniszczenie). Ze względu na progresję choroby oraz wcześniejszą nieskuteczność mniej agresywnego leczenia zaplanowano próbę uzyskania refundacji na leczenie wenetoklaksem i jako leczenie ratunkowe do czasu ewentualnej decyzji ponowne podanie chemioterapia rytuksymab + bendamustyna. Po 3 cyklach leczenia chory ma kliniczną poprawę (zmniejszenie dolegliwości brzusznych, poprawa apetytu, mniejsze osłabienie), ale tylko niewielką poprawę w badaniach obrazowych (USG j brzusznej - zmniejszenie długości śledziony o 1 cm, zmniejszenie części węzłów chłonnych o 0,5 do 1cm). Wobec względnie dobrej tolerancji chemioterapii (gorączka po chemioterapii - głównie podawanie leków przeciwgorączkowych, Hydrocortisone, bez konieczności antybiotykoterapii; leukopenia wymagająca stosowania czynnika wzrostu G-CSF) i braku alternatyw zaplanowano podanie do 6 cykli leczenia. Spodziewamy się odpowiedzi krótszej niż poprzednio - prawdopodobnie po 1- 2 m-cach bez leczenia u chorego nawrócą objawy choroby znacznie zaburzające jego funkcjonowanie. W trakcie ostatniej linii chemioterapii na razie, mimo wywiadu nawracających zakażeń płuc i oskrzeli nie było poważnej infekcji. Po 4 cyklach leczenia chory utrzymuje względnie prawidłową morfologię (WBC 3,3 tys/mm³, neu 1,0 tys/mm³, Hb 11,4g/dl, PLT 112 tys/mm³), bez większych toksyczności narządowych.

Jeśli chodzi o alternatywę - dla tego chorego nie mamy właściwie wyboru. Leczenie o potencjalnie niższej skuteczności typu chlorambucyl, czy kombinacje z cyklofosfamidem okazały się mało skuteczne. Obawiamy się większych toksyczności fludarabiny (i monoterapii, i w kombinacji), poza tym różnica skuteczności na rzecz fludarabiny nie jest na tyle znaczna, aby spodziewać się zdecydowanie lepszej odpowiedzi niż po bendamustynie. Rozważano sensowność stosowania obinatuzumabu, ale nie ma na to również finansowania, a w monoterapii czy leczeniu skojarzonym z klasyczną chemioterapią jest znaczne ryzyko niepowodzenia. Najlepszym wyjściem byłoby skojarzenie obinatuzumabu z wenetoklaksem ale koszty byłyby jeszcze większe. Co do idelalisibu nawet nie udało mi się ustalić jego dostępności, poza tym podobny mechanizm działania do ibrutynibu nie gwarantuje powodzenia leczenia. Optymalną wersją wydają się być więc zastosowanie wenetoklaksu, najchętniej z rituximabem jak w programie lekowym NFZ. Niestety z powodu ograniczenia WHO pacjent nie może być do niego włączony”.

Źródło: zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym

3.4 Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji

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

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Venclyxto.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Opinia Prezesa AOTMiT nr 44/2019 z dnia 19.06.2019 r.</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p/mutacji w genie TP53.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono jednoramienne badanie II fazy, w którym stosowano wenetoklaks u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową po niepowodzeniu leczeniem inbitorami receptora limfocytów B (BCRi – ang. B-cell receptor inhibitors). W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Według wyników ocenianych przez niezależną komisję, szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano brutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalizyb (post-IDE). Zarówno w grupie gdzie stosowano wcześniej ibrutyn b (post-IBR) jak i w grupie gdzie wcześniej stosowano idelalizyb, nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Wśród pacjentów z chroniczną białaczką limfoblastyczną, odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>post-IBR 70% i post-IDE 62%, a niemal wszystkie raportowane odpowiedzi miały charakter częściowy. Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2% pacjentów z grupy, w której pacjenci byli wcześniej nieskutecznie leczeni brutinem oraz nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej w grupie post-IDE.</p> <p>Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3./4. były: neutropenia, anemia, trombocytopenia.</p> <p>Należy mieć jednak na uwadze, że brak jest randomizowanych badań odnoszących się w bezpośredni sposób do wnioskowanej populacji.</p> <p>Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019 oraz British Society for Haematology 2018 rekomendują stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu nawrotowej/opornej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP 53. Natomiast wenetoklaks w monoterapii jest wymieniany jako jedna z opcji terapeutycznych przez wytyczne European Society for Medical Oncology 2015-2017 oraz National Institute for Health and Care Excellence 2019 u pacjentów z oporną/nawrotową postacią białaczki limfocytowej.</p>
<p>Opinie Rady Przejrzystości nr od 158/2019 do 163/2019 z dnia 17.06.2019 r.</p>	<p><u>Opinia 158/2019</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclxyto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688, we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP 53.</p> <p>Pozostałe opinie dla op. 7 tab. à 50 mg, 7 tab. à 50 mg, 14 tab. à 100 mg, 112 tab. à 100 mg analogiczne. Pełne treści opinii znajdują się w publikacjach załączonych do niniejszego opracowania.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 89/2017 z dnia 21.12.2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Venclxyto (wenetoklaks), 10 tab. powlekanych à 10 mg, - Venclxyto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, - Venclxyto (wenetoklaks), 5 tab. powlekanych à 50 mg, - Venclxyto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 50 mg, - Venclxyto (wenetoklaks), 7 tab. powlekanych à 100 mg, - Venclxyto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 100 mg, - Venclxyto (wenetoklaks), 112 tab. powlekanych à 100 mg, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, jakoś dostępnych dowodów naukowych oraz wiarygodność porównań i wyników przeprowadzonych analiz, uważa objęcie refundacją wnioskowanego produktu leczniczego za niezasadne.</p> <p>W ramach przedstawionych analiz wnioskodawca nie przedstawił żadnej pełnotekstowej publikacji odnoszącej się do jedynego prospektywnego badania odnoszącego się do skuteczności wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Badanie jeszcze nie zostało ukończone, a przewidywana data opublikowania końcowych danych to grudzień 2018 r.</p> <p>Skuteczność dla komparatora wyznaczono na podstawie danych dla pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorami receptora limfocytów B (BCRi – ang. B-cell receptor inhibitors) BCRi, którzy uczestniczyli w programie wczesnej dostępności dla ibrutinibu w Polsce. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona jedynie na 2 z 8 punktów w skali NICE.</p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawca zestawiał wyniki powyżej przedstawionych jednoramiennych badań wskazując na wyższość wnioskowanej technologii nad najlepszą terapią podtrzymującą. Jednakże należy mieć na uwadze znaczące różnice występujące pomiędzy nimi. Populacja z badania M14-032 oraz polska populacja post-BCRi różniły się średnim wiekiem i odsetkiem mężczyzn w grupach. W polskiej populacji post-BCRi oznaczano jedynie delecję w obszarze 17p, tj. nie oceniano ekspresji mutacji TP53.</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą, nawet po uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka nie jest kosztowo efektywna. Dodatkowo należy wskazać, że przedstawiony model cechowały ograniczenia wynikające zarówno z samej budowy jak i niepewności wyników analizy klinicznej na której został oparty. W badaniu M14-032 użyteczność pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą oceniono na 1,000, częściową odpowiedź na 0,893, a nieuzyskujących odpowiedzi na 0,823. Oznacza to, że pacjenci uzyskujący odpowiedź całkowitą po rozpoczęciu terapii wenetoklaksem znajdują się w najlepszym wyobraźnym stanie zdrowia. Podobnie pacjenci z odpowiedzią częściową, a nawet pacjenci nieuzyskujący odpowiedzi, wykazują bardzo wysokie użyteczności, sięgające 80 lub 90% stanu idealnego. Powyższe wyniki wydają się mało prawdopodobne z uwagi na wiek i ocenianą linię leczenia.</p> <p>Analiza wpływu na budżet nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wskazała na znaczne wydatki po stronie płatnika publicznego biorąc pod uwagę rozmiar populacji, którą obejmowałby wnioskowany program.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>W ramach uwag do analizy weryfikacyjnej wnioskodawca przekazał najświeższą publikację z 12 grudnia 2017 r. odnoszącą się do badania M14-032 – Jones 2017. Jest to pierwsza pełnotekstowa publikacja odnosząca się do skuteczności omawianej technologii. Zgodnie z jej wynikami mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentów stosujących wenetoklaks wynosi 24,7 miesięcy. Wskaźnik rocznego przeżycia całkowitego wynosił 91%, a roczne przeżycie wolne od progresji odnotowano u 75% pacjentów. Odpowiedź na leczeniu odnotowano u 70% pacjentów z czego: u 9% odpowiedź całkowitą, u 5% guzkową odpowiedź na leczenie, u 56% odpowiedź częściową.</p> <p>Przedstawione analizy wskazują na brak opłacalności kosztowej, znaczne obciążenie budżetu, a wyniki analizy kliniczne charakteryzują znaczne ograniczenia. Jednakże mając na uwadze fakt, że we wnioskowanym wskazaniu brak jest refundowanego, aktywnego leczenia oraz dostępna pełnotekstowa publikacja wskazuje na skuteczność wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę mechanizmów podziału ryzyka w obszarach w których zidentyfikowano ograniczenia, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto w ramach programu „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr od 156/2017 do 162/2017 z dnia 18.12.2017 r.</p>	<p><u>Stanowisko 156/2017</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), 14 tab. powlekanych à 10 mg, kod EAN 8054083013688, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Niedostateczna ilość informacji na temat skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii ibrutinibem bez delecji p17/mTP53, który ma być refundowany u tych pacjentów, krótki okres obserwacji i mierna jakość badań dotyczących skuteczności wenetoklaksu w populacji po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi u chorych bez delecji p17, bardzo wysoka częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3/4 oraz niezadowalająca efektywność kosztowa leczenia skłania Radę do przyjęcia stanowiska jak wyżej. Zdaniem Rady finansowanie wenetoklaksu w oparciu o dostępne dotychczas dane byłoby przedwczesne.</p> <p>Pozostałe opinie dla op. 7 tab. à 100 mg, 14 tab. à 100 mg, 7 tab. à 50 mg, 5 tab. à 50 mg, 10 tab. à 100 mg, 112 tab. à 100 mg analogiczne. Pełne treści opinii znajdują się w publikacjach załączonych do niniejszego opracowania.</p>

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

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

Klasyfikacja według kodów ICD-10

C91.1 – przewlekła białaczka limfatyczna

Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej występującą postacią białaczki w Europie i Ameryce Północnej. CLL rozpoznaje się co roku średnio u 5 osób na 100 000 mieszkańców. Natomiast u osób powyżej 60 roku życia wartość ta wzrasta i wynosi średnio 20 osób na 100 000 mieszkańców. Według szacunków CLL diagnozowana jest dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Rokowanie i przebieg naturalny

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

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

Źródło: Szczekliak 2018

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

Źródło: Studniak 2011

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Venclyxto, 112 tab. powlekanych à 100 mg, kod EAN 8054083013916
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XX52 antineoplasticum
Substancja czynna	wenetoklaks
Wnioskowane wskazanie	przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2

Dawkowanie	<p><u>Schemat miareczkowania dawki</u></p> <p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg, jak pokazano poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tydzień – dawka dobową 20 mg, 2. tydzień – dawka dobową 50 mg, 3. tydzień – dawka dobową 100 mg, 4. tydzień – dawka dobową 200 mg, 5. tydzień – dawka dobową 400 mg. <p><u>Dawkowanie po zakończeniu miareczkowania</u></p> <p>Zalecana dawka wenetoklaksu podawanego w skojarzeniu z rytuksymabem wynosi 400 mg raz na dobę. Rytuksymab należy podawać, gdy pacjent zakończył schemat miareczkowania dawki i przyjmował wenetoklaks w zalecanej dawce dobowej 400 mg przez 7 dni. Wenetoklaks należy przyjmować przez 24 miesiące począwszy od 1. dnia pierwszego cyklu stosowania rytuksymabu.</p> <p>Zalecana dawka wenetoklaksu w monoterapii wynosi 400 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje</p>
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Venclyxto jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. <i>B-cell lymphoma 2</i>). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. <i>mitochondrial outer membrane permeabilization</i>, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.</p>

Źródło: ChPL Venclyxto, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.12.2016 r.; ostatnie przedłużenie 6.09.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL, ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL) u dorosłych pacjentów, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</p> <p>Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub • u dorosłych pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.
Status leku sierocego	NIE Status leku sierocego od 6.12.2012 r. do października 2018 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt objęty dodatkowym monitorowaniem. Dopuszczenie warunkowe – produkt leczniczy odpowiada na niezaspokojoną potrzebę medyczną a korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają zagrożenia związane z akceptacją mniej wszechstronnych danych niż zazwyczaj.
Refundacja w Polsce	TAK (w ramach programu lekowego Zał. B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem) (ICD-10: C91.1)

Źródło: ChPL Venclyxto

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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z prośbą o opinię. W związku z krótkim terminem realizacji prac (5 dni roboczych) nie zgromadzono informacji niezbędnych do przedstawienia istotności stanu klinicznego.

6. Analiza kliniczna

6.1 Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i/lub wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia produktem leczniczym wenetoklaksem u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10 C91.1) dokonano aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego w czerwcu 2019 r. w następujących bazach publikacji medycznych MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.12.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (załącznik 12.2). W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

W wyniku wyszukiwania systematycznego, nie odnaleziono badań nowszych niż te, które zostały włączone do analizy klinicznej przedstawionej w raporcie OT.422.41.2019 dotyczącym zasadności finansowania produktu leczniczego: Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Charakterystykę i wyniki badań włączonych do przeglądu zaczerpnięto z powyższego raportu. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją porównujące VEN+RTX z BEND+RTX, którego opis zaczerpnięto z raportu OT.4331.27.2019 dotyczącego „Leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w ramach programu lekowego”.

Ze względu na ograniczoną ilość odnalezionych badań dotyczących terapii skojarzonej VEN + RTX, do opracowania włączono również publikacje zawierające opis leczenia w monoterapii (VEN).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji

PICOS	Opis	Komentarz
Populacja	Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ICD-10: C91.1)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia Kryterium włączenia stanowili pacjenci powyżej 18 r.ż.
Interwencja	Venclyxto (wenetoklaks)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	-
Typ badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane badania kontrolne (RCT).	W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez oraz randomizowanych badań kontrolnych (RCT) włączone zostaną badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy zostałyby włączone prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych do analizy zostałyby włączone inne badania oraz opisy serii przypadków. Włączono publikacje pełnotekstowe dostępne w postaci pełnych tekstów w języku polskim oraz angielskim.

6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono: 2 badania (M14 032, Mato 2016) oraz 1 badanie pierwotne z randomizacją (Murano), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:

- badanie II fazy M14-032, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa wenetoklaksu u pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczeniem inhibitorem BCRi (ibrutynibem lub idelalazybem). Jest to badanie w toku, jego dotychczasowe wyniki dostępne są w kilku publikacjach, aktualnie brak wersji pełnotekstowej);
- badanie Mato 2017 opisujące efektywność praktyczną wenetoklaksu;
- badanie MURANO oceniające skuteczność i bezpieczeństwo VEN+RTX vs BEND+RTX.

6.2.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań: M14-032, Mato 2017 i MURANO włączonych do przeglądu.

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>M14-032</p> <p>(Jones 2018, Jones 2016a, Jones 2016b, Jones 2016c, Jones 2015, Coutre 2018, Coutre 2016, Davids 2016b, Davids 2016d, Davids 2016e)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie, Genentech/Roche</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe, • międzynarodowe • nie randomizowane <p>pPrzypisanie do pojedynczej grupy</p> <ul style="list-style-type: none"> • open- label • badanie – II faza -oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu u pacjentów z oporną lub nawrotową postacią PBL po leczeniu BCRi. <p>Typ hipotezy: b.d.</p> <p>Interwencja:</p> <p>VEN - 20 mg/dobę, zwiększając dawkę w czasie 5. tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg/dobę), następnie 400 mg/dobę</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza PBL zgodnie z kryteriami iwCLL NCI-WG 2008;. • nawrót lub progresja choroby ze wskazaniem do leczenia po niepowodzeniu terapii BCRi; • ECOG \leq 2; • prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego opisane jako: ANC \geq 1000/μl; PLT \geq 30,000/μl; Hb \geq 8 g/dl; • klirens kreatyniny \geq50 ml/min i brak zaburzeń w zakresie krzepnięcia krwi i funkcjonowania wątroby <p>Liczba pacjentów: post-IBR - 43 post-IDE - 21</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DOR • TTP • PFS • OS • MRD
<p>Mato 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Typ badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe, • retrospektywne <p>• cel – zebranie informacji nt. odsetka pacjentów z PBL przerywających terapię BCRi, przyczyn przerwania terapii, wyników w grupie przerywającej leczenie oraz określenie algorytmu postępowania z wykorzystaniem leków z grupy BCRi i wenetoklaksu na podstawie danych z 9 amerykańskich ośrodków akademickich oraz rejestru <i>Connect® CLL Registry</i>.</p> <p>Typ hipotezy: b.d.</p> <p>Interwencja: VEN</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z PBL po przerwaniu leczenia inhibitorami BCR <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bd <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • post-BCRi - 26 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • Powody przerwania terapii
<p>MURANO</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie, Genentech</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy;</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>Superiority</i></p> <p>Zaślepienie: Nie</p> <p>Typ badania wg AOTMiT: IIA</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq18 lat; • zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii; 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS w ocenie badacza <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • EFS - przeżycie wolne od zdarzeń

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Opis utraty chorych z badania: Tak</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak</p> <p>Okres obserwacji: Analiza I: 23,8 (0,0–37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017) VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies. Analiza II: 36,0 (bd) (cut-off: 08.05.2018).</p> <p>Interwencja: Grupa VEN+RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VEN: 20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg), następnie 400 mg/dobę przez 2 lata od 1. dnia 1. 28-dniowego cyklu przyjmowania RTX, do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. • RTX: 375 mg/m² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m² w 2-6 28-dniowym cyklu. <p>Grupa BEND + RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEND: 70 mg/m² p.c. podawana iv w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli. <p>RTX: 375 mg/m² p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m² w 2-6 28-dniowym cyklu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1–3 wcześniejsze schematy leczenia (≥1 chemioterapia); • wynik w skali ECOG 0 lub 1; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby; • DOR ≥ 24 mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • transformacja PBL w formę agresywną (Richtera, DLBCL, białaczkę prolimfocytową) lub zajęcie OUN; • przebyty allogeniczny lub autologiczny SCT; • dysfunkcja głównych organów; • aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe; • terapia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4; • zakażenie wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub C; • niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień ≥3); • hemoliza autoimmunologiczna. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa VEN + RTX: 194 Grupa BEND + RTX: 195</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ORR- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • negatywizacja choroby resztkowej (MRD(-)), • jakość życia • bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0

Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

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

Badanie MURANO zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTMIT z 2016 roku. W związku z brakiem zaślepienia pacjentów i personelu ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym obszarze oceniono jako wysokie. Dodatkowo wyniki dla bezpieczeństwa były oceniane przez badacza, w związku z tym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny wyników dotyczących bezpieczeństwa uznano za wysokie.

Ograniczenia jakości badań:

- Badanie M14-032 to nadal trwająca jednoramienna próba kliniczna, na podstawie której Europejska Agencja ds. Leków dopuściła do obrotu produkt leczniczy Venclxyto, pomimo że jest to badanie II fazy. Aktualnie brak obecności randomizowanego badania III fazy, w którym oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania VEN w populacji dorosłych chorych na PBL po uprzednim niepowodzeniu terapii wykorzystujących BCRi (ibrutynib, idelalizyb) w porównaniu do jakiegokolwiek innej technologii

medycznej. Brak jest natomiast publikacji pełnotekstowych, w których znajdują się informacje o najwyższej wiarygodności.

- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO to niezakończona, wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Należy jednak pamiętać, że VEN + RTX został zarejestrowany w ramach tzw. warunkowej rejestracji (conditional approval), a to oznacza, że dane kliniczne dla ocenianej interwencji choć jeszcze niekompletne, w ocenie EMA wskazują na istotną korzyść terapeutyczną przewyższającą potencjalne ryzyko wynikające z zastosowania leku.
- Badanie MURANO zostało przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa, a główna różnica dotyczyła obecności zaburzeń cytogenetycznych (obecność del17 i/lub mTP53). Tym niemniej, w badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na ten czynnik, a uzyskane wyniki analizy w podgrupach potwierdzają, że przewaga schematu VEN + RTX nad BEND + RTX nie zależy od obecności lub braku del17p. W badaniu nie były dostępne także wyniki w populacji bez del17p i/lub mTP53 z opornością lub wczesnym nawrotem, mając jednak na uwadze fakt, że skuteczność VEN + RTX w populacji ogólnej jest niezależna od powyższych stanów klinicznych nie stanowi to istotnego ograniczenia.
- W badaniu MURANO nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania pomiędzy interwencją a komparatorem, w tym głównie w zakresie drogi podania. VEN to terapia stosowana doustnie, natomiast BEND oraz RTX podawane są dożylnie. Dodatkowo zarówno VEN jak i BEND cechują się określoną toksycznością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. w przypadku wprowadzenia dodatkowego wlewu zawierającego placebo, zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie stosunkowo łatwo zidentyfikowałyby rodzaj stosowanej terapii). W badaniu zastosowano natomiast zewnętrzną niezależną ocenę najważniejszych punktów końcowych (np. PFS, ORR), co dodatkowo minimalizuje ryzyko błędu detekcji.
- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.
- Ze względu na różnice w komparatorach pomiędzy tym z badania MURANO (bendamustyna+RTX) a wybranym dla wnioskowanego pacjenta, wyniki z badania MURANO przedstawiono wyłącznie w celach informacyjnych.

6.2.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.2.1 Analiza skuteczności

Badanie M14-032

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

W badaniu M14-032 w populacji wcześniej leczonej inhibitorami receptorów limfocytów B nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Mediana okresu leczenia w grupie post-IBR wynosiła 13 miesięcy oraz 9 miesięcy w grupie post-IDE. Według wyników ocenianych przez niezależną komisję, szacowane 6-miesięczne przeżycie całkowite pacjentów z grupy, u której wcześniej stosowano ibrutynib wynosiło 90% oraz 95% dla grupy, gdzie wcześniej stosowano idelalazyb. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 2. Przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53

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

Tabela 7. Odsetek pacjentów z przeżyciem całkowitym w populacji pacjentów z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53 oszacowany metodą Kaplana-Meiera

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

W obu analizach badania M14-032, zarówno w grupie gdzie stosowano wcześniej ibrutynib, jak i w grupie gdzie wcześniej stosowano idelalazyb, nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji. Szacowane 6- i 12-miesięczne przeżycie bez progresji choroby u chorych na PBL po wcześniejszym niepowodzeniu terapii BCRi wynosiło odpowiednio 89% i 72%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53

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

Odpowiedź na leczenie

W badaniu M14-032 wśród pacjentów z chroniczną białaczką limfoblastyczną, odsetek osób z odpowiedzią ogólną na leczenie wynosił w grupie post-IBR 70% i post-IDE 62%, a niemal wszystkie raportowane odpowiedzi miały charakter częściowy. Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2% pacjentów z grupy, w której pacjenci byli wcześniej nieskutecznie leczeni ibrutynibem oraz nie odnotowano żadnej odpowiedzi całkowitej w grupie post-IDE.

Tabela 9. Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53

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

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

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w populacji z PBL z/bez del17p i/lub mTP53 PBL

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

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

Tabela 11. Czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53

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

Tabela 12. Odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53

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

Mato 2017

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

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie VEN w populacji pacjentów z PBL po niepowodzeniu leczenia BCRi (Mato 2017)

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

MURANO

PFS w populacji ogólnej

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

Tabela 3. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

NR – not reached

Tabela 4. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

a) Wartości estymowane.

PFS w populacji z/bez del17p, mTP53

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

Tabela 5. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

NR – not reached

* Wartości raportowane przez autorów badania.

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

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

Tabela 6. Odsetek przeżyć wolnych od progresji w subpopulacjach badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

a) Wartości estymowane.

OS w populacji ogólnej

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

Tabela 7. Przeżycie całkowite w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

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

Tabela 8. Odsetek przeżyć całkowitych w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w populacji ogólnej

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

Tabela 9. Przeżycie wolne od zdarzeń w ocenie badacza dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

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

Tabela 10. Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

Odpowiedź na leczenie

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

Tabela 11. Odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

Punkt końcowy	VEN + RTX	BEND + RTX	VEN + RTX vs BEND + RTX		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95% CI]	
Okres obserwacji: 23,8 mies. (mediana)					
ORR	181/194 (93)	132/195 (68)	1,38 [1,24; 1,53]	NNT = 4 [4; 6]	<0,0001
CR + CRi	52/194 (27)	16/195 (8)	3,27 [1,93; 5,52]	NNT = 6 [4; 9]	<0,0001
nPR	6/194 (3)	12/195 (6)	0,50 [0,19; 1,31]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd

PR	123/194 (63)	104/195 (53)	1,19 [1,004; 1,41]	NNT = 10 [6; 310]	bd
SD^a	4/194 (2)	44/195 (23)	0,09 [0,03; 0,25]	NNT = 5 [4; 7]	bd
PD	3/194 (2)	6/195 (3)	0,50 [0,13; 1,98]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie w ocenie IRC w populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

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

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

Tabela 13. Odsetek pacjentów z MRD(-) dla populacji ogólnej badania MURANO dla porównania VEN + RTX vs BEND + RTX

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

Jakość życia

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

Tabela 14. Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 względem *baseline* w badaniu MURANO

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

*Wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie

**wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

6.2.2.2 Analiza bezpieczeństwa

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

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz stopnia 3./4. w populacji z PBL bez względu na obecność del17p i/lub mTP53

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

MURANO

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

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

Punkt końcowy	VEN + RTX n/N (%)	BEND + RTX n/N (%)	Porównanie		P
			RR [95% CI]	RD/NN(T)(H) [95% CI]	
AE					

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

a) Dane dla VEN w ramieniu VEN + RTX.

b) Dane dla BEND w ramieniu BEND + RTX.

c) Dane dla RTX w ramieniu VEN + RTX.

d) Dane dla RTX w ramieniu BEND + RTX.

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

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

Tabela 28. Ogólny profil bezpieczeństwa dla porównania VEN + RTX względem BEND + RTX w badaniu MURANO (okres obserwacji 23,8 m-cy (mediana))

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

a) Dane dla VEN w ramieniu VEN + RTX.

- b) Dane dla BEND w ramieniu BEND + RTX.
 c) Dane dla RTX w ramieniu VEN + RTX.
 d) Dane dla RTX w ramieniu BEND + RTX.

• **Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL Venclyxto:**

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

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

Tabela 29. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z CLL leczonych produktem Venclyxto

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

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclyxto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

Znaczna część pacjentów reagowała na lek Venclyxto po tym jak inne sposoby leczenia nie sprawdziły się lub okazały się nieskuteczne. Badania wykazały, że pacjenci z określonymi mutacjami genetycznymi (delecja 17p lub mutacje TP53), z powodu których nie można ich poddać chemioimmunoterapii, dobrze reagowali na leczenie. Ponadto zaobserwowano wysoką częstość reakcji u pacjentów, u których nie sprawdziło się wcześniejsze leczenie z zastosowaniem ibrutynibu lub idelalizybu. W przypadku stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lek Venclyxto wydłużył czas przeżycia pacjentów bez pogorszenia choroby.

Pod względem bezpieczeństwa działania niepożądane leku uznaje się za dopuszczalne. Istnieje wprawdzie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, komplikacji towarzyszącej zbyt szybkiemu niszczeniu komórek nowotworowych, ale ryzyko to można ograniczyć przez zastosowanie środków zapobiegawczych takich jak stopniowe zwiększanie dawki lub jej zmniejszanie w razie potrzeby.

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Venclyxto [dostęp: 22.12.2019]

8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r. produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C.91.1)”. Obecnie dostępnych jest pięć refundowanych prezentacji leku Venclyxto, tj. tabletki powlekane odpowiednio w dawkach: 10 mg, 50 mg i 100 mg.

Koszt terapii według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje zużycie 3 opakowań po 112 tabletek à 100 mg leku Venclyxto. Proponowane w zleceniu dawkowanie zakłada przyjmowanie od 3 tygodnia terapii: 100 mg/dobę, od 4 tyg.: 200 mg/dobę, od 5 tyg.: 400 mg/dobę.

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

Tabela 30. Dane o kosztach

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [zł] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [zł] ^B	Koszt 3-miesięcznej terapii [zł]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████
Według obwieszczenia MZ z dnia 1 listopada 2019 r.	21 840	24 766,56	74 299,68 (brutto)
Według komunikatu DGL za okres I-III.2019 r.	b.d.	b.d.	b.d.

^A – rozumiana jako cena zbytu netto

^B – z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

W złożonym wniosku, pismo znak PLD.46434.6955.2019.AK, koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie trzech opakowań Venclyxto (wenetoklaks) 112 tab. à 100 mg określono na ██████████.

Należy zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Venclyxto, oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu MZ, jest wyższa od ceny leku wynikającej z aktualnego Obwieszczenia MZ. W związku z tym, że zgodnie z art. 9 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) świadczeniodawca w celu realizacji świadczeń gwarantowanych jest obowiązany nabywać leki po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu powiększona o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa.

Zgodnie z ChPL Venclyxto (wenetoklaks) można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. Przy dawkowaniu zgodnym z ChPL MabThera (rytuksymab) koszt 90-dniowej (podania w 1., 29., 57. i 85 dniu) terapii rytuksymabem wyniósłby 31 945,39 zł. Przy szacowaniu kosztu przyjęto, że powierzchnia ciała pacjenta wynosi 1,7 m². Dane kosztowe na podstawie ostatnich dostępnych komunikatów DGL NFZ dot. chemioterapii (luty 2019; za IKA pro). Należy zaznaczyć, że rytuksymab stosuje się w 6. tygodniu terapii wenetoklaksem, po okresie stopniowego zwiększania dawki wenetoklaksu. (raport OT.422.41.2019)

Na podstawie dostępnych wytycznych klinicznych zdecydowano, że komparatorem dla ocenianej technologii może być produkt leczniczy Zydelig (idelalizyb).

Tabela 31 Ceny i koszty produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) oraz wybranego komparatora

Dane kosztowe [zł brutto] ^A	Venclyxto (wenetoklaks) (112 kaps. à 100 mg)		Zydelig (idelalizyb)	
	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL ⁺	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL ⁺
Koszt opakowania (Cena hurtowa brutto)	24 766,56	b.d.	b.d.	b.d.

Dane kosztowe [zł brutto] ^A	Venclyxto (wenetoklaks) (112 kaps. á 100 mg)		Zydelig (idelalizyb)	
	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL*	Koszt wg ceny z Obwieszczenia MZ	Koszt wg ceny DGL*
Koszt 1 mg leku	2,2113	b.d.	b.d.	b.d.
Koszt 3-mies. terapii	3 cykle (12 tyg. terapii)		12 tyg. terapii	
	74 299,68 (brutto)	b.d.	b.d.	b.d.

*Dane za okres grudzień 2018 – marzec 2019 r.;

^A z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%);

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

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

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

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Korzystano również z wyszukiwarki google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.12.2019 r. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte we wspomnianych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 : Pacjenci <65. r.ż. bez poważnych chorób współistniejących: Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kategoria 1) • wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1) • duvelisib • idelalizyb + rytuksymab <p>Pozostałe opcje terapeutyczne: alemtuzumabc ± rytuksymab, bendamustyna + rytuksymab, (bendamustyna, rytuksymab + ibrutynib), (bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb), wenetoklaks (zalecane jest leczenie profilaktyczne TLS oraz monitorowanie obciążenia nowotworu), chemioimmunoterapia (schematy FCRd, FC + ofatumumab, PCR, bendamustyna + rytuksymab), ofatumumab lub obintuzumab, lenalidomid ± rytuksymab, HDMP + rytuksymab, akalabrutynibg, idelalizyb.</p> <p>Pacjenci ≥65. r.ż. lub pacjenci młodszy z poważnymi chorobami współistniejącymi: Preferowane opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (kategoria 1) • wenetoklaks + rytuksymab (kategoria 1) • duvelisib • idelalizyb + rytuksymab <p>Pozostałe opcje terapeutyczne: akalabrutynibe, alemtuzumabc ± rytuksymab, chlorambucyl + rytuksymab, FCRd / PCR w zredukowanych dawkach, HDMP + rytuksymab, idelalizyb, lenalidomidf ± rytuksymab, ofatumumab / obintuzumab, wenetoklaks (zalecane jest leczenie profilaktyczne TLS oraz monitorowanie obciążenia nowotworu), rytuksymab w zagęszczonych dawkach (dose-dense), bendamustyna, rytuksymab ± ibrutynib / idelalizyb</p> <p><i>Wg wytycznych NCCN opcja terapeutyczna z kategoria 1 oznacza rekomendację ze względu na dostępność dowodów naukowych wysokiej jakości wskazujących na skuteczność terapii.</i></p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>II linia leczenie opornej lub nawrotowej CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem rekomendowany, jako opcja leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy przeszli co najmniej 1 wcześniejszą terapię. • Wenetoklaks w monoterapii rekomendowany u dorosłych z delecją 17p lub mutacją TP53, nieskutecznie leczonych inw bitorem receptora komórek B lub bez delecji 17p lub mutacji TP53, u których choroba postępuje zarówno po chemio-immunoterapii, jak i po inhibitorze szlaku receptora komórek B

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib w monoterapii zaleca się stosowanie samego ibrutinibu jako opcji leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, którzy mieli co najmniej 1 wcześniejszą terapię • Idelalisib w skojarzeniu z rytukumabem, jest zalecany w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej u dorosłych, gdy choroba została leczona, ale nastąpił nawrót w ciągu 24 miesięcy • Rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną i cyklofosfamidem jest zalecany jako opcja leczenia dla osób z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, z wyjątkiem gdy pacjent wykazuje oporność na fludarabinę (to znaczy nie reaguje na fludarabinę lub ma nawrót w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) lub był wcześniej leczony rytuksymabem, chyba że: w ramach badania klinicznego w dawce niższej niż dawka obecnie licencjonowana na przewlekłą białaczkę limfocytową lub w ramach badania klinicznego, w połączeniu z chemioterapią inną niż fludarabina i cyklofosfamid. <p>Fludarabina zalecana u pacjentów, którzy nie przeszli lub nie tolerują chemioterapii pierwszego rzutu i którzy w innym przypadku otrzymalby chemioterapię skojarzoną: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon (CHOP) lub cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizolon (CAP) lub cyklofosfamid, winkrystyna i prednizolon (CVP)</p>
<p align="center">BSH 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub monoterapia ibrutinibem (grade IB) • nie zaleca się dodawanie bendamustyny do BCR (grade IV) • wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem może być stosowany u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni schematem BCRi (grade IB) • chemioterapia powinna być rozważona u pacjentów w przypadku nawrotu po przedłużonej remisji (grade III) • wenetoklaks jest terapią z wyboru u pacjentów w przypadku braku odpowiedzi na leczenie BCR (grade III) <p><i>Siłę rekomendacji podano na podstawie metodologii GRADE, nie podano jednak szczegółowych informacji</i></p>
<p align="center">ESMO 2015-2017 (Europa)</p>	<p>Leczenie opornej/nawrotowej postaci CLL:</p> <p>Podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL; terapia I linii może być ponownie zastosowana jeśli nawrót lub progresja choroby wystąpiły co najmniej 24-36 miesięcy po chemoimmunoterapii i jeśli nie stwierdzono mutacji/delecji TP53.</p> <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemoimmunoterapii, 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"> • wenetoklaks • inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib, • idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, • inne schematy immunochemioterapii należy stosować tyko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji TP53. <p>Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemoimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p>Pacjentom, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie ani progresji choroby po leczeniu inhibitorami kinaz można zaproponować terapię innym inhibitorem kinaz lub antagonistą BCL2. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT.</p>
<p align="center">AHS 2018 (Kanada)</p>	<p>U pacjentów z wczesnym nawrotem choroby, który wystąpił do 24 miesięcy lub u pacjentów z opornością na leczenie, wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb + rytuksymab lub ibrutinib u pacjentów wysokiego ryzyka (nawrót choroby <36 mies. Od chemoimmunoterapii), a u także pacjentów z przeciwwskazaniem do terapii opartej na fludarabinie lub bendamustynie. <p>Pacjenci, u których wystąpiła nietolerancja na leczenie BCRi (ibrutinib, idelalizyb) mogą rozpocząć terapię za pomocą wenetoklaksu.</p> <p>W przypadku pacjentów• wysokiego ryzyka należy rozważyć badanie kliniczne.</p> <p>U pacjentów po długiej remisji trwającej powyżej 36 miesięcy zaleca się rozpoczęcie leczenia schematem FCR-chemioimmunoterapia złożona z fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu.</p>
<p align="center">PTHIT + PALG-CLL 2016 (Polska)</p>	<p>Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową CLL, w przypadku nawrotu do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii 1 linii lub oporności oraz braku delecji 17p lub mutacji TP 53:</p>

Autor, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci młodszy bez innych chorób: brutyn b, bendamustyna + rytuksymab, wysokie dawki metyloprednizolonu-R, badania kliniczne, w remisji rozważyć allo HSCT; • pacjenci starsi z współistniejącymi chorobami: ibrutynib*, bendamustyna + R, zredukowany FCR/CCR, HDMP/-R. <p>Leczenie pierwszej linii może być powtórzone, jeśli czas trwania remisji przekracza 12-24 miesięcy w przypadku chemioterapii i 24-36 miesięcy w przypadku immunochemioterapii. U tych chorych wskazane jest podanie schematu FCR lub CCR, szczególnie jeżeli nie otrzymali go w I linii.</p> <p>W przypadku wcześniejszego nawrotu lub opornej postaci CLL (określonej jako wczesny nawrót w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia) należy zastosować inne leczenie niż w I linii.</p> <p>Terapia zawierająca rytuksymab powinna być rozważona u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej tego leku.</p> <p>Bendamustyna w monoterapii lub połączeniu z rytuksymabem stanowi również opcję terapeutyczną u chorych w nawrocie lub opornych na wcześniejsze terapie nie zawierające tego leku. U wcześniej leczonych chorych można również stosować schematy zawierające alemtuzumab. Lekiem wykazującym skuteczność w grupie chorych opornych i nawrotowych jest ofatumumab.</p> <p>Allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) zalecana jest jedynie u chorych z grupy wysokiego ryzyka.</p>
<p>Allo-HSCT - Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Although allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab. BR – bendamustyna, rytuksymab. RCHOP – rytuksymab+cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon. OFAR – oksaliplatyna, fludarabina, cytarabina, rytuksymab. PCR – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab. R/R CLL – oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej, BCRi – inhibitor receptora limfocytów B (ang. B-cell receptor)</p>	

Komentarz analityków (podsumowanie treści powyższych wytycznych):

1. Odnaleziono 6 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z CLL bez delecji 17 p lub mutacji TP 53.
2. Wytyczne NCCN z 2019 r., NICE 2019 r. oraz BSH 2018 r. rekomendują w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL u pacjentów bez delecji 17 p lub mutacji TP 53 stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem. Wenetoklaks w monoterapii w przypadku opornej/nawrotowej postaci CLL jako opcje terapeutyczną wymieniają wytyczne ESMO 2015-2017 oraz NICE 2019.
3. Wytyczne NCCN 2019, NICE 2019 oraz ESMO 2015-2017 wśród alternatywnych dla wenetoklaksu terapii w ocenianym wskazaniu wymieniają ibrutynib oraz idealizyb w skojarzeniu z rytuksymabem.
4. Dodatkowo wytyczne NCCN 2019 zalecają stosowanie duvelisibu, jednak lek zawierający tę substancję czynną nie jest zarejestrowany w Polsce.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

- Przeprowadzono analizę pod kątem wskazania terapii alternatywnej u wnioskowanego pacjenta, uwzględniając zalecenia wskazane w wytycznych klinicznych, informacje z ChPL oraz uzyskane od lekarza prowadzącego.
- W związku z tym, iż u wnioskowanego pacjenta stosowano terapię ibrutynibem, został on wykluczony jako alternatywna forma leczenia.
- Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Venclxyto można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem MabThera (rytuksymab).
- Zydelig jest wskazany do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem lub ofatumumabem.
- Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla stosowania leku Venclxyto (wenetoklaks) może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem.
- Z korespondencji z lekarzem prowadzącym wynika, iż: „Jeśli chodzi o alternatywę - dla tego chorego nie mamy wyboru. Leczenie o potencjalnie niższej skuteczności typu chlorambucyl, czy kombinacje z cyklofosfamidem okazały się mało skuteczne. Obawiamy się większych toksyczności fludarabiny (i monoterapii, i w kombinacji), poza tym różnica skuteczności na rzecz fludarabiny nie jest na tyle znaczna, aby spodziewać się zdecydowanie lepszej odpowiedzi niż po bendamustynie. Rozważano sensowność stosowania obinatuzumabu, ale nie ma na to również finansowania, a w monoterapii czy leczeniu skojarzonym z klasyczną chemioterapią jest znaczne ryzyko niepowodzenia. Najlepszym

wyjściem byłoby skojarzenie obinotuzumabu z wenetoklaksem ale koszty byłyby jeszcze większe. Co do idelalisibu nawet nie udało mi się ustalić jego dostępności, poza tym podobny mechanizm działania do ibrutynibu nie gwarantuje powodzenia leczenia. Optymalną wersją wydają się być więc zastosowanie wenetoklaksu, najchętniej z rituximabem jak w programie lekowym NFZ. Niestety z powodu ograniczenia WHO pacjent nie może być do niego włączony”.

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

Skuteczność

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

Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała (pc.), kolejne cykle w dawce 500 mg/m² 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 PBL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci (95,9%) otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne 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 33. Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu

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

* 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 wskaźniki. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową ≥ 1 wymiarną oceną po punkcie początkowym;

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

Bezpieczeństwo

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

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

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

Tabela 34. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, otrzymujących idelalizyb

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

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

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

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

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

A phase 2 open-label study of the efficacy and safety of ABT-199 (GDC-0199) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) subjects with relapse or refractory to B-cell receptor signaling pathway inhibitor therapy. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02141282?term=NCT02141282&rank=1>.

Jones JA. (2016) Venetoclax activity in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7519.

Jones JA. Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #75.

Jones J. (2016) Venetoclax (VEN) monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 128(22):637

Jones JA. (2015) Preliminary results of a phase 2, open-label study of venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia relapsed after or refractory to ibrutinib or idelalisib therapy. *Blood* 126(23):715

M14-032

Jones J. et al. Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukaemia Progressing after Ibrutinib: a Multicentre, Open-Label Phase 2 Trial, *Lancet Oncol* . 2018 January ; 19(1): 65–75.

Coutre S. (2016) Venetoclax is active in CLL patients who have relapsed after or are refractory to ibrutinib or idelalisib. *EHA Learning Center* 133487:P599.

Davids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* 34:abstr 7528.

Davids MS. Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *2016 ASCO Annual Meeting*; 2016Board #84.

Davids MS. (2016) Integrated safety analysis of venetoclax monotherapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Learning Center* (133212):P426

Seymour JF, Davids MS, Roberts AW. (2016) Safety profile of venetoclax monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 128(4395):.

Coutre S. et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy, *Blood*. 2018 Apr 12; 131(15): 1704–1711

Mato 2017

Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, Howlett C, Skarbnik AP, Cheson BD, Zent CS, Pu JJ, Kiselev P, Foon K, Lenhart J, Henick Bachow S, i in. (2017) Optimal Sequencing of Ibrutinib, Idelalisib, and Venetoclax in Chronic Lymphocytic Leukemia: Results from a Multi-Center Study of 683 Patients. *Ann. Oncol*

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. (2018) Venetoclax-Rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(12):1107–1120.

(2018) ChPL Venclxyto (venetoclax). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_pl.pdf (27.11.2018).

Copur MS. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2142.

Deng R, Gibiansky L, Lu T, Li X, Lu D. (2018) Exposure-response analysis of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: phase 3 MURANO study. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 7 (SI):13-14 abstrakt 015.

Raport EMA 2018 dla produktu leczniczego Venclxyto. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/venclxyto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.

Ferhanoglu B. (2018) Venetoclax-Rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2141–2143.

Hillmen P, Kater AP, Seymour JF, Langerak AW, Eichhorst B. High, durable minimal residual disease negativity (MRD-) w/venetoclax + rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) CLL; MRD kinetics from phase 3 MURANO study. 2018.

Kater AP, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Kipps TJ. First prospective data on impact of minimal residual disease on long-term clinical outcomes after venetoclax plus rituximab versus bendamustine plus rituximab: phase III MURANO study [Materiał dostarczony przez Zamawiającego w postaci danych przeznaczonych do prezentacji w ramach konferencji ASH]. *ASH 2018*; 2018; abstrakt 695:

Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW. (2018) Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. [Publikacja dostarczona przez Zamawiającego w postaci manuskryptu przeznaczonego do druku]. *J. Oncol.*

Mobasher M, Huang J, Elstrom R, Elhamy M. (2014) Multicenter, phase III, open-label, randomized study in relapsed/refractory CLL to evaluate the benefit of GDC-0199 (ABT-199) plus rituximab compared with bendamustine plus rituximab. *J. Clin. Oncol.* 32(15_suppl):TPS7120.

(2018) Raport ClinicalTrials.gov do badania NCT02005471. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=02005471&rank=1>.

Ngai KMG. (2018) Does oral chemotherapy venetoclax combined with rituximab improve survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia? *J. Clin. Outcomes Manag.* 25(6):.

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, Hillmen P, D'Rozario JM. Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia - results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 Murano

study. *ASH 2017*; 2017; 130: LBA–2:.

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J. MURANO trial establishes feasibility of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) combination therapy in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) [Materiał dostarczony przez Zamawiającego w postaci danych przeznaczonych do prezentacji w ramach konferencji ASH]. *ASH 2018*; 2018abstrakt 184.

Seymour JF. (2018) Venetoclax-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 378(22):2143.

MURANO

Rekomendacje kliniczne

BSH 2018	Anna H. Schuh, et al., <i>Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia</i> British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd., 2018
ESMO 2015 - 2017	B. Eichhorst, et al., <i>Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology, 2015 B. Eichhorst, et al., <i>Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016</i> , Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology B. Eichhorst, et al., <i>Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online 27 June 2017</i> , Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology
NCCN 2019	Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 5.2019 – May 23, 2019
NICE 2019	NICE Pathway last updated: 08 May 2019, Blood and bone marrow cancers, Lymphoid leukaemia, (dostęp 10.06.2019 r.) https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers
PTHiT – PALG 2016	T. Robak, et al., <i>Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r. – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL</i> , Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, 2016
ASH 2018	Wytyczne AHS. AHS chronic lymphocytic leukemia. Clinical practice guideline LYHE-007. Dostęp: 24.2019 r. https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf

Pozostałe publikacje

ChPL Venclyxto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (wenetoklaks)
Szczelka 2018	Interna Szczelka 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1382-1388.
RPT OT.4331.27.2019	Analiza weryfikacyjna ws. wniosku o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.
RPT OT.422.41.2019	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.

12. Załączniki

12.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 18.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search (((((((leukemia[MeSH Terms]) OR (((leukaem*[Title/Abstract]) OR leukemi*[Title/Abstract]) OR leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((lymphocyte*[Title/Abstract]) OR Cell\$, lymphoid[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract])) OR CLL[Title/Abstract]) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh])) AND (((((Venetoclax[Title/Abstract]) OR Venclexta[Title/Abstract]) OR Venclyxto[Title/Abstract]) OR ABT-199[Title/Abstract]) OR GDC-0199[Title/Abstract]) OR RG7601[Title/Abstract]) OR BCL-2 inhibitor[Title/Abstract])) AND (((((idelalisib[Title/Abstract]) OR GS-1101[Title/Abstract]) OR Zydelig[Title/Abstract]) OR CAL\$101[Title/Abstract])) OR "idelalisib" [Supplementary Concept])	114
#29	Search (((idelalisib[Title/Abstract]) OR GS-1101[Title/Abstract]) OR Zydelig[Title/Abstract]) OR CAL\$101[Title/Abstract]) OR "idelalisib" [Supplementary Concept]	612
#28	Search (((idelalisib[Title/Abstract]) OR GS-1101[Title/Abstract]) OR Zydelig[Title/Abstract]) OR CAL\$101[Title/Abstract]	573
#27	Search (("idelalisib" [Supplementary Concept]) OR GS-1101[Title/Abstract]) OR Zydelig[Title/Abstract]) OR CAL\$101[Title/Abstract]	310
#26	Search "idelalisib" [Supplementary Concept]	258
#24	Search (((((((leukemia[MeSH Terms]) OR (((leukaem*[Title/Abstract]) OR leukemi*[Title/Abstract]) OR leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND (("Lymphocytes"[Mesh]) OR ((lymphocyte*[Title/Abstract]) OR Cell\$, lymphoid[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract])) OR CLL[Title/Abstract]) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh])) AND (((((Venetoclax[Title/Abstract]) OR Venclexta[Title/Abstract]) OR Venclyxto[Title/Abstract]) OR ABT-199[Title/Abstract]) OR GDC-0199[Title/Abstract]) OR RG7601[Title/Abstract]) OR BCL-2 inhibitor[Title/Abstract])	324
#23	Search (((((Venetoclax[Title/Abstract]) OR Venclexta[Title/Abstract]) OR Venclyxto[Title/Abstract]) OR ABT-199[Title/Abstract]) OR GDC-0199[Title/Abstract]) OR RG7601[Title/Abstract]) OR BCL-2 inhibitor[Title/Abstract]	1120
#22	Search BCL-2 inhibitor[Title/Abstract]	433
#21	Search RG7601[Title/Abstract]	1
#20	Search GDC-0199[Title/Abstract]	22
#19	Search ABT-199[Title/Abstract]	295
#18	Search Venclyxto[Title/Abstract]	1
#17	Search Venclyxcto	0
#16	Search Venclexta[Title/Abstract]	7

#15	Search Venetoclax[Title/Abstract]	656
#14	Search ((((((leukemia[MeSH Terms] OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR leukemi*[Title/Abstract] OR leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND ("Lymphocytes"[Mesh] OR ((lymphocyte*[Title/Abstract] OR Cell\$, lymphoid[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract])) OR CLL[Title/Abstract] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	27956
#13	Search ((((((leukemia[MeSH Terms] OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR leukemi*[Title/Abstract] OR leucocythaemi*[Title/Abstract]))) AND ("Lymphocytes"[Mesh] OR ((lymphocyte*[Title/Abstract] OR Cell\$, lymphoid[Title/Abstract]))) AND Chronic[Title/Abstract]	13672
#12	Search ("Lymphocytes"[Mesh] OR ((lymphocyte*[Title/Abstract] OR Cell\$, lymphoid[Title/Abstract])	669931
#11	Search CLL[Title/Abstract]	14230
#10	Search Chronic[Title/Abstract]	1128776
#9	Search "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	15767
#6	Search (lymphocyte*[Title/Abstract] OR Cell\$, lymphoid[Title/Abstract]	378141
#5	Search "Lymphocytes"[Mesh]	508540
#3	Search (leukemia[MeSH Terms] OR ((leukaem*[Title/Abstract] OR leukemi*[Title/Abstract] OR leucocythaemi*[Title/Abstract])	318017
#2	Search ((leukaem*[Title/Abstract] OR leukemi*[Title/Abstract] OR leucocythaemi*[Title/Abstract]	264377
#1	Search leukemia[MeSH Terms]	227927

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2019)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp chronic lymphatic leukemia/	42670
2	chronic lymphocytic leukemia.ab,kw,ti.	25337
3	1 or 2	45885
4	"leukem*".ab,kw,ti.	300475
5	"leucaem*".ab,kw,ti.	148
6	"leukaem*".ab,kw,ti.	48164
7	lymphocytic.ab,kw,ti.	70413
8	4 or 5 or 6	342571
9	7 and 8	39085
10	chronic.ab,kw,ti.	1571541
11	9 and 10	31663
12	cll.ab,kw,ti.	26023
13	3 or 11 or 12	52630
14	venetoclax.ab,kw,ti.	1509
15	exp venetoclax/	2620
16	14 or 15	2705

17	venclexta.ab,kw,ti.	8
18	venclyxto.ab,kw,ti.	3
19	abt-199.ab,kw,ti.	766
20	gdc-0199.ab,kw,ti.	102
21	rg7601.ab,kw,ti.	1
22	bcl\$2 inhibitor.ab,kw,ti.	387
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	3025
24	13 and 23	1225
25	exp idelalisib/	2264
26	idelalisib.ab,kw,ti.	1320
27	25 or 26	2377
28	24 and 27	438

Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 18.12.2019)

#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	4319
#2	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees	404
#3	#1 OR #2	4319
#4	(leukem*):ti,ab,kw	13249
#5	(leucaem*):ti,ab,kw	2
#6	(leukaem*):ti,ab,kw	2039
#7	#4 OR #5 OR #6	13920
#8	(lymphocytic):ti,ab,kw	2408
#9	(chronic):ti,ab,kw	135529
#10	#8 AND #9 AND #7	1522
#11	(CLL):ti,ab,kw	1302
#12	#3 OR #10 OR #11	5695
#13	(venetoclax):ti,ab,kw	186
#14	(Venclexta):ti,ab,kw	0
#15	(Venclyxto):ti,ab,kw	4
#16	(ABT-199):ti,ab,kw	41
#17	(GDC-0199):ti,ab,kw	19
#18	(RG7601):ti,ab,kw	0
#19	(BCL\$2 inhibitor):ti,ab,kw	152
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	269
#21	#12 AND #20	113
#22	(idelalisib):ti,ab,kw	153
#23	#21 AND #22	23

12.2 Diagram selekcji badań

