



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zydelig (idelalizyb)
we wskazaniu:
przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.39.2020

Data ukończenia: 6 maja 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gilead Sciences Ireland UC).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Ireland UC.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKT	kinaza serynowo-teroninowa AKT
allo-HSCT	allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych
BTKi	Inhibitor kinazy Brutona (Bruton's tyrosine kinase inhibitors)
CHOEP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizolon
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (chronic lymphocytic leukemia)
CR	całkowita remisja (complete remission)
DHAP	deksametazon, cytarabina, cisplatyna
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR/CCR	fludarabina/kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab
HDMP	wysokie dawki metyloprednizolonu
HR	iloraz hazardów, hazard względny (hazard ratio)
CVAD	cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon;
IgHV	geny kodujące części zmienne łańcucha ciężkiego immunoglobulin (Immunoglobulin Variable Heavy Chain)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)
JAK	kinaza tyrozynowa Janus (Janus kinase)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
mTOR	mTOR - ssaczy cel rapamycyny, kinaza mTOR (mammalian target of rapamycin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (overall response rate)
OS	całkowity czas przeżycia (overall survival)
PD	progresja choroby (progression of disease)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji (progression-free survival)
PI3Ki	inhibitory PI3K (Phosphoinositide 3-kinase inhibitors)
PR	częściowa remisja (partial remission)
PR-L	częściowa remisja z limfocytozą (partial remission with lymphocytosis)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
R	rytuksymab
RR	ryzyko względne (relative risk)
SD	stabilna choroba (stable disease)
SLL	chłoniak z małych limfocytów B (small lymphocytic lymphoma)

SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SYK	kinaza tyrozynowa śledziony (spleen tyrosine kinase)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	19
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	26
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.04.2020 r., znak PLD.4530.530.2020.AK (data wpływu do Agencji 17.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Zydelig (idelalizyb), tabl. powlekane á 150 mg we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej – *dotychczasowe leczenie: Rituximab (wstrząs), CHOEP¹, ibrutynib (badanie kliniczne), 1x DHAP², 1x Hyper-CVAD³ blok B, Venclxyto⁴*; obecność mutacji TP53.

W 2017 roku Zydelig (idelalizyb) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbieżnym z analizowanym – w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 85/2017, SRP 86/2017, RPA 51/2017].

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa

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

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, mutacje wykrywane technikami molekularnymi oraz zmiany ekspresji genu. 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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Według stanowisk eksperckich przedstawionych w raporcie Venclxyto OT.422.41.2019 skutkiem następstw przewlekłej białaczki limfocytowej jest przedwczesny zgon. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do opracowania włączono następujące dowody naukowe:

- Meta-analizę i przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych Puła 2019 (N=1866) dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocytu B (ang. *B cell receptor*, BCR), idelalizybu (N=897) i ibrutynibu (N=969) w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL);

¹ CHOEP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizolon;

² DHAP: deksametazon, cytarabina, cisplatyna;

³ Hyper-CVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; *Hyper* oznacza, że w ciągu dnia podawana jest więcej niż jedna dawka tego samego leku (http://bip.ihit.waw.pl/hyper-cvad_terapia_skojarzona.html);

⁴ Venclxyto: produkt leczniczy zawierający wenetoklaks.

- Retrospektywne badanie kohortowe Mato 2020 dotyczące skuteczności terapii stosowanych u pacjentów z CLL po zaprzestaniu stosowania leczenia wenetoklaksem (N=326, wcześniejsze leczenie ibrutynibem u 60% pacjentów) – grupa przyjmująca następnie inhibitory PI3K (idelalizyby lub duwelizyby) obejmowała 17 pacjentów.

Puła 2017

Meta-analiza, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocyta B (BCR) w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono 13 kwietnia 2017 r.

Do przeglądu włączono 22 publikacje, w tym artykuły opisujące wyniki dwóch badań klinicznych dotyczących ibrutynibu: Byrd 2014 (N=391); Chanan-Khan 2015 (N=578) oraz 10 publikacji opisujących wyniki trzech badań klinicznych dotyczących idelalizybu: Furman 2014 (N=220); Jones 2017 (N=261); Zelenetz, 2017 (N=416).

W badaniach oceniających skuteczność idelalizybu mutację TP53 występowały u 33–44% pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła powyżej 60 lat.

Przed rozpoczęciem terapii idelalizybem u pacjentów stosowano najczęściej: rytuksymab, cyklofosfamid, fludarabina, bendamustyna, chlorambucyl (brak informacji o stosowaniu ibrutynibu lub wenetoklaksu). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 1-12) (Furman 2014), 3 (IQR: 2-4) (Jones 2017) i 2 (IQR: 1-4) (Zelenetz, 2017).

Włączone badania porównywały skuteczność i bezpieczeństwo idelalizybu względem rytuksymabu (Furman 2014), ofatumumabu (Jones 2017) lub bendamustyny z rytuksymabem (Zelenetz 2017).

Wyniki metaanalizy wykazały, że w grupie pacjentów stosujących schematy leczenia z idelalizybem (N=491) odnotowano statystycznie istotne wydłużenie PFS (HR: 0,26; 95% CI: 0,18-0,37) oraz OS (HR: 0,59; 95% CI: 0,40-0,86) względem grupy kontrolnej (N=406). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w PFS w zależności od obecności delecji 17p. W obu grupach ryzyko progresji było niższe niż w grupach kontrolnych: W podgrupie pacjentów z delecją 17p wartość HR dla PFS wyniosła 0,29 (95% CI: 0,11-0,76), natomiast w podgrupie pacjentów, u których nie wykryto delecji 17p, współczynnik HR był równy 0,25 (95% CI: 0,18-0,34). Bez względu na stosowany schemat leczenia zaobserwowane różnice w PFS były istotne statystycznie na korzyść schematu z idelalizybem.

W badaniu Furman 2014 w grupie pacjentów, którzy stosowali idelalizyby z rytuksymabem (N=110) wskaźnik PFS w 24 tygodniu obserwacji wyniósł 93%, natomiast w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem (N=110) wyniósł 46%, HR=0,15 (95% CI: 0,08-0,28, p<0,001). Mediana PFS w grupie pacjentów leczonych idelalizybem nie została osiągnięta, mediana PFS w grupie kontrolnej wyniosła 5,5 miesiąca. Wskaźnik OS w 12 miesiącu obserwacji był wyższy w grupie stosującej idelalizyby (90%) niż w grupie kontrolnej (82%), HR=0,28 (95% CI: 0,09-0,86, p=0,02). W obu grupach mediana OS nie została osiągnięta w trakcie okresu obserwacji.

Mato 2020

Retrospektywne wielośrodkowe (31 ośrodków z USA, UE, Wielkiej Brytanii i Afryki) badanie kohortowe obejmujące pacjentów leczonych w latach 2014-2019. Celem publikacji była analiza wyników leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) za pomocą różnych schematów terapeutycznych, po zaprzestaniu leczenia standardową terapią – wenetoklaksem. Do badania włączono 326 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których przerwano terapię wenetoklaksem: 4% (n=13) stosowało lek jako pierwszą linię leczenia, natomiast 96% (n=313) w nawrotowej/ opornej CLL. Mediana liczby linii leczenia przed wenetoklaksem wyniosła 3 (0-11).

Wyjściowa charakterystyka dla części pacjentów z badania jest porównywalna do analizowanego w ramach niniejszego zlecenia przypadku: 45% pacjentów miało mutację TP53, 56% miało delecję 17p lub mutację TP53, a 60% stosowało ibrutynib przed wenetoklaksem.

W populacji pacjentów otrzymujących PI3Ki współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 46,9% (mniej niż połowa leczonych), podczas gdy w grupie leczonej BTKi – 53,4%. Mediana PFS wyniosła 5 miesięcy w grupie PI3Ki oraz 12 miesięcy w grupie BTKi. Odsetek pacjentów przerywających leczenie był wyższy w grupie PI3Ki w porównaniu do BTKi (78% vs 38%), z czego najczęstszym powodem była progresja choroby (58,3% vs 66,6%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł odpowiednio 25% i 8,3%.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Zydelig poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje dodatni, pod warunkiem, że idelalizyb jako leczenie pierwszego rzutu jest stosowany tylko u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do żadnej innej terapii, oraz że w charakterystyce produktu zostaną wprowadzone zmiany minimalizujące ryzyko poważnych infekcji.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zarówno polskie wytyczne jak i ogólnoeuropejskie w przypadku opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej oprócz idelalizubamu zalecają stosowanie ibrutynibu. W wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) dodatkowo zalecany jest także wenetoklaks. W wytycznych PTHiT/PALG-CLL 2016 wśród terapii alternatywnych dla idelalizumabu wymienione są także wysokie dawki metyloprednizolonu z rytuksymabem (HDMP-R). W obu wytycznych u pacjentów młodszych bez chorób współistniejących zaleca się allo-HSCT. Schematy wymienione w wytycznych są refundowane, zatem nie stanowią komparatora dla technologii wnioskowanej w ramach RDTL. Ibrutynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Wenetoklaks jest finansowany w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1)”. Metyloprednizolon w ramach refundacji aptecznej, rytuksymab w ramach katalogu chemioterapii.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (180 tabletek, 1 tabl. 2x dziennie) wynosi: ██████████ zł brutto (we wniosku nie podano kosztu netto).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 8 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów (w tym odsetka pacjentów, u których leczenie wenetoklaksem będzie nieskuteczne), czy czasu leczenia.

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

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.04.2020 r., znak PLD.4530.530.2020.AK (data wpływu do Agencji 17.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Zydelig (idelalizyb), tabl. powlekane á 150 mg we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej – *dotychczasowe leczenie: Rituximab (wstrząs), CHOEP⁵, ibrutinib (badanie kliniczne), 1x DHAP⁶, 1x Hyper-CVAD⁷ blok B, Venclxyto⁸*; obecność mutacji TP53.

W 2017 roku Zydelig (idelalizyb) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbliżonym do analizowanego – w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 85/2017, SRP 86/2017, RPA 51/2017].

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa

Definicja

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

[źródło: Raport OT.422.41.2019]

Epidemiologia

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

[źródło: Raport OT.422.41.2019]

Rokowanie

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

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

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

[źródło: Raport OT.422.41.2019]

⁵ CHOEP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizolon;

⁶ DHAP: deksametazon, cytarabina, cisplatyna;

⁷ Hyper-CVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; *Hyper* oznacza, że w ciągu dnia podawana jest więcej niż jedna dawka tego samego leku (http://bip.ihit.waw.pl/hyper-cvad_terapia_skojarzona.html);

⁸ Venclxyto: produkt leczniczy zawierający wenetoklaks.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

Według stanowisk eksperckich przedstawionych w raporcie Venclxyto OT.422.41.2019 skutkiem następstw przewlekłej białaczki limfocytowej jest przedwczesny zgon. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał: niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Zydelig (idelalizyb), tabl. powlekane á 150 mg
Wnioskowane wskazanie	przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1)
Wskazania zarejestrowane	Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) : <ul style="list-style-type: none"> • którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub • jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii. Produkt Zydelig jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. <i>Follicular Lymphoma</i> , FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia
Wnioskowane dawkowanie	150 mg 2x dziennie
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	idelalizyby	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; badania RCT; badania jednoramienne; badania obserwacyjne;	serie przypadków i opis przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące dowody naukowe:

- Meta-analizę i przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych Puła 2019 (N=1866) dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocyta B (ang. *B cell receptor*, BCR), idelalizybu (N=897) i ibrutynibu (N=969) w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL);
- Retrospektywne badanie kohortowe Mato 2020 dotyczące skuteczności terapii stosowanych u pacjentów z CLL po zaprzestaniu stosowania leczenia wenetoklaksem (N=326, wcześniejsze leczenie ibrutynibem u 60% pacjentów) – grupa przyjmująca następnie inhibitory PI3K (idelalizyby lub duwelizyby⁹) obejmowała 17 pacjentów.

Puła 2017

Meta-analiza, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocyta B w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono 13 kwietnia 2017 r.

Do przeglądu włączono 22 publikacje, w tym artykuły opisujące wyniki dwóch badań klinicznych dotyczących ibrutynibu: Byrd 2014 (N=391); Chanan-Khan 2015 (N=578) oraz 10 publikacji opisujących wyniki trzech badań klinicznych dotyczących idelalizybu: Furman 2014 (N=220); Jones 2017 (N=261); Zelenetz, 2017 (N=416).

Do badań dotyczących ibrutynibu włączono 969 pacjentów, podczas gdy badania dotyczące idelalizybu obejmowały 897 chorych, co stanowi łącznie 1866 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. We wszystkich analizowanych badaniach mediana wieku pacjentów wynosiła powyżej 60 lat, mężczyźni stanowili 69,3% badanej grupy.

⁹ Produkt leczniczy zarejestrowany przez FDA jako Cop ktra, nie został zarejestrowany przez EMA.

W badaniach oceniających skuteczność idelalizybu rozpoznanie opornej na leczenie lub nawrotowej CLL u wszystkich pacjentów oparto na kryteriach IWCLL (ang. *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*). Status mutacji genu IgHV oceniono we wszystkich badaniach, mutacja występowała ze zbliżoną częstością u 15,9-21,4% pacjentów. Mutację TP53 występowały u 33–44% pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła powyżej 60 lat.

Przed rozpoczęciem terapii idelalizybem u pacjentów stosowano najczęściej: rytuksymab, cyklofosfamid, fludarabina, bendamustyna, chlorambucyl (brak informacji o stosowaniu ibrutynibu lub wenetoklaksu). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 1-12) (Furman 2014), 3 (IQR: 2-4) (Jones 2017) i 2 (IQR: 1-4) (Zelenetz, 2017).

Włączone badania porównywały skuteczność i bezpieczeństwo idelalizybu względem rytuksymabu (Furman 2014), ofatumumabu (Jones 2017) lub bendamustyny z rytuksymabem (Zelenetz 2017). We wszystkich badaniach głównym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS). W badaniach Furman 2014 oraz Zelenetz 2017 ryzyko zaistnienia błędu systematycznego zostało określone jako niskie. W otwartym badaniu Jones 2017, ze względu na brak jasnego opisu zastosowanych metod badawczych stwierdzono niejasne ryzyko błędu systematycznego w trzech kategoriach: generowania próby losowej, utajenia kodu alokacji oraz zaślepienia uczestników badania i personelu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Charakterystyka badań dotyczących idelalizybu włączonych do przeglądu Puła 2017

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Furman 2014 (NCT01539512) <u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, III fazy. Diagnoza CLL oraz odpowiedź kliniczna zdefiniowana zgodnie z kryteriami IWCLL (ang. <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>). Okres włączenia do badania: maj 2012 – sierpień 2013 <u>Interwencja badana:</u> Idelalizybu + rytuksymab <u>Interwencja kontrolna:</u> placebo + rytuksymab Przeprowadzono analizę w podgrupach i randomizację warstwową. Liczba pacjentów u których przerwano terapię (%): 74 (34%)	<u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z postępującą CLL w przebiegu 24 miesięcy po ostatnim leczeniu i którzy nie mogli otrzymać leków cytotoksycznych ze względu na jeden lub więcej z następujących powodów: ciężka neutropenia lub małopłytkowość spowodowana mielotoksycznością związaną z poprzednimi terapiami, klirens kreatyniny mniejszy niż 60 ml/min., powyżej 6 punktów wg skali CIRIS (ang. <i>cumulative illness rating scale</i>) dla chorób współistniejących niezwiązanych z CLL. Wcześniejsze leczenie obejmowało zastosowanie przeciwciała anti-CD20 lub co najmniej dwa schematy chemioterapii lekami cytotoksycznymi. <u>Kryteria wykluczenia*:</u> Zespół Richtera, zespół mielodysplastyczny pośredniego lub wysokiego ryzyka, potwierdzone ogólne zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe w momencie randomizacji. Uprzednie leczenie inhibitorem BTK, JAS, mTOR, PI3K, SYK. <u>% mężczyzn:</u> 65,5% <u>Mediana wieku (zakres):</u> Interwencja badana: 71 (48-90) Interwencja kontrolna: 71 (47-92) <u>Liczba pacjentów (% pacjentów z del17p lub mTP53):</u> Interwencja badana: 110 (42%) Interwencja kontrolna: 110 (45%) <u>Mediana liczby leków (zakres):</u> Interwencja badana: 3 (1-12) Interwencja kontrolna: 3 (1-9) <u>Poprzednie leczenie (% pacjentów Interwencja vs kontrola):</u> rytuksymab (91% vs 88%), cyklofosfamid (64% vs 70%), fludarabina (56% vs 64%), bendamustyna (58% vs 54%), chlorambucyl (31% vs 22%).	<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji, - całkowity czas przeżycia, - ogólna odpowiedź na leczenie, - całkowita odpowiedź na leczenie, - zmniejszenie limfadenopatii (powiększonych węzłów chłonnych) $\geq 50\%$, - HRQL, - Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Jones 2017 (NCT01659021)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Badanie otwarte, wielośrodkowe, III fazy.</p> <p>Diagnoza CLL oraz odpowiedź kliniczna zdefiniowana zgodnie z kryteriami IWCLL (ang. <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>).</p> <p>Okres włączenia do badania: grudzień 2012 – marzec 2013</p> <p><u>Interwencja badana:</u> Idelalizyb + ofatumumab</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> ofatumumab</p> <p>Przeprowadzono analizę w podgrupach i randomizację warstwową.</p> <p>Liczba pacjentów u których przerwano terapię (%): 211 (80%)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci wcześniej leczeni ≥ 2 cyklami analogu purynowego lub bendamustyny, postęp choroby w czasie krótszym niż 24 miesiące od zakończenia ostatniej terapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Zespół Richtera lub inna zmiana histologiczna CLL, transplantacje allogeniczne komórek macierzystych lub narządów, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby lub inne przewlekłe zaburzenia czynności wątroby. Pacjenci którzy stosowali wcześniej inh bitor AKT, BTK, JAK, mTOR, PI3K lub SYK. Pacjenci, którzy otrzymywali ofatumumab i w ciągu 6 mies. nastąpiła progresja choroby.</p> <p><u>% mężczyzn:</u> 71%</p> <p><u>Mediana wieku (IQR):</u> 68 (61-74)</p> <p><u>Liczba pacjentów (% pacjentów z del17p lub mTP53):</u> 261 (40%)</p> <p>Interwencja badana: 174 Interwencja kontrolna: 87</p> <p><u>Mediana liczby wcześniejszych terapii (IQR):</u> Interwencja badana: 3 (2-4) Interwencja kontrolna: 3 (2-5)</p> <p><u>Poprzednie leczenie (% pacjentów Interwencja vs kontrola):</u> rytuksymab (93% vs 94%), fludrabina (84% vs 86%), cyklofosfamid (76% vs 77%), bendamustyna (52% vs 45%), chlorambucyl (33% vs 28%), ofatumumab (2% vs 9%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji, - całkowity czas przeżycia, - ogólna odpowiedź na leczenie, - całkowita odpowiedź na leczenie, - zmniejszenie limfadenopatii (powiększonych węzłów chłonnych) o $\geq 50\%$.
<p>Zelenetz 2017 (NCT01569295)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Gilead Sciences</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe, III fazy.</p> <p>Diagnoza CLL oraz odpowiedź kliniczna zdefiniowana zgodnie z kryteriami IWCLL (ang. <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>).</p> <p>Okres włączenia do badania: czerwiec 2012 – sierpień 2014</p> <p><u>Interwencja badana:</u> Idelalizyb + bendamustyna + rytuksymab</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> placebo + bendamustyna + rytuksymab</p> <p>Przeprowadzono analizę w podgrupach i randomizację warstwową.</p> <p>Liczba pacjentów u których przerwano terapię (%): 93 (22%)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci wcześniej leczeni analogiem puryny lub bendamustyną oraz przeciwciałem anti-CD20. Progresja choroby w ciągu 36 mies. od ukończenia ostatniej terapii, zaprzestanie leczenia 3 tyg. przed randomizacją. Pacjenci u których można zastosować leki cytotoksyczne oraz wynik w skali sprawności wg Karnofsky'ego ≥ 60.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Zespół Richtera, zespół mielodysplastyczny pośredniego lub wysokiego ryzyka. CLL oporna na leczenie bendamustyną, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, zapalenie płuc, terapia immunosupresyjna inna niż leczenie kortykosteroidami, leczenie inhibitorami AKT, BTK, JAK, mTOR, PI3K lub SYK.</p> <p><u>% mężczyzn:</u> 76%</p> <p><u>mediana wieku (IQR):</u> Interwencja badana: 62 (56-69) Interwencja kontrolna: 64 (56-70)</p> <p><u>Liczba pacjentów (% pacjentów z del17p lub mTP53):</u> 416 (33%)</p> <p>Interwencja badana: 207 Interwencja kontrolna: 209</p> <p><u>Mediana liczby wcześniejszych terapii (IQR):</u> Interwencja badana: 2 (1-4) Interwencja kontrolna: 2 (1-4)</p> <p><u>Poprzednie leczenie (% pacjentów Interwencja vs kontrola):</u> schemat z fludrabina (93% vs 90%), fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (68% vs 66%), fludrabina i cyklofosfamid (24% vs 21%), chlorambucyl (18% vs 18%), schemat z bendamustyną (18% vs 11%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji, - całkowity czas przeżycia, - ogólna odpowiedź na leczenie, - całkowita odpowiedź na leczenie, - zmniejszenie limfadenopatii (powiększonych węzłów chłonnych) o $\geq 50\%$.

*Wybrane kryteria wykluczenia na podstawie raportu nr OT.4351.22.2017

Mato 2020

Badanie Mato 2020 jest retrospektywnym, kohortowym, wielośrodkowym badaniem (31 ośrodków z USA, UE, Wielkiej Brytanii i Afryki) obejmującym pacjentów leczonych w latach 2014-2019. Celem publikacji była analiza wyników leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) za pomocą różnych schematów terapeutycznych, po zaprzestaniu leczenia standardową terapią – wenetoklaksem. Do badania włączono 326 pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których przerwano terapię wenetoklaksem: 4% (n=13) stosowało lek jako pierwszą linię leczenia, natomiast 96% (n=313) w nawrotowej/ odpornej CLL. Mediana liczby linii leczenia przed wenetoklaksem wyniosła 3 (0-11).

Wyjściowa charakterystyka dla części pacjentów z badania jest porównywalna do analizowanego w ramach niniejszego zlecenia przypadku: 45% pacjentów miało mutację TP53, 56% miało delecję 17p lub mutację TP53, a 60% stosowało ibrutinib przed wenetoklaksem.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Puła 2017

U pacjentów z oporną na leczenie lub nawracającą CLL/SLL, którzy stosowali inhibitory BCR (idelalizyb lub ibrutinib) wyniki metaanalizy wykazały statystycznie istotny dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS), a także statystycznie istotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie względem grupy kontrolnej. W grupie pacjentów stosujących inhibitory BCR odnotowano zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) dowolnego stopnia w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (RR: 1,02; 95% CI: 1,00–1,03, p=0,04). Nie stwierdzono statystycznie istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia AE powodującego przerwanie leczenia lub śmierć. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy idelalizybem a ibrutinibem.

Poniżej zostały przedstawione sumaryczne wyniki badań, które porównywały skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia z idelalizybem względem rytuksymabu (Furman 2014), ofatumumabu (Jones 2017) oraz bendamustyny z rytuksymabem (Zelenetz 2017) (szczegóły: Tabela 3)

Wyniki metaanalizy wykazały, że w grupie pacjentów stosujących schematy leczenia z idelalizybem (N=491) odnotowano statystycznie istotne wydłużenie PFS (HR: 0,26; 95% CI: 0,18-0,37) oraz OS (HR: 0,59; 95% CI: 0,40-0,86) względem grupy kontrolnej (N=406). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w PFS w zależności od obecności delecji 17p. W obu grupach ryzyko progresji było niższe niż w grupach kontrolnych: W podgrupie pacjentów z delecją 17p wartość HR dla PFS wyniosła 0,29 (95% CI: 0,11-0,76), natomiast w podgrupie pacjentów, u których nie wykryto delecji 17p, współczynnik HR był równy 0,25 (95% CI: 0,18-0,34). Bez względu na stosowany schemat leczenia zaobserwowane różnice w PFS były istotne statystycznie na korzyść schematu z idelalizybem.

W badaniu Furman 2014 w grupie pacjentów, którzy stosowali idelalizyb z rytuksymabem (N=110) wskaźnik PFS w 24 tygodniu obserwacji wyniósł 93%, natomiast w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem (N=110) wyniósł 46%, HR=0,15 (95% CI: 0,08-0,28, p<0,001). Mediana PFS w grupie pacjentów leczonych idelalizybem nie została osiągnięta, mediana PFS w grupie kontrolnej wyniosła 5,5 miesiąca. Wskaźnik OS w 12 miesiącu obserwacji był wyższy w grupie stosującej idelalizyb (90%) niż w grupie kontrolnej (82%), HR=0,28 (95% CI: 0,09-0,86, p=0,02). W obu grupach mediana OS nie została osiągnięta w trakcie okresu obserwacji.

W badaniu Jones 2017 w grupie pacjentów stosujących idelalizyb z ofatumabem (N=174) mediana PFS wyniosła 16,3 miesiące (95% CI: 13,6-17,8), natomiast w grupie pacjentów leczonych wyłącznie ofatumabem (N=87) mediana była równa 8,0 miesiące (5,7–8,2) (HR: 0,27, 95% CI 0,19–0,39, p<0,0001). Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach.

W badaniu Zelenetz 2017 w grupie pacjentów stosujących idelalizyb z bendamustyną i rytuksymabem (N=207) mediana PFS wyniosła 20,8 miesiące (95% CI: 16,6-26,4), w grupie placebo (N=209) mediana wyniosła 11,1 miesiące (95% CI: 8,9-11,1) (HR: 0,33, 95% CI 0,25–0,44, p<0,0001) w trakcie okresu obserwacji (mediana 14 miesięcy, IQR 7-18).

Wyniki metaanalizy wykazały, że w grupie pacjentów stosujących schematy leczenia z idelalizybem (N=458) nastąpił ponad 3-krotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR: 3,32; 95% CI: 1,20-9,16). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi częściowej było 3-krotnie wyższe (RR: 3,27; 95% CI: 1,16-9,19) niż w grupie kontrolnej (N=377). Dla odpowiedzi całkowitej nie uzyskano różnicy istotnej statystycznie. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 88% (RR: 0,12, 95% CI: 0,02-0,67) względem grupy kontrolnej.

W grupie pacjentów stosujących idelalizyb (N=490) nie odnotowano zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) każdego stopnia w porównaniu do grupy pacjentów z CLL stosujących inne terapie (N=402) (RR: 1,01; 95% CI: 0,99-1,04). Ryzyko wystąpienia AE stopnia 3 lub 4 było większe o 33% (RR: 1,33; 95% CI: 1,09-1,62), w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych ryzyko wzrosło o 38% (RR: 1,38; 95% CI: 1,08-1,76). Nie stwierdzono statycznie istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia AE powodującego przerwanie leczenia (RR: 1,11; 95% CI: 0,51-2,44) lub śmierć (RR: 0,80; 95% CI: 0,16-4,07).

Mato 2020

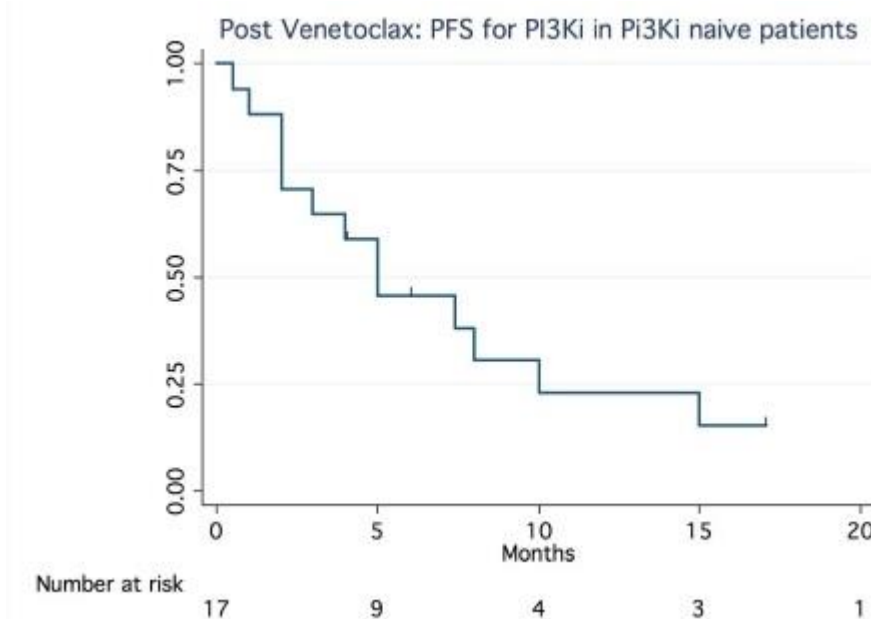
W opracowaniu przedstawione zostaną wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (w tym wenetoklaksu i inhibitorów BTK, do których należy ibrutynib) zastosowano inhibitory PI3K (m.in. idelalizyb) oraz w celach porównawczych pacjentów, u których ponownie zastosowano inhibitory BTK (m.in. ibrutynib). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie u pacjentów z CLL leczonych uprzednio wenetoklaksem

Kolejne terapie	PI3Ki	BTKi
Zastosowane leki po wenetoklaksie	Idelalizyb Duvelizib	Ibrutynib Akalabrutynib Niekowalencyjne BTKi
Leczenie przed wenetoklaksem	Uprzednio nieleczeni PI3Ki Leczeni BTKi	Leczeni BTKi 33% - nietolerancja BTKi 66% - oporność na BTKi
Liczba pacjentów	17	30
Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	4 (1-6)	4 (1-11)
ORR	46,9%	53,4%
CR	5,9%	10,0%
PR	35,2%	26,7%
PR-L	5,8%	16,7%
SD	23,7%	23,3%
PD	29,4%	23,3%
Mediana PFS (miesiące)	5	12
Mediana follow-up (miesiące)	5,0	3,5
Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie	78%	38%
Przyczyny przerywania leczenia (% pacjentów, którzy przegrali leczenie z danego powodu)		
Progresja choroby	58,3%	66,6%
Zdarzenia niepożądane	25%	8,3%
Transformacje	16,7%	-
Zgony niezwiązane z leczeniem	-	8,3%
Nagły zgon związany z leczeniem	-	16,6%

BTKi – inhibitory BTK; CR – całkowita remisja; ORR – współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie; PR – częściowa remisja; PR-L – częściowa remisja z limfocytozą; SD – stabilna choroba; PD – progresja choroby; PFS – przeżycie bez progresji; PI3Ki – inhibitory PI3K.

W populacji pacjentów otrzymujących PI3Ki współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 46,9% (mniej niż połowa leczonych), podczas gdy w grupie leczonej BTKi – 53,4%. Mediana PFS wyniosła 5 miesięcy w grupie PI3Ki (patrz: Wykres 1) oraz 12 miesięcy w grupie BTKi. Odsetek pacjentów przerywających leczenie był wyższy w grupie PI3Ki w porównaniu do BTKi (78% vs 38%), z czego najczęstszym powodem była progresja choroby (58,3% vs 66,6%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł odpowiednio 25% i 8,3%.



Wykres 1. Krzywa PFS w subpopulacji leczonej inhibitorami PI3K

Według autorów publikacji brak trwałej remisji choroby obserwowany w subpopulacji pacjentów leczonej inhibitorami PI3K (w tym idelalizybem) po leczeniu inhibitorami BTK i wenetoklaksem może sugerować nakładanie się oporności na leczenie poszczególnymi terapiami, aczkolwiek takie stwierdzenie wymaga dalszych badań. Zauważono również, że obecnie dostępne inhibitory PI3K badane były w populacjach pacjentów zasadniczo nieleczonych BTKi i nieleczonych wenetoklaksem, w związku z czym obserwowane wyniki mogą nie przekładać się na populację pacjentów wcześniej leczonych.

Autorzy badania stwierdzili, że inhibitory PI3K nie są skuteczne w leczeniu pacjentów uprzednio leczonych dwiema nowymi terapiami, co jak wcześniej zaznaczono, może być spowodowane nakładaniem się oporności na inhibitory PI3K z opornością na inhibitory BTK i/lub wenetoklaks

Komentarz Agencji

Dowody naukowe dotyczące stosowania idelalizybu u pacjentów z oporną na leczenie lub nawracającą CLL są liczne, należy jednak zwrócić uwagę, iż ich podstawowym ograniczeniem jest fakt, że w większości nie dotyczą pacjentów leczonych uprzednio obiema tzw. nowymi terapiami, tj. ibrutynibem i wenetoklaksem, a więc pacjentów będących główną grupą docelową dla idelalizybu stosowanego w ramach RDTL czyli po wyczerpaniu wszystkich refundowanych opcji terapeutycznych. W niniejszym opracowaniu zdecydowano się przedstawić wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Puła 2017, ze względu na wysoką jakość uwzględnionych w nim dowodów naukowych (badania RCT dotyczące idelalizybu stosowanego w różnych schematach), a także fakt, że wyniki przeglądu mogą odnosić się do tej grupy pacjentów, którzy ubiegając się o terapię idelalizybem nie stosowali wcześniej ibrutynibu i wenetoklaksu ze względu na przeciwwskazania. Należy jednak zwrócić uwagę, że wyniki te wydają się nie przekładać się na populację pacjentów uprzednio stosujących te terapie.

Według autorów przeglądu Puła 2017 inhibitory BCR, w tym idelalizyb, są skuteczniejsze od alternatywnych interwencji w zakresie PFS, OS czy też uzyskania odpowiedzi na leczenie, a obecność delecji 17p wykazuje trend w kierunku gorszego PFS, jednak nie wykazano istotności statystycznej dla tej korelacji. Badania włączone do przeglądu dotyczą jednak pacjentów wcześniej nieleczonych ibrutynibem i wenetoklaksem. Natomiast według badania retrospektywnego Mato 2020 inhibitory PI3K (idelalizyb lub duwelizyb) zastosowanie po uprzednim leczeniu wenetoklaksem i inhibitorami BTK (ibrutynib) wydają się nie być skuteczne w tej grupie pacjentów: ORR=46,9%, mediana PFS 5 m-cy, zaprzestanie leczenia u 78%, głównie ze względu na progresję CLL. Większe korzyści zdaje się przynosić pacjentom ponowne zastosowanie inhibitorów BTK: dla nieznacznie tylko większego ORR=53,4%, mediana PFS 12 m-cy, zaprzestanie leczenia 38%. Zdaniem autorów badania może to sugerować, potencjalne występowanie oporności na inhibitory PI3K w przypadku oporności na inhibitory BTK i/lub wenetoklaks. Należy jednak podkreślić, że jak wskazują sami autorzy wyniki te dotyczą małej liczby pacjentów stosujących inhibitory PI3K (N=17) i wymagają potwierdzenia badaniami dotyczącymi większej populacji.

W badaniu Mato 2020 nie odniesiono się do znaczenia dla skuteczności leczenia obecności delecji 17p/ mutacji TP53.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z trzech ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych¹⁰ stopnia ≥ 3 produktu Zydelig należą: Zakażenia (w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* i CMV), neutropenia, limfocytoza, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – ciężkie zakażenia:

Leczenia produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego.

Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Odnalezione komunikaty bezpieczeństwa zawierają informacje uwzględnione w ChPL leku Zydelig, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia.

¹⁰ Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania idelalizybu w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Zydelig (patrz rozdział 2.3 niniejszego opracowania), poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje dodatni, pod warunkiem, że idelalizyb jako leczenie pierwszego rzutu jest stosowany tylko u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do żadnej innej terapii, oraz że w charakterystyce produktu zostaną wprowadzone zmiany minimalizujące ryzyko poważnych infekcji.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z trzech ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 24.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>
 - Polish Adult Leukemia Group (PALG) czyli Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, <https://palg.pl/>
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- ogólnoeuropejskie:
 - European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- światowe:
 - International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim:
 - przewlekła białaczka limfocytowa / PBLoraz
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim:
 - chronic lymphocytic leukemia / CLLoraz
 - european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

Wyszukiwanie ograniczono do zaleceń opublikowanych po 2014 roku, tj. po dacie dopuszczenia produktu leczniczego Zydelig do obrotu przez EMA (18.09.2014 r.). W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne: polskie PTHiT/PALG-CLL 2016 i ogólnoeuropejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2017).

Według polskich wytycznych PTHiT/PALG-CLL 2016 idelalizyb w skojarzeniu z ibrutynibem jest zalecany u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP 53 – zarówno u pacjentów z nawrotem do 24 miesięcy jak i po 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii I linii, a także w przypadku oporności. Ponadto na tym etapie ścieżki terapeutycznej wytyczne zalecają ibrutynib, HDMP/-R, udział w badaniach klinicznych.

Według wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) pacjenci z niepowodzeniem terapii z zastosowaniem inhibitorów BCR powinni przejść na leczenie antagonistami BCL2, jeśli są dostępne. Terapią drugiego wyboru jest zmiana leczenia na inny inhibitor BCR, np. z inhibitora BTK na inhibitor PI3K lub na odwrót (idelalizyb jest inhibitorem BTK).

Należy zwrócić uwagę, że o ile w polskich wytycznych idelalizyb pojawia się tylko w ścieżce terapeutycznej dla pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, to w wytycznych ogólnoeuropejskich nie ma takiego ograniczenia.

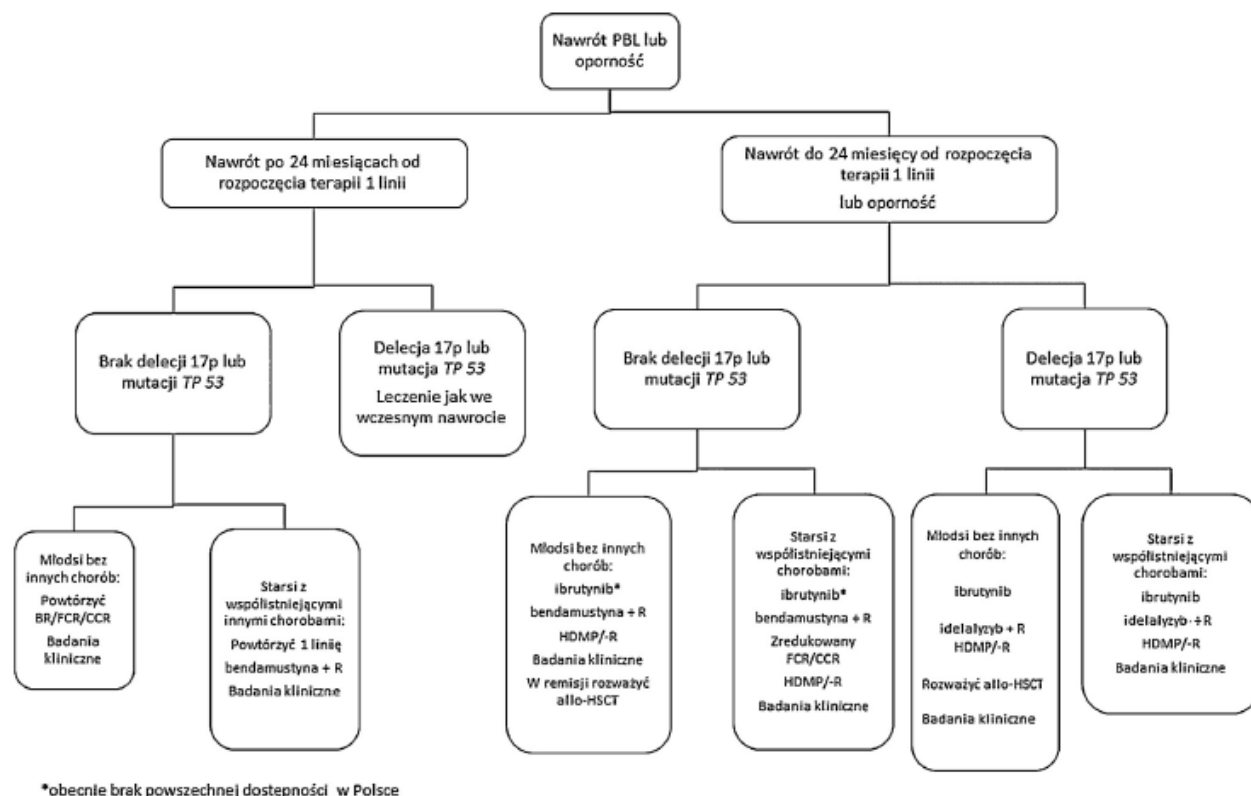
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHiT/PALG-CLL 2016 (Polska)</p>	<p><u>Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r – Raport Grupy Roboczej PTHiT i PALG-CLL</u></p> <p>Algorytm dotyczący wyboru terapii u chorych oporną lub nawrotową PBL (patrz Rys. 1):</p> <p>Pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP 53 (zarówno z nawrotem do 24 miesięcy jak i po 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii I linii lub w przypadku oporności):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibrutynib, idelalizyb + R, HDMP/-R, badania kliniczne; - u pacjentów młodszych bez współistniejących chorób można rozważyć allo-HSCT. <p>Pacjenci bez delecji 17p lub mutacji TP 53 z nawrotem do 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii I linii lub w przypadku oporności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ibrutynib, bendamustyna + R, HDMP/-R, badania kliniczne - dodatkowo u pacjentów starszych ze współistniejącymi chorobami zaleca się zredukowany FCR/CCR; - u pacjentów młodszych bez współistniejących chorób można rozważyć allo-HSCT. <p>Inh bitory przekazywania sygnału przez receptor BCR: ibrutynib – inhibitor kinazy Brutona (BTK) stosowany w monoterapii i idelalizyb – inhibitor izoformy d kinazy 3 fosfatydyloinozytolu (PI3Kd) stosowany w połączeniu z rytuksymabem.</p> <p>Limfocyty PBL cechują się istotnie dłuższym czasem przeżycia niż prawidłowe limfocyty w związku ze zwiększoną ekspresją antyapoptycznego białka BCL-2. Wenetoklaks jest doustnym selektywnym inhibitorem BCL-2</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>ESMO 2015, aktualizacja 2017 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej</u></p> <p>Leczenie zaawansowanego nowotworu – choroby odpornej lub nawrotowej:</p> <p>W przypadku nawrotu w ciągu 24-26 miesięcy po immunochemioterapii lub przy braku odpowiedzi na leczenie I linii, należy zmienić stosowany schemat terapeutyczny.</p> <p>Opcje terapeutyczne obejmują [III, B]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibitor kinazy Brutona (BTK) – brutyn b; - inhibitor kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K) – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem; - antagonistę BCL-2 – wenetoklaks (po niepowodzeniu terapii inhibitorem BCR*) <p>Inne schematy immunochemioterapii powinny być stosowane jedynie w przypadku wykluczenia mutacji TP53.</p> <p>Pacjenci z niepowodzeniem terapii z zastosowaniem inhibitorów BCR powinni przejść na leczenie antagonistami BCL2, jeśli są dostępne. Terapią drugiego wyboru jest zmiana leczenia na inny inhibitor BCR (np. z inhibitora BTK na inhibitor PI3K lub na odwrót).</p> <p>Pacjenci młodszy bez współistniejących chorób, u których otrzymano drugą remisję po powtórnym leczeniu inhibitorem powinni być poddani allo-HSCT [V, B].</p> <p>Poziom dowodów naukowych: III – prospektywne badania kohortowe; V – badanie bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów;</p> <p>Siła rekomendacji: B – mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane.</p>

* do inhibitorów BCR należy inhibitor BTK (ibrutynib) i inhibitor PI3K (idelalizyb).

allo-HSCT – allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych; ESMO – European Society for Medical Oncology; FCR/CCR – fludarabina/kladrybina, cyklofosamid, rytuksymab; HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu, R – rytuksymab.



Rysunek 1. Zalecenia dotyczące wyboru terapii u chorych z oporną lub nawrotową PBL (wg PTHiT/PALG-CLL 2016)

Zarówno polskie wytyczne jak i ogólnoeuropejskie w przypadku opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej oprócz idelalizubamu zalecają stosowanie ibrutynibu. W wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) dodatkowo zalecany jest także wenetoklaks. W wytycznych PTHiT/PALG-CLL 2016 wśród terapii alternatywnych dla idelalizumabu wymienione są także wysokie dawki metyloprednizolonu z rytuksymabem (HDMP-R). W obu wytycznych u pacjentów młodszych bez chorób współistniejących zaleca się allo-HSCT. Schematy wymienione w wytycznych są refundowane, zatem nie stanowią komparatora dla technologii wnioskowanej w ramach RDTL. Ibrutynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Wenetoklaks jest finansowany w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1)”. Metyloprednizolon w ramach refundacji aptecznej, rytuksymab w ramach katalogu chemioterapii.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępny koszt ocenianej technologii lekowej (zgodnie z wnioskiem).

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Zydelig

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe** [PLN]	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ*	██████████	██████████

* wniosek dotyczy 3-miesięcznej terapii, tj. 180 tabletek produktu leczniczego Zydelig (dawkowanie: 1 tabl. 2x dziennie)

** zgodnie z ChPL Zydelig opakowanie jednostkowe zawiera 60 tabletek powlekanych

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto (we wniosku nie podano kosztu netto).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstępiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD10: C91.1 wyniosła 18 892 w 2017 r., 19 806 w 2018 r. i 17 496 w 2019 r. Ibrutynib¹¹ został zrefundowany u 253 pacjentów w 2018 r. i u 354 w 2019 r., natomiast wenetoklaks¹² u 16 pacjentów w 2019 r. – u połowy z nich zrefundowano także ibrutynib. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby wg ICD-10: C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa

Liczba pacjentów:		2017	2018	2019
z rozpoznaniem wg ICD10: C91.1	≤18 r.ż.	35	43	14
	>18 r.ż.	18 857	19 763	17 482
	ogółem	18 892	19 806	17 496
	u których zrefundowano ibrutynib ^a	0	253 ^c	354 ^c
	u których zrefundowano venetoclax ^b	nd	nd	16 ^c
	u których zrefundowano ibrutynib ^a i venetoclax ^b	nd	nd	8 ^c

^a kod substancji czynnej: 5.08.09.0000129

^b kod substancji czynnej: 5.08.09.0000158

^c wiek wszystkich pacjentów >18 r.ż.

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym wpływ na budżet płatnika publicznego oszacowano w oparciu o dane NFZ. Liczebność populacji docelowej przyjęto w oparciu o liczbę pacjentów, u których zrefundowano zarówno ibrutynib jak i wenetoklaks. Należy przy tym podkreślić, że z jednej strony jest to populacja szersza niż wnioskowana, gdyż nie wszyscy pacjenci będą wymagać zastosowania kolejnej linii leczenia ze względu na niepowodzenie terapii. Z drugiej strony oszacowanie to nie uwzględnia pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia wenetoklaksem lub ibrutynibem, którzy także mogą wchodzić w skład populacji docelowej dla idelalizybu stosowanego w ramach RDTL.

Tabela 8. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii w populacji docelowej na 8 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 8 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów (w tym odsetka pacjentów, u których leczenie wenetoklaksem będzie nieskuteczne), czy czasu leczenia.

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

¹¹ Ibrutynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, u pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, od 1 września 2017 r. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

¹² Wenetoklaks jest finansowany w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1) u pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem od 1 stycznia 2019 r. zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Od listopada 2019 r. program B.103 uległ zmianie i wyodrębnione zostały trzy części programu: Część I: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy bez delekcji 17p lub/i mutacji TP53); Część II: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53); Część III: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (chorzy z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem).

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Furman 2014 Furman, Richard R., et al. "Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia." *New England Journal of Medicine* 370.11 (2014): 997-1007. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1315226> (data dostępu: 28.04.2020 r.)
- Jones 2017 Jones, Jeffrey A., et al. "Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial." *The Lancet Haematology* 4.3 (2017): e114-e126. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352302617300194> (data dostępu: 28.04.2020 r.)
- Mato 2020 Mato, Anthony R., et al. "Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK inhibition as an Effective Strategy." *Clinical Cancer Research* (2020). <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/03/19/1078-0432.CCR-19-3815.abstract> (data dostępu: 28.04.2020 r.)
- Puła 2017 Puła, Anna, et al. "Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *Leukemia & lymphoma* 59.5 (2018): 1084-1094. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2017.1375101> (data dostępu: 28.04.2020 r.)
- Zelenetz 2017 Zelenetz, Andrew D., et al. "Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." *The Lancet Oncology* 18.3 (2017): 297-311. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204516306714?casa_token=t651MBqIHMAAAA:uCehOc-jLrbyLVGJ8Dp9OQR_pCusWjZtLfME9Fuy_W9bLFsUM81m2FjYCeD8WF5oh4Uc0SqDbY (data dostępu: 28.04.2020 r.)

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2015 Eichhorst, Barbara, et al. "Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 26.suppl_5 (2015): v78-v84. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia> (data dostępu: 29.04.2020 r.)
- ESMO 2015 aktualizacja 2017 ESMO Guidelines Committee. "eUpdate—Chronic lymphocytic leukaemia treatment recommendations." (2017). <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations> (data dostępu: 29.04.2020 r.)
- PTHIT/PALG-CLL 2016 Robak, Tadeusz, et al. "Rekomendacje diagnostyczne i terapeutyczne dla przewlekłej białaczki limfocytowej w 2016 r—Raport Grupy Roboczej PTHIT i PALG-CLL." *Acta Haematologica Polonica* 47.3 (2016): 169-183. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000158141630055X> (data dostępu: 29.04.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Zydelig Charakterystyka Produktu Leczniczego Zydelig (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 10.01.2020 r.)
- Dreger 2018 Dreger, Peter, et al. "High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies." *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 132.9 (2018): 892-902. <https://ashpublications.org/blood/article/132/9/892/39410/High-risk-chronic-lymphocytic-leukemia-in-the-era> (data dostępu: 05.05.2020 r.)
- Raport OT.4351.22.2017 Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.22.2017. Data ukończenia: 4 sierpnia 2017 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/AWA/071_AWA_OT_4351_22_2017_Zydelig_CLL_2017.08.04.pdf (data dostępu: 29.04.2020 r.)

- Raport
OT.422.41.2019
- Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. nr OT.422.41.2019. Data ukończenia: 12 czerwca 2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/120/RPT/OT.422.41.2019_Venclyxto_BIP.pdf (data dostępu: 29.04.2020 r.)
- RPA 51/2017
- Rekomendacja nr 15/2017 z dnia 18 sierpnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zydelig, idelalizyb, tabl. powł., 100 mg; 60 tabl.; Zydelig, idelalizyb, tabl. powł., 150 mg, 60 tabl.; w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” (nr w BIP 71/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/REK/RP_51_2017_Zydelig.pdf (data dostępu: 29.04.2020 r.)
- SRP 85/2017
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2017 z dnia 16 sierpnia 2017 roku w sprawie oceny leku Zydelig (idelalizyb) kod EAN: 5391507141194, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” (nr w BIP 71/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/SRP/U_32_328_stanowisko_85_Zydelig_100mg_art_35.pdf (data dostępu: 29.04.2020 r.)
- SRP 86/2017
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2017 z dnia 16 sierpnia 2017 roku w sprawie oceny leku Zydelig (idelalizyb) kod EAN: 5391507141200 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” (nr w BIP 71/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/071/SRP/U_32_329_stanowisko_86_Zydelig_150mg_art_35.pdf (data dostępu: 29.04.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh]	15 959
#2	(((((("chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphomas[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemias[Title/Abstract]	23 139
#3	(((((("chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphomas[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemias[Title/Abstract])) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" [Mesh]	26 424
#4	"idelalisib" [Supplementary Concept]	267
#5	(((((idelalisib[Title/Abstract]) OR zydelig[Title/Abstract]) OR "GS-1101"[Title/Abstract]) OR CAL101[Title/Abstract]) OR "CAL 101"[Title/Abstract]) OR "CAL-101"[Title/Abstract])	600
#6	(((((idelalisib[Title/Abstract]) OR zydelig[Title/Abstract]) OR "GS-1101"[Title/Abstract]) OR CAL101[Title/Abstract]) OR "CAL 101"[Title/Abstract]) OR "CAL-101"[Title/Abstract])) OR "idelalisib" [Supplementary Concept]	638
#7	(((((("chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphomas[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemias[Title/Abstract])) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" [Mesh])) AND ((((((idelalisib[Title/Abstract]) OR zydelig[Title/Abstract]) OR "GS-1101"[Title/Abstract]) OR CAL101[Title/Abstract]) OR "CAL 101"[Title/Abstract]) OR "CAL-101"[Title/Abstract])) OR "idelalisib" [Supplementary Concept])	397
#8	(((((("chronic lymphocytic leukemia"[Title/Abstract]) OR CLL[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphoma[Title/Abstract]) OR Lymphocytic Lymphomas[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphocytic Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphogenous Leukemias[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemia[Title/Abstract]) OR Chronic Lymphatic Leukemias[Title/Abstract])) OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell" [Mesh])) AND ((((((idelalisib[Title/Abstract]) OR zydelig[Title/Abstract]) OR "GS-1101"[Title/Abstract]) OR CAL101[Title/Abstract]) OR "CAL 101"[Title/Abstract]) OR "CAL-101"[Title/Abstract])) OR "idelalisib" [Supplementary Concept]) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans	6

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 23.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp chronic lymphatic leukemia/	43 661
#2	chronic lymphocytic leukemia.ab,kw,ti.	46 284
#3	chronic lymphocytic leukemias.ab,kw,ti.	634
#4	CLL.ab,kw,ti.	45 213
#5	Lymphocytic Lymphoma.ab,kw,ti.	5 745
#6	Lymphocytic Lymphomas.ab,kw,ti.	627
#7	Chronic Lymphogenous Leukemia.ab,kw,ti.	3
#8	Chronic Lymphogenous Leukemias.ab,kw,ti.	0
#9	Chronic Lymphatic Leukemia.ab,kw,ti.	2 085
#10	Chronic Lymphatic Leukemias.ab,kw,ti.	44
#11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	83 499
#12	exp idelalisib/	2 396

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	idelalisib.ab,kw,ti.	2 136
#14	zydelig.ab,kw,ti.	48
#15	"GS-1101".ab,kw,ti.	176
#16	CAL101.ab,kw,ti.	36
#17	"CAL 101".ab,kw,ti.	313
#18	"CAL-101".ab,kw,ti.	313
#19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	3 454
#20	11 and 19	2 075
#21	exp meta analysis/	298 911
#22	meta analysis.ab,kw,ti.	404 712
#23	metaanalysis.ab,kw,ti.	11 232
#24	meta-analysis.ab,kw,ti.	404 712
#25	exp "systematic review"/	367 079
#26	"systematic review".ab,kw,ti.	411 124
#27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	785 077
#28	20 and 27	51

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 23.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cel] explode all	453
#2	("chronic lymphocytic leucemia"):ti,ab,kw OR ("chronic lymphocytic leukaemia"):ti,ab,kw OR ("chronic lymphocytic leukaemia"):ti,ab,kw OR ("chronic lymphocytic lymphoma"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leucemia"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leukaemia"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leukaemia"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leukemia"):ti,ab,kw	1 703
#3	("lymphocytic lymphoma"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leucemia"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leukaemia"):ti,ab,kw OR ("lymphocytic leukemia"):ti,ab,kw	236
#4	(chronic lymphatic leukemias):ti,ab,kw OR (chronic lymphocytic leukemias):ti,ab,kw OR (Lymphocytic Lymphomas):ti,ab,kw OR (Chronic Lymphogenous Leukemias):ti,ab,kw	2 626
#5	#1 or #2 or #3 or #4	2 873
#6	(idelalis b):ti,ab,kw OR (zydelig):ti,ab,kw OR ("GS-1101"):ti,ab,kw OR (CAL101):ti,ab,kw OR ("CAL 101"):ti,ab,kw	149
#7	("CAL-101"):ti,ab,kw	0
#8	#5 and #6	126
#9	("meta analysis"):ti,ab,kw OR ("meta analyses"):ti,ab,kw OR ("metaanalysis"):ti,ab,kw OR ("meta-analyses"):ti,ab,kw OR ("meta-analysis"):ti,ab,kw	17 334
#10	("systematic review"):ti,ab,kw	10 842
#11	#9 or #10	22 697
#12	#8 and #11	5