



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

**Imbruvica (ibrutynib)**  
**we wskazaniu:**  
**oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10:**  
**C85.7)**

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

Nr: OT.422.80.2020

Data ukończenia: 05.08.2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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 (Janssen-Cilag International NV oraz Gilead Sciences Poland Sp. z o.o).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV oraz Gilead Sciences Poland Sp. z o.o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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:** Janssen-Cilag International NV oraz Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

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 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>allo-HSCT</b>	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
<b>BCR</b>	Receptor komórek B(ang. B-cell receptor)
<b>BR</b>	bendamustyna+rytuksymab
<b>CCR</b>	Kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CRi</b>	odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją szpiku kostnego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FC</b>	fludarabina, cyklofosfamid
<b>FCR</b>	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>FACIT-F</b>	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
<b>HDMP</b>	metylprednizolon w wysokiej dawce
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>IBR</b>	ibrutinib
<b>IRC</b>	niezależna komisja weryfikacyjna (ang. independent review committee)
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat)
<b>IWCLL</b>	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat analysis)
<b>MP</b>	metylprednizolon
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NE</b>	(ang. not estimable)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OFA</b>	ofatuzumab
<b>OPA</b>	opinia Prezesa Agencji
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PCR</b>	pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)

<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>r/r</b>	oporny/nawrotowy (ang. refractory/relased)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	stabilna choroba (ang. stable disease)
<b>SLL</b>	chłoniak z małych limfocytów B (ang. small lymphocytic lymphoma)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>31</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>32</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>33</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>35</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	35

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.07.2020, znak PLD.4530.1858.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 17.07.2020, 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:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- Rozpoznano chłoniaka z małych limfocytów B w grudniu 2019 r;
- Pacjent był leczony R-COP (4 programy), R-FC (2 programy), Endoksan+rytuksymab. Nie uzyskano odpowiedzi na lecznicze, w kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej bardzo liczne patologiczne węzły chłonne;
- Pacjent spełnia kryteria do leczenia ibrutynibem, nie spełnia kryteriów do włączenia do programu.

W informacjach załączonych do zlecenia (opinia konsultanta opiniującego wniosek) nie jest określone, dlaczego pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu. Jedną z prawdopodobnych przyczyn może być to, iż wskazaną w niniejszym zleceniu jednostką chorobową jest oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7), a w programie refundacja obejmuje chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD10: C91.1). Oba te rozpoznania ekspert opisuje jako „jedną jednostkę chorobową” (patrz rozdz. 2.1).

Należy zauważyć, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, do programu tego kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. nawracającym i opornym chłoniaku z małych limfocytów B (ICD10: C83.8) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne (ORP 297/2019, OPA 77/2019, AOTMiT BIP 186/2019).

## Problem zdrowotny

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

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

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

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

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, przedstawionego w raporcie Imbruvica (OT.422.73.2019), skutkiem następstw nawracającego i opornego chłoniaka z małych limfocytów B są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Profesor Jan Walewski wskazał, iż „nieopanowana progresja choroby nowotworowej prowadzi w konsekwencji do wszystkich wymienionych następstw”.

## **Efektywność kliniczna i praktyczna**

### RESONATE

W badaniu RESONATE mediana PFS oceniana przez badacza dla IBR wyniosła 44,1 mies (95% CI: 38,5-56,2) natomiast w grupie OFA wyniosła 8,1 miesiąca (95% CI: 7,8-8,3). Ibrutynib istotnie statystycznie wydłużył PFS w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 85% (HR=0,148; 95% CI: 0,113; 0,196; p<0,0001). Oszacowany odsetek PFS w 60. Miesiącu wyniósł 40% w grupie IBR, oraz 3% w grupie OFA.

W grupie IBR mediana OS wyniosła 67,7 miesięcy (95% CI: 61,0-NE), oraz w grupie OFA 65,1 miesięcy (95% CI: 50,6-NE) niezależnie od zmiany leku (*cross-over* miał miejsce u 68% pacjentów z grupy OFA) na ibrutynib (HR: 0,810; 95% CI: 0,602-1,091). W celu porównania OS pomiędzy ramionami leczenia uwzględniając liczne zmiany z leczenia (*cross-over*) OFA na IBR, OS analizowano z cenzurą w momencie zmiany. OS był wyższy u pacjentów początkowo przypisanych do grupy IBR niż do OFA – 67,7 (95% CI: 61,0-NE) vs 65,1 (95% CI: 53,9-NE) miesiąca (HR: 0,639; 95% CI: 0,418- 0,975).

Odpowiedź na leczenie po 60 miesiącach obserwacji wyniosła 91% w grupie IBR w czasie wydłużonej obserwacji. Proporcja pacjentów z najlepszą odpowiedzią CR/CRi wzrosła w czasie do 11%. Na podstawie publikacji Brown 2018 (mediana okresu obserwacji 19 miesięcy), ORR był istotnie wyższy w grupie IBR w porównaniu do grupy OFA 90% vs 25% (P<0,0001).

Najczęściej raportowanymi związanymi z leczeniem zdarzeniami niepożądanymi (AEs) dowolnego stopnia, występującymi u ≥20% populacji były: biegunka, zmęczenie kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, mdłości, anemia, neutropenia, ból stawów, zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, skurcze mięśni, obrzęk obwodowy, trombocytopenia, zaparcie, zwiększona skłonność do siniaków, wymioty, ból głowy, nadciśnienie i ból pleców

### Huang 2018

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

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wskazaniu CLL na podstawie badania z populacją pacjentów CLL/SLL, a według opinii eksperta te wskazania stanowią jedną jednostkę chorobową, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. [OT.422.73.2019]

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

Do opracowania włączono polskie wytyczne PTOK 2020, europejskie ESMO 2017 (główny publikacja wytycznych z 2015, aktualizowana w zakresie terapii nawrotowego/opornego CLL/SLL w 2017 roku), oraz amerykańskiej NCCN 2020. Wszystkie te dokumenty wskazują ibrutynib jako jedną z opcji leczenia w nawrotowym/opornym CLL/SLL.

Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono więc, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę powyższe, odnalezione wytyczne kliniczne oraz wskazania do zastosowania (ChPL Zydelig, ChPL Venclyxto) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem lub idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł netto (██████████ zł brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Koszt 3-miesięcznej terapii technologiami alternatywnymi wyniesie w przypadku leku Zydelig (idelalizyb): ██████████ zł oraz w przypadku terapii produktem Venclyxto (wenetoklaks) 60 571,68 zł brutto. Warto zaznaczyć, że obie potencjalne technologie alternatywne są wskazane do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem. Ze względu na brak odpowiednich danych w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonej (wg ChPL Mabthera, dawkowanie rytuksymabu w CLL jest obliczane ze względu na powierzchnię ciała). Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, również ze względu na np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Na podstawie przyjętych założeń (liczba pacjentów oszacowana przez eksperta) koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50-70 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ – ██████████ zł brutto (wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ) lub 4 910 254,00 – 6 874 355,60 (wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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 (w tym RSS), liczby pacjentów czy czasu leczenia.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.07.2020, znak PLD.4530.1858.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 17.07.2020, 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:

- Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące pacjenta, którego dotyczy wniosek:

- Rozpoznano chłoniaka z małych limfocytów B w grudniu 2019 r;
- Pacjent był leczony R-COP (4 programy), R-FC (2 programy), Endoksan+rytuksymab. Nie uzyskano odpowiedzi na lecznicze, w kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej bardzo liczne patologiczne węzły chłonne;
- Pacjent spełnia kryteria do leczenia ibrutynibem, nie spełnia kryteriów do włączenia do programu.

W informacjach załączonych do zlecenia (opinia konsultanta opiniującego wniosek) nie jest określone, dlaczego pacjent nie spełnia kryteriów włączenia do programu. Jedną z prawdopodobnych przyczyn może być to, iż wskazaną w niniejszym zleceniu jednostką chorobową jest oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7), a w programie refundacja obejmuje chorych z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD10: C91.1). Oba te rozpoznania ekspert opisuje jako „jedną jednostkę chorobową” (patrz rozdz. 2.1).

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

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego w zbliżonym wskazaniu co analizowane, tj. nawracającym i opornym chłoniaku z małych limfocytów B (ICD10: C83.8) w ramach RDTL. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne (ORP 297/2019, OPA 77/2019, AOTMiT BIP 186/2019).

Wybrane zlecenia w jakich oceniano produkt leczniczy Imbruvica dotychczas:

- W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji:
  - Kod C91.1
    - Rozszerzenie programu lekowego - CLL bez mutacji TP53/delecji p17 – OT.4331.2.2019 (BIP 17/2019)
    - Program lekowy we wskazaniu CLL – OT.4351.2.2016 (BIP 56/2016; BIP 174/2016; BIP 025/2017)
  - kod C85.7
    - nawrotowy/oporny chłoniak z komórek płaszczka OT.4351.37.2016 (BIP 204/2016)
- w ramach RDTL:
  - kod C85.7
    - nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej – OT.422.27.2020 (BIP 67/2020)
    - chłoniak z komórek płaszczka – OT.422.77.2019 (BIP 207/2019)
    - agresywny chłoniak niezziarniczny – OT.422.19.2019 (BIP 43/2019)
  - kod C83.8
    - nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B – OT.422.77.2019 (BIP 186/2019) (opisano wyżej)
    - chłoniak komórek płaszczka – OT 422.20.2019 (BIP 42/2019)
  - kod C91.1
    - CLL bez mutacji TP53/delecji p17 – OT.422.37.2019 (BIP 85/2019)
  - Kod C88.0

- o makroglobulinemia Waldenströma – OT.422.44.2018 (BIP 204/2018)

## 2.1. Problem zdrowotny

### Definicja

Zgodnie z opinią prof. Jana Walewskiego (Dyrektora Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie) do opracowania OT.422.72.2019, chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) „stanowią jedną jednostkę chorobową i powinny być oznaczane jednym kodem pięciodzianowym C91.1 (...)”. W przypadku chłoniaka, komórki nowotworowe zajmują zazwyczaj węzły chłonne, natomiast w przypadku białaczki pojawiają się we krwi i szpiku kostnym. Może być również zajęta śledziona.

[OT.422.73.2019]

### Klasyfikacja ICD10:

C83 - Chłoniaki nieziarnicze rozlane

C83.8 - Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych

C85 - Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych

C85.7 - Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

(Złośliwa: - siatkowico-śródbłonkowica, - siatkowica. Mikroglioma.)

C91 - Białaczka limfatyczna

C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa

<http://onkologia-online.pl/icd10/index/889,nowotwory>

### Epidemiologia

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

[OT.422.73.2019]

### Rokowanie

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

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

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

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego przedstawionego w raporcie najbardziej dotkliwe objawy i konsekwencje choroby to „zagrożenie życia, pogorszenie sprawności, infekcje.”

[OT.422.73.2019]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Jana Walewskiego, Dyrektora Centrum Onkologii-Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, przedstawionego w raporcie Imbruvica (OT.422.73.2019)<sup>1</sup>, skutkiem następstw

<sup>1</sup> OT.422.73.2019 - Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach RDTL

nawracającego i opornego chłoniaka z małych limfocytów B są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Profesor Jan Walewski wskazał, iż „nieopanowana progresja choroby nowotworowej prowadzi w konsekwencji do wszystkich wymienionych następstw”.

## 2.3. Oceniana technologia

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

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	oporny chłoniak z małych limfocytów B
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) (patrz punkt 5.1).</p> <p><b>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</b></p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	4 kapsułki na dobę
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (na podstawie opinii eksperta i wytycznych, patrz rozdz. 2.1 Problem zdrowotny). Należy zauważyć, że w ChPL Imbruvica zalecana jest dawka 420 mg na dobę (trzy kapsułki) dla chorych z CLL, także wnioskowane jest wyższe dawkowanie, niż zalecane w ChPL.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu u pacjentów z opornym SLL wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.07.2020 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)	Chorzy z opornym chłoniakiem z małych limfocytów B, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ibrutynib w monoterapii	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Istotne klinicznie	Inne niż wskazani w kryteriach włączenia (np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki)
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>prospektywne badania obserwacyjne;</li> <li>badania retrospektywne;</li> <li>serie i opisy przypadków.</li> </ul>	brak
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: RESONATE (Munir 2019, randomizowane badanie open-label III fazy) oraz Huang 2018 (randomizowane badanie open-label III fazy).

**Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>RESONATE * (Munir 2019, NCT01578707)</b> Źródło finansowania: Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company, and Janssen Research and Development LLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą.</li> <li>Czas obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ mediana okresu obserwacji dla pacjentów IBR 65,3 miesiąca (zakres 0,3-71,6); czas przyjmowania IBR: mediana 41,0 mies. (zakres 0,2-71,1),</li> <li>✓ mediana okresu obserwacji dla pacjentów OFA 65,6 miesiąca (zakres 0,1-73,9); czas przyjmowania OFA 5,3 mies. (zakres 0,0-9,0).</li> </ul> </li> </ul>	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywny nawrotowy/oporny CLL lub SLL;</li> <li>co najmniej jedna wcześniejsza terapia;</li> <li>brak możliwości leczenia analogami puryn;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG &lt;2;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 750/\mu\text{l}</math>;</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 30\ 000/\mu\text{l}</math>;</li> <li>brak zaburzeń nerek i wątroby.</li> </ul> Kryteria wyłączenia:	Pierwszorzędowe punkty końcowe <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie bez progresji choroby (PFS) ocenione przez niezależną komisję (ang. Independent Committee Review, IRC)</li> </ul> Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie bez progresji choroby PFS ocenione przez badaczy;</li> <li>odpowiedź na leczenie: oceniona zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 po</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja:               <ul style="list-style-type: none"> <li>IBR: p.o. w dawce dziennej 420 mg (3x140 mg kapsułka) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności;</li> <li>OFA: i.v. do łącznie 24 tygodni (300 mg 1x w tyg. 1, następnie 2 000mg 1x w tyg. przez 7 tyg., następnie co 4 tyg. przez 16 tyg.) lub do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</li> </ul> </li> </ul> <p>Protokół badania zezwalał pacjentom z ramienia OFA na otrzymywanie IBR po wykazaniu progresji choroby potwierdzonej przez IRC - około 4 mies. od randomizacji ostatniego pacjenta (cross-over). 133/196 (68%) pacjentów z grupy OFA przeszło na leczenie IBR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Typ analizy: ITT (analiza skuteczności),</li> <li>Hipoteza: <i>superiority</i></li> </ul>	<p>Konieczność stosowania warfaryny lub silnych inhibitorów CYP3A4/5.</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> 391</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IBR, N=195</li> <li>OFA, N=196</li> </ul>	<p>uwzględnieniu aktualizacji z 2012 r.: ORR, CR; PR; SD; PD;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>bezpieczeństwo;</li> <li>Punkty raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>) były punktami badawczymi: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) oraz EuroQol 5-Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L).</li> </ul>
<p><b>Huang 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Janssen Research and Development.</p>	<p>Dwuramiennie, wielośrodkowe (29 ośrodków w Chinach, Australii, Tajwanie i Malesji), randomizowane badanie open-label III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brutynbu w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL/SLL.</p> <p><u>Czas badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28 dni obserwacji przed randomizacją;</li> <li>faza aktywnego leczenia:           <ul style="list-style-type: none"> <li>ibrutynib (IBR) – do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;</li> <li>rytuksymab (RTX) – maksymalnie 6 cykli leczenia, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności;</li> </ul> </li> <li>faza follow-up (bez aktywnego leczenia), 2 etapy:           <ul style="list-style-type: none"> <li>od przerwania leczenia z powodu innego niż progresja choroby, do czasu wystąpienia progresji choroby;</li> <li>od wystąpienia progresji choroby do: śmierci, utraty z badania, rezygnacji z badania lub zakończenia badania.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Typ hipotezy</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Grupa interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>420 mg ibrutynibu raz dziennie;</li> </ul> <p>Grupa komparatora, rytuksymab podawany dożylnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cykl 1 - 375 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia cyklu i 500 mg/m<sup>2</sup> 15 dnia cyklu;</li> <li>cykl 2 - 500 mg/m<sup>2</sup> 1 i 15 dnia cyklu;</li> <li>cykle 3-6 - 500 mg/m<sup>2</sup> 1 dnia cyklu.</li> </ul> <p>Po wystąpieniu progresji w grupie leczonej rytuksymabem, jeżeli pacjenci spełniali kryteria włączenia, mogli rozpocząć terapię ibrutynibem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat;</li> <li>aktywna postać CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008*;</li> <li>≥1 wcześniejsza linia leczenia;</li> <li>pacjenci nie kwalifikujący się do terapii opartej o analogi puryn.</li> <li>stan sprawności w skali ECOG 0 - 1;</li> <li>możliwość oceny stanu węzłów chłonnych za pomocą tomografii komputerowej;</li> <li>całkowita liczba neutrofilii ≥750 komórek/μL;</li> <li>liczba płytek krwi ≥30 000/μL;</li> <li>brak zaburzeń nerek i wątroby.</li> <li>stosowanie antykoncepcji w trakcie badania</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie ibrutynibem;</li> <li>nawrót choroby po terapii rytuksymabem;</li> <li>wcześniejsze leczenie radioterapią;</li> <li>wcześniejsze leczenie nowotworów z pomocą przeciwciał;</li> <li>leczenie lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> <li>przeszczep autologiczny w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> <li>wcześniej otrzymany przeszczep komórek macierzystych;</li> <li>niezidentyfikowana białaczka/chłoniak w centralnym układzie nerwowym;</li> <li>transformacja Richtera;</li> <li>leczenie kortykosteroidami (&gt; 20 mg) ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS (ang. <i>progression free survival</i>) oceniany przez badaczy, zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia: progresji choroby zgodnie z kryteriami IWCLL 2008 lub śmierci;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR (odpowiedź na leczenie, ang. <i>overall response rate</i>);</li> <li>OS (przeżycie całkowite, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>farmakokinetyka wśród chińskich pacjentów;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

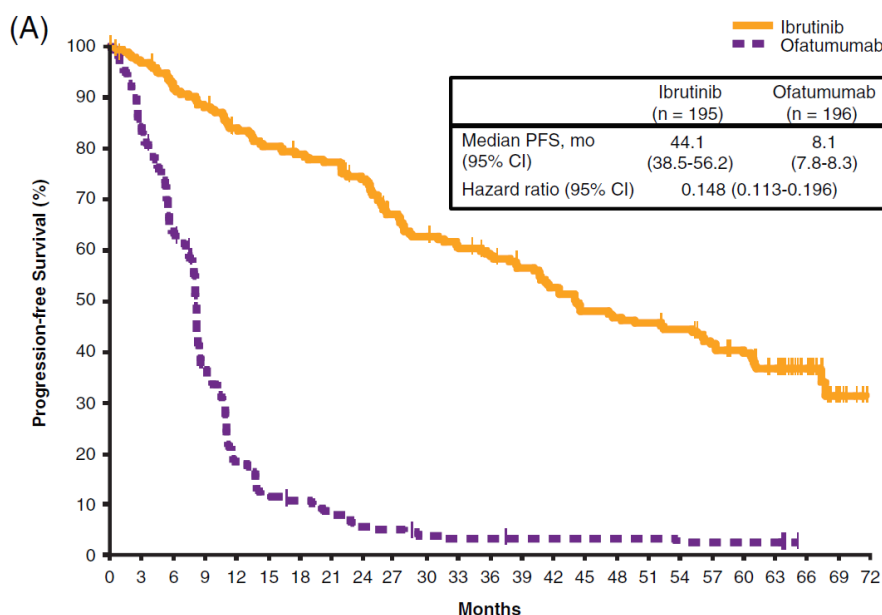
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- leczenie antykoagulacyjne za pomocą warfaryny lub innego antagonisty witaminy K; - leczenie silnym inhibitorem CYP3A4/5; - wcześniejsze występowanie nowotworów złośliwych; - aktywna, klinicznie istotna choroba układu krążenia; - niekontrolowana, aktywna choroba systemowa; - zakażenie HIV, HBV lub HCV. <u>Liczebność grup:</u> - ibrutynib – 106 pacjentów; - rytuksymab – 54 pacjentów;	
* Byrd 2014, Brown 2018, Barrientos 2018, Byrd 2019, Munir 2019. Ze względu na najdłuższy <i>follow-up</i> w publikacji Munir 2019, zdecydowano przedstawić wyniki na jej podstawie. Skróty: CLL - przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), IBR – ibrutynib, ITT – typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat); IRC – niezależna komisja weryfikacyjna (ang. independent review committee), IWCLL – International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified intention to treat analysis), OFA – ofatumumab, PD – progresja choroby (ang. progressive disease), ORR – odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival), PFS – przeżycie bez progresji (ang. progression free survival), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RTX – rytuksymab, SD – stabilna choroba – (ang. stable disease), SLL - chłoniak z małych limfocytów B (ang. small lymphocytic lymphoma, SLL),			

Podstawowym ograniczeniem włączonych do analizy badań jest dawkowanie a badaniach, które jest niższe (420 mg/doba, trzy kapsułki 140 mg), niż to podane w zleceniu (560 mg/doba, cztery kapsułki 140mg). Zarówno badanie RESONATE jak i Huang 2018 były badaniami bez zaślepienia (open-label). W opisach populacji w badaniach zamieszczono informację, że chorzy z SLL stanowili: 18/391 pacjentów (ok 5%) w badaniu RESONATE oraz w badaniu Huang 2018 9/160 pacjentów (5,6%).

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### RESONATE

##### Przeżycie bez progresji

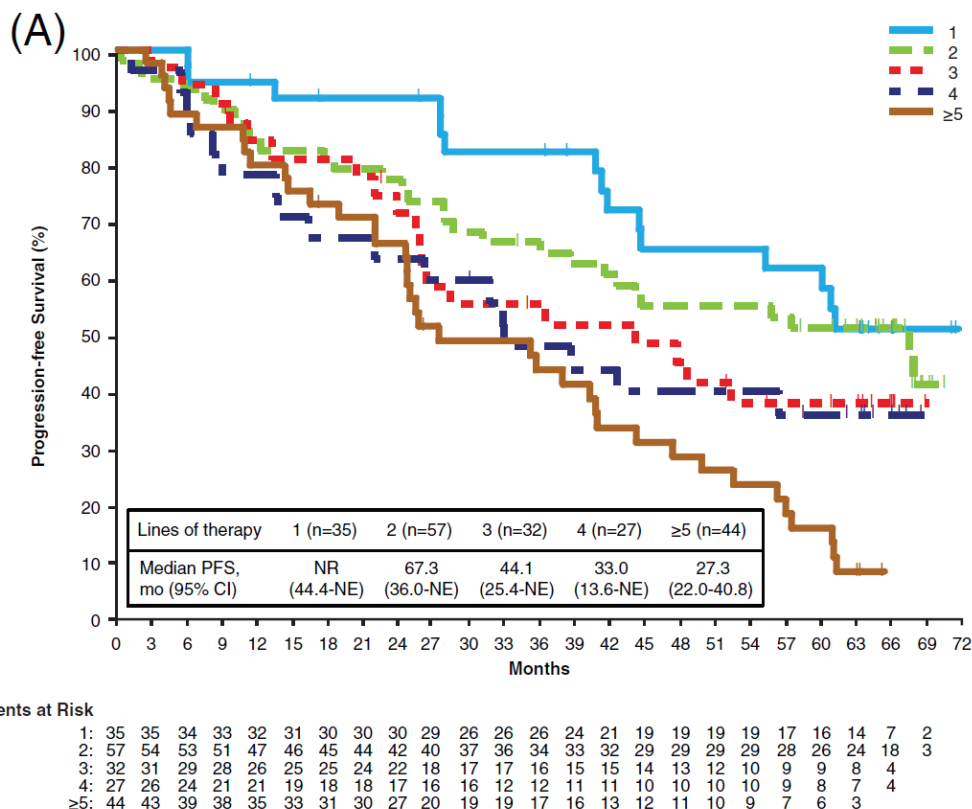


Patients at Risk  
 Ibrutinib 195 189 179 171 161 154 149 146 138 123 115 110 105 99 92 84 82 80 77 70 65 56 33 5  
 Ofatumumab 196 159 120 67 34 22 19 14 10 9 6 5 5 4 4 4 4 4 3 3 3 3

Rysunek 1. PFS w populacji ITT, IBR vs OFA (Munir 2019)

W badaniu RESONATE mediana PFS oceniana przez badacza dla IBR wyniosła 44,1 mies (95% CI: 38,5-56,2) natomiast w grupie OFA wyniosła 8,1 miesiąca (95% CI: 7,8-8,3). Ibrutynib istotnie statystycznie wydłużył PFS w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 85% (HR=0,148; 95% CI: 0,113; 0,196;  $p < 0,0001$ ). Oszacowany odsetek PFS w 60. Miesiącu wyniósł 40% w grupie IBR, oraz 3% w grupie OFA.

W ramieniu IBR mediana PFS w zależności od ilości wcześniejszych terapii, dla jednej wcześniejszej terapii nie została osiągnięta ( $n = 35$ ; 95% CI: 44,4-not estimable [NE]), natomiast wyniosła 67,3 ( $n = 57$ ; 95% CI: 36,0-NE), 44,1 ( $n = 32$ ; 95% CI: 25,4-NE), 33,0 ( $n = 27$ ; 95% CI: 13,6-NE), oraz 27,3 miesiące ( $n = 44$ ; 95% CI: 22,0-40,8) odpowiednio u pacjentów z dwoma, trzema, czterema i pięcioma wcześniejszymi terapiami.



Rysunek 2. PFS w populacji ITT u pacjentów w ramieniu IBR, analiz subpopulacji ze względu na ilość wcześniej otrzymywanych terapii (Munir 2019)

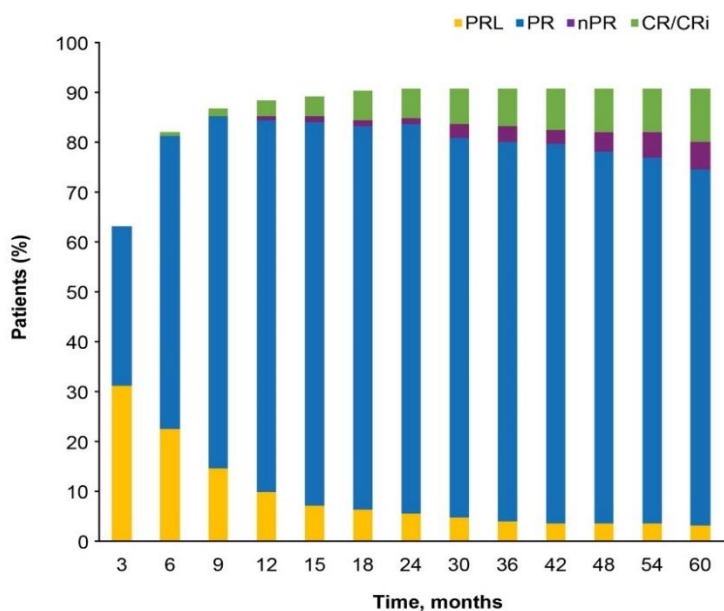
### Przeżycie całkowite

W grupie IBR mediana OS wyniosła 67,7 miesiące (95% CI: 61,0-NE), oraz w grupie OFA 65,1 miesiące (95% CI: 50,6-NE) niezależnie od zmiany leku (*cross-over* miał miejsce u 68% pacjentów z grupy OFA) na ibrutynib (HR: 0,810; 95% CI: 0,602-1,091).

W celu porównania OS pomiędzy ramionami leczenia uwzględniając liczną zmianę z leczenia (*cross-over*) ofatumumabem na ibrutynib, OS analizowano z cenzurą w momencie zmiany. OS był wyższy u pacjentów początkowo przypisanych do grupy IBR niż do OFA – 67,7 (95% CI: 61,0-NE) vs 65,1 (95% CI: 53,9-NE) miesiąca (HR: 0,639; 95% CI: 0,418- 0,975).

### Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie po 60 miesiącach obserwacji wyniosła 91% w grupie IBR w czasie wydłużonej obserwacji. Proporcja pacjentów z najlepszą odpowiedzią CR/CRi (całkowita odpowiedź/odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją szpiku kostnego) wzrosła w czasie do 11%.



Month	3	6	9	12	15	18	24	30	36	42	48	54	60
CR/CRi, %	0	1.0	1.5	3.1	4.1	5.6	5.6	7.2	7.7	8.2	8.7	8.7	10.8

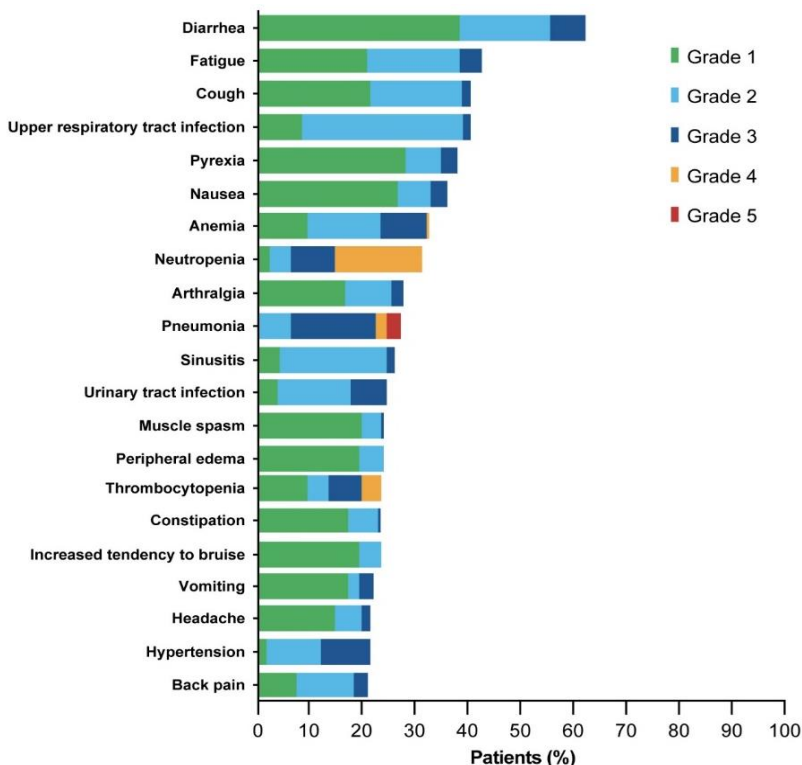
Rysunek 3. Najlepsza odpowiedź na leczenie ibrutynibem w ocenie badacza w populacji ITT (Munir 2019)

CR – całkowita odpowiedź; CRi, odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją szp ku kostnego; nPR, odpowiedź częściowa guzkowa; PR, odpowiedź częściowa; PRL, odpowiedź częściowa z limfocytozą.

Na podstawie publikacji Brown 2018 (mediana okresu obserwacji 19 miesięcy), ORR był istotnie wyższy w grupie IBR w porównaniu do grupy OFA 90% vs 25% (P<0,0001).

**Bezpieczeństwo**

Najczęściej raportowanymi związanymi z leczeniem zdarzeniami niepożądanymi (AEs) dowolnego stopnia, występującymi u ≥20% populacji były: biegunka, zmęczenie kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, mdłości, anemia, neutropenia, ból stawów, zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, skurcze mięśni, obrzęk obwodowy, trombocytopenia, zaparcie, zwiększona skłonność do siniaków, wymioty, ból głowy, nadciśnienie i ból pleców (rysunek poniżej).



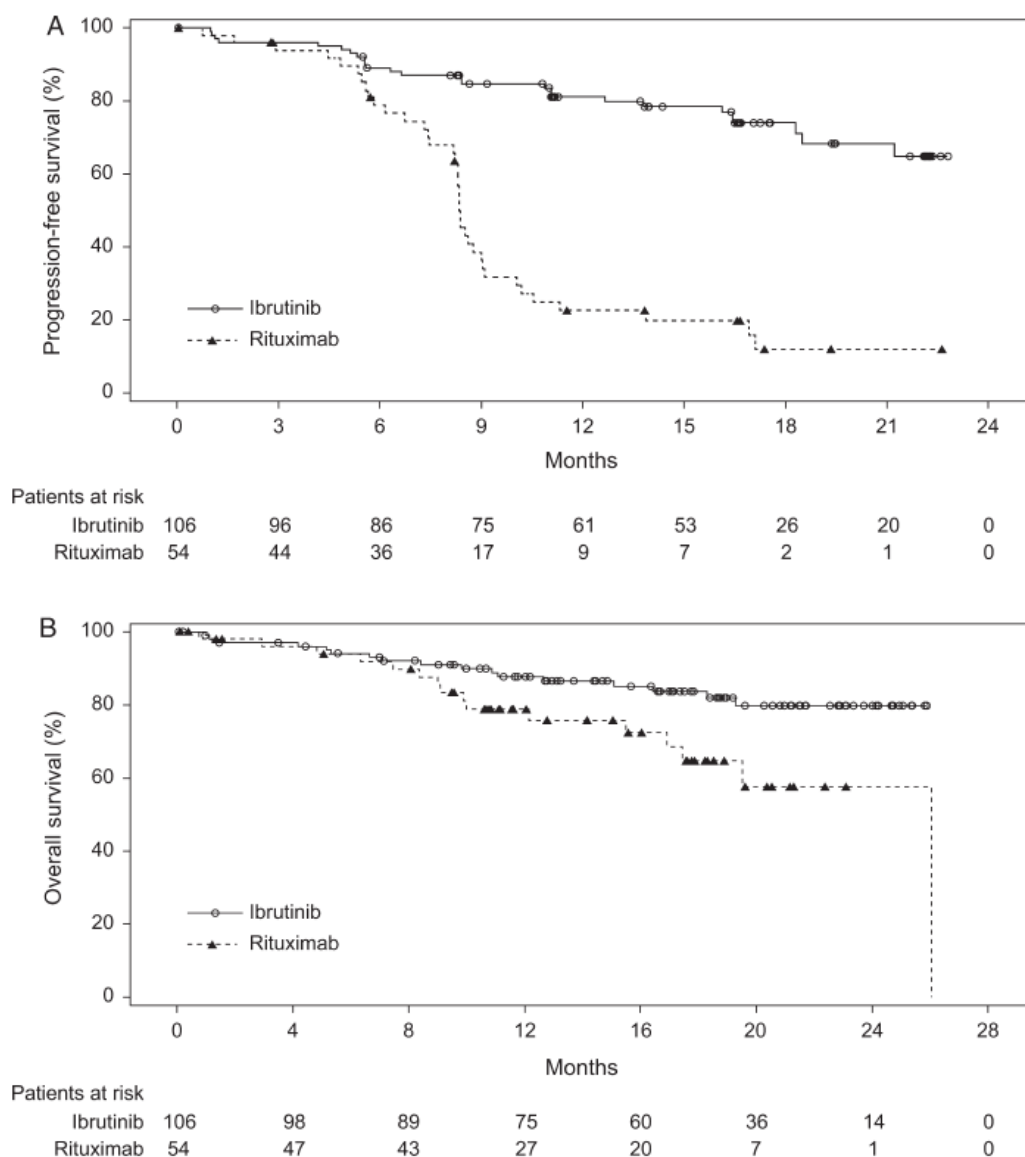
Rysunek 4. Najczęstsze AEs któregośkolwiek stopnia występujące z częstością ≥20% w grupie ibrutynibu (ITT populacja) (Munir 2019)



Do 71 miesiąca leczenia, często raportowanymi hematologicznymi AEs w stopniu  $\geq 3$  były: neutropenia (25%), trombocytopenia (10%) i niedokrwistość (9%). Często zgłaszane niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  obejmowały: zapalenie płuc (21%), nadciśnienie (9%), infekcje dróg moczowych (7%), biegunkę (7%) i migotanie przedsionków (6%). Ogółem u 19 pacjentów (10%) z ramienia ibrutynibu wystąpił poważny krwotok. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  będących przedmiotem zainteresowania klinicznego po zastosowaniu ibrutynibu zmniejszała się w czasie 6-letniej obserwacji.

W trakcie obserwacji (mediana czasu leczenia 41 mies.) 32/195 pacjentów (16%) przerwało leczenie ibrutynibem z powodu AEs w tym 11 przypadków 5 stopnia: posocznica (n=3), zapalenia płuc (n=2), przyczyna nieznana (nagła śmierć, n=2), zakażenie dolnych dróg oddechowych (n=1), zakażenie płuc (n=1), zatrzymanie akcji serca (n=1), końcowy rak jelita (n=1), krwiak podtwardówkowy (n=1) oraz poważne oparzenia i wynikające z nich powikłania (n=1).

### Huang 2018



**Rysunek 5. Wykres A – krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (populacja ITT). Wykres B - krzywa Kaplana-Meiera dla OS (populacja ITT). Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca wykazano dla OS IS przewagę dla pacjentów leczonych ibrutynibem względem rytuksymabu. (Huang 2018)**

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

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

W ramieniu IBR zmarło 17 (16%) pacjentów, natomiast w ramieniu RTX zmarło 16 (29,6%) pacjentów. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca (zakres 0,1-26,1 miesiąca), wykazano IS różnicę na korzyść IBR względem RTX dla występowania OS: HR=0,446 (95%CI: 0,221-0,900; p=0,026). Oszacowany dla 24 miesięcy OS w ramieniu IBR wynosi 79,8% (95%CI: 68,9-87,2%), natomiast w ramieniu RTX 57,5% (95%CI: 36,2-74,1%).

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

#### Analiza bezpieczeństwa

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

Tabela 4. Zdarzenia niepożądane z badania Huang 2018

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

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Imbruvica należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia  $\geq 3$  (częstość  $\geq 5\%$ ) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia, nadciśnienie.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Dyrektora Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, „Relacja korzyści do ryzyka jest pozytywna – redukcja ryzyka zgonu z powodu choroby o ok. 80%, przy umiarkowanej i kontrolowalnej toksyczności.”<sup>2</sup>

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wskazaniu CLL na podstawie badania z populacją pacjentów CLL/SLL, a według opinii eksperta te wskazania stanowią jedną jednostkę chorobową, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. [OT.422.73.2019]

---

<sup>2</sup> Schnipper LE I wsp.: Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. J Clin Oncol 2016; 34: 2925-2934

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

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 23.07.2020 przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- amerykańskie: NCCN [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

Do opracowania włączono polskie wytyczne PTOK 2020, europejskie ESMO 2017 (główny publikacja wytycznych z 2015, aktualizowana w zakresie terapii nawrotowego/opornego CLL/SLL w 2017 roku), oraz amerykańskiej NCCN 2020. Wszystkie te dokumenty wskazują ibrutynib jako jedną z opcji leczenia w nawrotowym/opornym (r/r) CLL/SLL.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu  $\geq 1$  linii**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b></p>	<p><b>Leczenie w opornej i nawrotowej (r/r) CLL</b></p> <p>Wybór schematu leczenia u chorych ze wznową CLL zależy przede wszystkim od obecności del17p/mutacji TP53 oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowej/opornej CLL przedstawiono na rycinie 2.5.2 (poniżej). Jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy niż 24–36 miesięcy lub wystąpiła oporność na immunochemioterapię (brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać niestosowane wcześniej schematy (IIB) (ryc. 2.5.2, poniżej). W badaniach klinicznych opisano wysoką skuteczność <u>inhibitorów BCR</u> u chorych z nawrotową/oporną postacią CLL.</p> <p>U chorych, u których stwierdzono delecję 17p/mutację TP53, zalecaną opcją terapeutyczną (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) są <u>inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab)</u> (IIA). Nową opcją leczenia opornej/nawrotowej CLL jest antagonistą BCL2 — wenetoklaks (IIB), którego mechanizm działania polega na indukcji apoptozy w komórkach białaczkowych. Lek został dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej w leczeniu chorych na CLL z delecją 17p/mutacją TP53, u których leczenie <u>inhibitorami BCR</u> jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, oraz u chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i <u>inhibitorami BCR</u>. W 2018 roku rejestrację EMA, uzyskał nowy schemat — połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem w grupie chorych na oporną/nawrotową CLL po co najmniej jednej linii leczenia.</p> <p>W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów i/lub rytuksymab (IVC).</p> <p>Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do przesunięcia procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych do późniejszych etapów leczenia CLL. Obecnie u pacjentów grupy standardowego ryzyka (brak delecji 17p/mutacji TP53, złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura ta jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu <u>inhibitorami BCR</u> (IVB). U osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji TP53 i/lub złożonego kariotypu) allo-HSCT jest zalecana po niepowodzeniu dwóch linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie <u>inhibitorami BCR</u> lub lekiem w badaniu klinicznym. Należy również ją stosować u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź (IVB).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<div data-bbox="427 286 1404 945" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <pre> graph TD     A[CLL — postać nawrotowa lub oporna] --&gt; B[Del17p/TP53]     B -- Tak --&gt; C["Inhibitory BCR (ibrutynib, idelalazyb + rytuksymab) HDMP + rytuksymab Alemtuzumab Wenetoklaks* Badania kliniczne allo-HSCT"]     B -- Nie --&gt; D["Odpowiedź na wcześniejsze leczenie &gt; 24–36 miesięcy"]     D -- Tak --&gt; E["Inhibitory BCR Schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR) HDMP + rytuksymab Wenetoklaks** Badania kliniczne allo-HSCT"]     D -- Nie --&gt; F["Powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR/CCR (ew. w zmniejszonych dawkach) BR Inhibitory BCR HDMP + rytuksymab Badania kliniczne"]                     </pre> </div> <p data-bbox="427 963 1404 1249"><b>Rycina 2.5.2.</b> Zalecenia dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, <i>chronic lymphocytic leukemia</i>); *chorzy na CLL z delecją 17p/mutacją <i>TP53</i>, u których leczenie inhibitorami receptora limfocytu B (BCR, <i>B-cell receptor</i>) jest nieodpowiednie lub się nie powiodło; **chorzy bez delecji 17p/mutacji <i>TP53</i> po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR; MP — metylprednizolon; HDMP (<i>high-dose methylprednisolone</i>) — duże dawki metylprednizolonu; FCR — fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab; CCR — kładrybina, cyklofosfamin, rytuksymab; BR — bendamustyna, rytuksymab; allo-HSCT (<i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</p> <p data-bbox="427 1265 1404 1500"><b>Poziom dowódów:</b> (na podstawie rozdz. 3.2. wytycznych)  <b>II</b> - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)  <b>IV</b> - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów  <b>Kategorie rekomendacji:</b>  <b>A</b> - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce  <b>B</b> - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce  <b>C</b> - Wskazania określone indywidualnie</p>
<p data-bbox="204 1713 327 1774"><b>ESMO 2017*</b> (Europa)</p>	<p data-bbox="427 1518 1404 1541"><b>Leczenie r/r CLL/SLL</b></p> <p data-bbox="427 1550 1404 1572">Podczas nawrotu choroby leczenie należy rozpocząć w przypadku pojawienia się objawów CLL/SLL.</p> <p data-bbox="427 1581 1404 1630">Jeśli nawrót choroby wystąpił w ciągu 24-36 miesięcy po chemioimmunoterapii, lub jeśli pacjent nie odpowiedział na terapię I linii, należy zmienić wcześniejsze leczenie.</p> <p data-bbox="427 1639 1404 1662">Opcjami terapeutycznymi są (III B):</p> <ul data-bbox="427 1671 1404 1769" style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (Btk) – <b>ibrutynib</b>,</li> <li>• PI3K inhibitor idelalazyb w skojarzeniu z rytuksymabem,</li> <li>• antagonistą BCL2 wenetoklaks (jeśli pacjent miał niepowodzenie po terapii inhibitorem BCR)</li> </ul> <p data-bbox="427 1778 1404 1800">Inne schematy immunochemioterapii należy stosować tylko po wykluczeniu obecności mutacji/delecji <i>TP53</i>.</p> <p data-bbox="427 1841 1404 1957">Pacjentom, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia inhibitorami BCR preferencyjnie powinno się wdrożyć leczenie antagonistą BCL2, jeśli to możliwe. Drugim wyborem jest terapia innym inhibitorem BCR (np. przełączenie z inhibitora Btk na inhibitor PI3K lub na odwrót). Pacjenci, którzy osiągają drugą remisję po drugim leczeniu inhibitorem Btk powinni być poddani allogenicznemu przeszczepowi hematopoetycznych komórek macierzystych (V B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
	<div style="text-align: center;"> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">*if failure to prior chemoimmunotherapy and BCR inhibitor OR if <i>del(17p)</i> or <i>TP53</i> mutation and failure or unsuitable for BCR inhibitor.          alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; BCR, B-cell receptor; BR, bendamustine plus rituximab; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; FCR-Lite, low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab; R, rituximab; SLL, small lymphocytic leukaemia; TP53, tumour protein p53</p>									
	<p><b>Poziom dowodów:</b>          III – prospektywne badania kohortowe          V – badania jednoramienne, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b>          B – ogólnie zalecane, dowody o wysokiej lub umiarkowanej jakości, skuteczność interwencji z ograniczoną korzyścią kliniczną</p>									
<p><b>NCCN 2020 (USA)</b></p>	<p><b>Leczenie r/r CLL/SLL</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center; background-color: #f2f2f2;">r/r CLL/SLL bez obecności delecji 17p/ mutacji TP53</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="width: 30%; vertical-align: top; padding: 5px;">                     Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącym                 </td> <td style="width: 35%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Preferowane schematy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (kat. 1)</li> <li>• <b>ibrutynib</b> (kat. 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> </ul> </td> <td style="width: 35%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Inne zalecane schematy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• chlorambucyl + rytuksymab</li> <li>• FCR w mniejszych dawkach</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• obinutuzumab</li> <li>• ofatumumab</li> <li>• PCR w mniejszych dawkach</li> <li>• wenetoklaks</li> <li>• rytuksymab w schemacie 'dose dense' (Kat. 2B)</li> <li>• bendamustyna, rytuksymab ± <b>ibrutynib</b> lub idelalizyb (nie rekomendowane dla słabych pacjentów) (kat. 2B dla BR oraz BR+ibrutynib; kat. 3 dla BR+idelalizyb)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;">                     Pacjenci w wieku &lt;65 lat bez istotnych                 </td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Preferowane schematy:</b> </td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Inne zalecane schematy:</b> </td> </tr> </tbody> </table>	r/r CLL/SLL bez obecności delecji 17p/ mutacji TP53			Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącym	<b>Preferowane schematy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (kat. 1)</li> <li>• <b>ibrutynib</b> (kat. 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> </ul>	<b>Inne zalecane schematy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• chlorambucyl + rytuksymab</li> <li>• FCR w mniejszych dawkach</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• obinutuzumab</li> <li>• ofatumumab</li> <li>• PCR w mniejszych dawkach</li> <li>• wenetoklaks</li> <li>• rytuksymab w schemacie 'dose dense' (Kat. 2B)</li> <li>• bendamustyna, rytuksymab ± <b>ibrutynib</b> lub idelalizyb (nie rekomendowane dla słabych pacjentów) (kat. 2B dla BR oraz BR+ibrutynib; kat. 3 dla BR+idelalizyb)</li> </ul>	Pacjenci w wieku <65 lat bez istotnych	<b>Preferowane schematy:</b>	<b>Inne zalecane schematy:</b>
r/r CLL/SLL bez obecności delecji 17p/ mutacji TP53										
Pacjenci w wieku ≥65 lat oraz młodszy z istotnymi chorobami współistniejącym	<b>Preferowane schematy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (kat. 1)</li> <li>• <b>ibrutynib</b> (kat. 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> </ul>	<b>Inne zalecane schematy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• chlorambucyl + rytuksymab</li> <li>• FCR w mniejszych dawkach</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• obinutuzumab</li> <li>• ofatumumab</li> <li>• PCR w mniejszych dawkach</li> <li>• wenetoklaks</li> <li>• rytuksymab w schemacie 'dose dense' (Kat. 2B)</li> <li>• bendamustyna, rytuksymab ± <b>ibrutynib</b> lub idelalizyb (nie rekomendowane dla słabych pacjentów) (kat. 2B dla BR oraz BR+ibrutynib; kat. 3 dla BR+idelalizyb)</li> </ul>								
Pacjenci w wieku <65 lat bez istotnych	<b>Preferowane schematy:</b>	<b>Inne zalecane schematy:</b>								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (kat. 1)</li> <li>• <b>ibrutynib</b> (kat. 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• bendamustyna + rytuksymab</li> <li>• FC + ofatumumab</li> <li>• FCR</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• obinutuzumab</li> <li>• ofatumumab</li> <li>• PCR</li> <li>• wenetoklaks</li> <li>• bendamustyna, rytuksymab + <b>ibrutynib</b> (kat. 2B)</li> <li>• bendamustyna, rytuksymab + idelalizyb (kat. 2B)</li> </ul>
<b>r/r CLL/SLL z obecnością delekcji 17p/ mutacji TP53</b>			
<u>Preferowane schematy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (kat. 1)</li> <li>• <b>ibrutynib</b> (kat. 1)</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (kat. 1)</li> <li>• duvelisib</li> <li>• idelalizyb + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks</li> </ul>		<u>Inne zalecane schematy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>• ofatumumab</li> </ul>	
FC - fludarabina, cyklofosfamid; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; HDMP – metylprednizolon w wysokiej dawce; PCR – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab.			
<p><b>Poziom dowodów i siła zaleceń:</b></p> <p>Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji</p> <p>2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji;</p> <p>3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>			
<p>* główna publikacja z 2015 roku, aktualizowano on-line w zakresie r/r CLL/SLL w 2017 (<a href="https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations">https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations</a>),</p> <p>Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; R/R CLL – oporna lub nawrotowa postać przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>			

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: wenetoklaks (produkt leczniczy Venclyxto) oraz idelalizyb (produkt leczniczy Zydelig).

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Venclyxto jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD10: C91.1)” u pacjentów:

- z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez obecności delekcji 17p i/lub mutacji TP53 (z oporną CLL lub wczesnym nawrotem CLL po  $\geq 1$  linii immunochemioterapii) – w skojarzeniu z rytuksymabem;
- z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53 – w skojarzeniu z rytuksymabem;
- z przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem – w monoterapii.



W opinii eksperta (rozdz. 2.1) SLL oraz CLL stanowią tą samą jednostkę chorobową, warto jednak zauważyć, że wenetoklaks jest aktualnie finansowany pod kodem ICD10: C91.1, natomiast wnioskowana jednostka chorobowa jest opisana kodem IDC10: C85.7, przez co chory prawdopodobnie nie mógłby mieć refundowanej tej terapii.

Produkt Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię. Aktualnie Zydelig nie jest refundowany w Polsce (obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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, odnalezione wytyczne kliniczne oraz wskazania do zastosowania (ChPL Zydelig, ChPL Venclyxto) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną będzie zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem lub idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych Zydelig (idelalizyby) oraz Venclyxto (wenetoklaks) na podstawie ChPL.

### **Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zydelig (idelalizyby) na podstawie ChPL Zydelig**

#### **Skuteczność**

##### *Idelalizyby w skojarzeniu z rytuksymabem*

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną CLL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do otrzymywania 8 cykli rytuksymabu (pierwszy cykl w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała [pc.], kolejne cykle w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc.) w skojarzeniu z placebo podawanym doustnie dwa razy na dobę lub z idelalizybem 150 mg przyjmowanym dwa razy na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

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

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

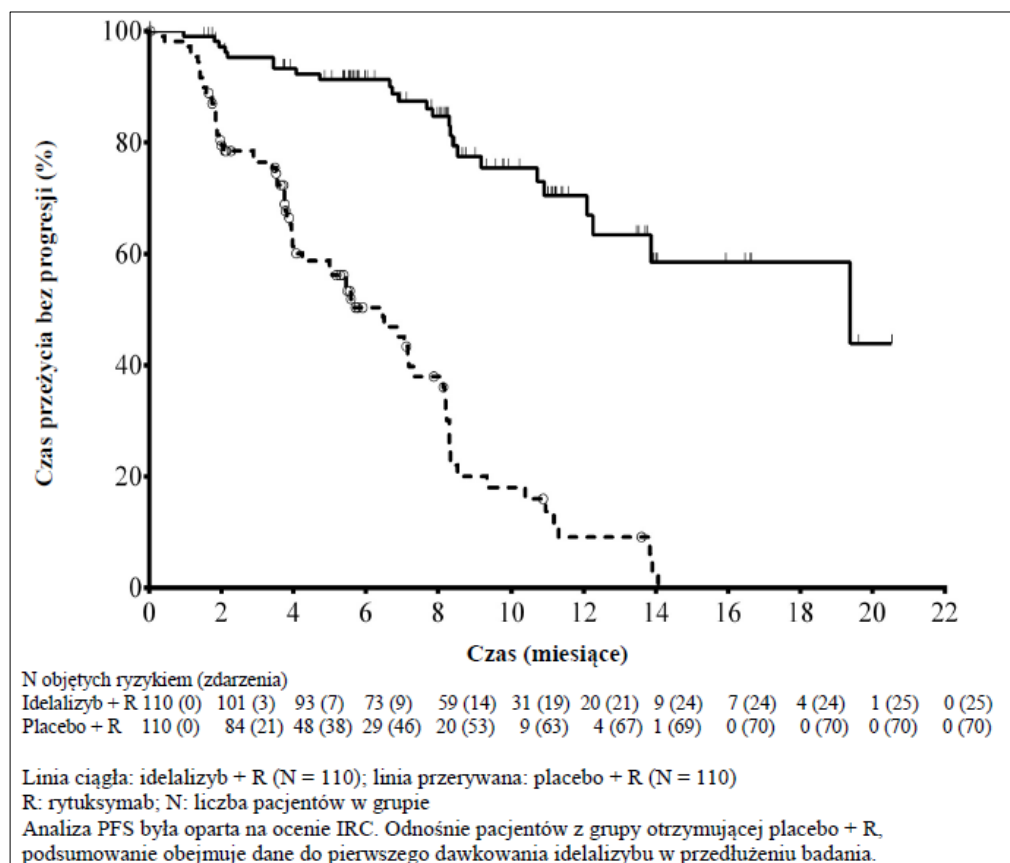
**Tabela 6. Wyniki skuteczności na podstawie badania 312-0116**

Parametr dotyczący skuteczności		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 <sup>^</sup>	Mediana (miesiące) (95% CI)	NR (NR, NR)	20,8 (14,8; NR)
	Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,34 (0,19; 0,60)	
	Wartość p	0,0001	

CI: przedział ufności; R: rytuksymab; n: liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź; N: liczba pacjentów w grupie, NR: nieosiągnięte (ang. *Not Reached*). Analizy PFS, ogólnego wskaźnika odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate, ORR*) i odsetka odpowiedzi w węzłach chłonnych (ang. *Lymph Node Response Rate, LNR*) były oparte na ocenie niezależnej komisji rewizyjnej (ang. *Independent Review Committee, IRC*). \* ORR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. *Complete Response CR*) lub odpowiedź częściową (ang. *Partial Response, PR*) w oparciu o kryteria odpowiedzi na leczenie według wytycznych organizacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2013) i według Chesona (2012). \*\* LNR zdefiniowane jako proporcja pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 50\%$  zmniejszenie sumy iloczynów największych prostopadłych średnic zmian wybranych jako wskaźnik. Do analizy tej włączono tylko pacjentów z oceną początkową i  $\geq 1$  wymierną oceną po punkcie początkowym. <sup>^</sup> analiza całkowitego czasu przeżycia (ang. *Overall Survival, OS*) obejmuje dane pacjentów, którzy otrzymywali placebo + R w badaniu 312-0116, a następnie otrzymywali idelalizyb w przedłużeniu badania, na podstawie analizy wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT).

Do badania 101-08/99 włączono 64 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, w tym 5 pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów (ang. *Small Lymphocytic Lymphoma, SLL*). Pacjenci otrzymywali idelalizyb 150 mg dwa razy na dobę i rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> pc. co tydzień w 8 dawkach. Wartość ORR wynosiła 96,9%, w tym 12 CR (18,8%) i 50 PR (78,1%), łącznie z 3 CR i 6 PR wśród pacjentów z delecją 17p i(lub) mutacją TP53 oraz 2 CR i 34 PR wśród pacjentów z niezmutowanym IGHV. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *Duration Of Response, DOR*).



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca PFS z badania 312-0116 (w grupach pacjentów wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem) (ChPL Zydelig)

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### Zakażenia

W badaniach klinicznych idelalazybu obserwowano ogólnie większą częstość występowania zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w grupach otrzymujących idelalazyb w porównaniu z grupami kontrolnymi. Najczęściej obserwowano zakażenia układu oddechowego i posocznicy. W wielu przypadkach nie zidentyfikowano patogenu, jednak wśród zidentyfikowanych występowały patogeny konwencjonalne i oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Prawie wszystkie przypadki PJP, w tym zakończone zgonem, wystąpiły przy braku profilaktyki PJP. Przypadki PJP były również odnotowywane po zakończeniu leczenia idelalazybem.

### Wysypka

Wysypka miała zwykle przebieg lekki do umiarkowanego i prowadziła do przerwania leczenia u 2,1% pacjentów. W badaniach 312-0116/0117 i 312-0119 wysypka (zgłaszana jako uogólnione złuszczone zapalenie skóry, skórne reakcje polekowe, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka i wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, grudki skórne, plackowate zmiany na skórze) wystąpiła u 31,1% pacjentów, którzy otrzymywali idelalazyb i przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 8,2%, którzy otrzymywali tylko przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab). Spośród nich u 5,7% pacjentów otrzymujących idelalazyb i przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) oraz u 1,5% otrzymujących tylko przeciwciało monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab) wystąpiła wysypka stopnia 3, natomiast u żadnego z pacjentów nie wystąpiło działanie niepożądane stopnia 4. Wysypka zwykle ustępowała po zastosowaniu leczenia, (np. sterydów podawanych miejscowo i (lub) doustnie, difenhydraminy), a w ciężkich przypadkach, po przerwaniu leczenia.

### Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka

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

## **Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Venclixto (wenetoklaks) na podstawie ChPL Venclixto**

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

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

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

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

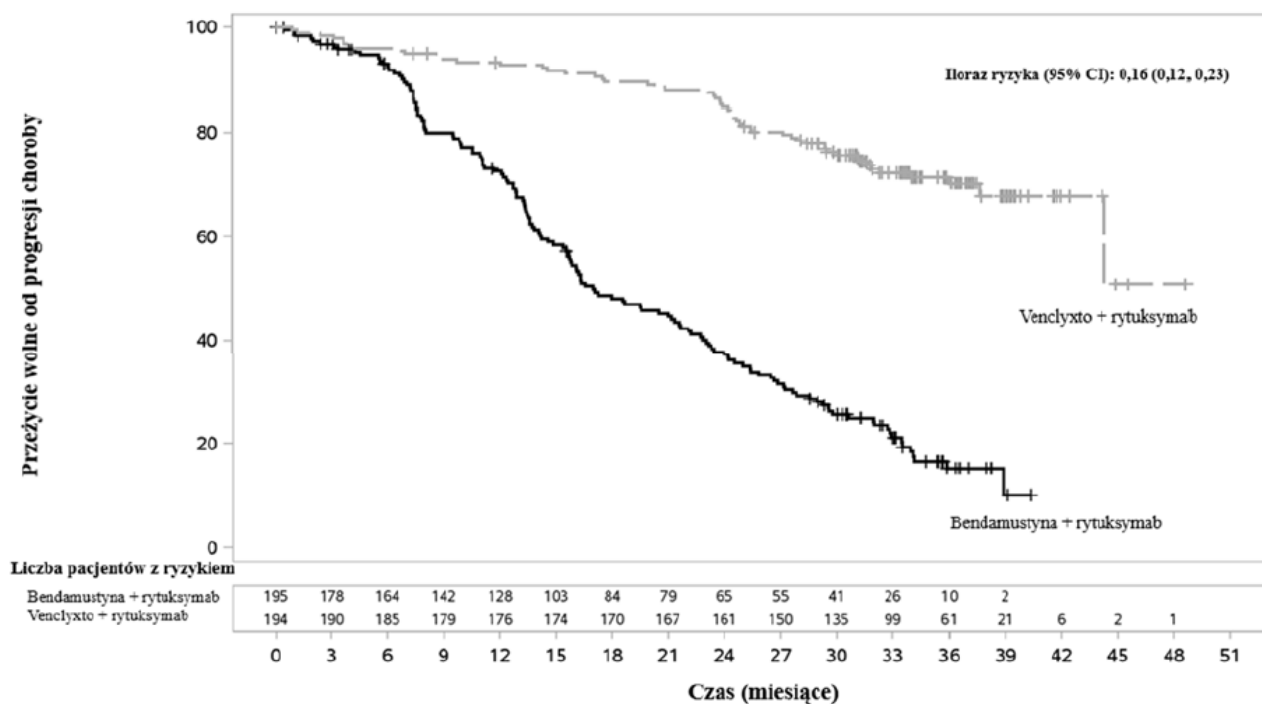
Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniali badacze stosując wytyczne International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) zaktualizowane przez National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG) (2008).

**Tabela 7. Oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z uprzednio leczoną CLL w badaniu klinicznym MURANO (ChPL Venclixto)**

PFS	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195
Liczba zdarzeń (%)	32 (16,5)	114 (58,5)
Progresja choroby	21	98
Zgony	11	16
Mediana, miesiące (95% CI)	NR	17,0 (15,5, 21,6)
Iloraz ryzyka (95% CI)	0,17 (0,11, 0,25)	
Wartość P	<0,0001	
PFS, estymacja po 12 miesiącach (95% CI)	92,7 (89,1, 96,4)	72,5 (65,9, 79,1)
PFS, estymacja po 24 miesiącach (95% CI)	84,9 (79,1, 90,6)	36,3 (28,5, 44,0)
CI (ang. <i>confidence interval</i> ) = przedział ufności; NR (ang. <i>not reached</i> ) = nie osiągnięto		

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

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



Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące oceniane przez badacza przeżycie wolne od progresji choroby (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu MURANO (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2018 r.) (ChPL Venclixto)

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

Tabela 8. Dodatkowe wyniki skuteczności leczenia w badaniu klinicznym MURANO (ChPL Venclixto)

Punkt końcowy	Ocena badacza		Ocena IRC	
	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195	Wenetoklaks z rytuksymabem N = 194	Bendamustyna z rytuksymabem N = 195

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

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

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

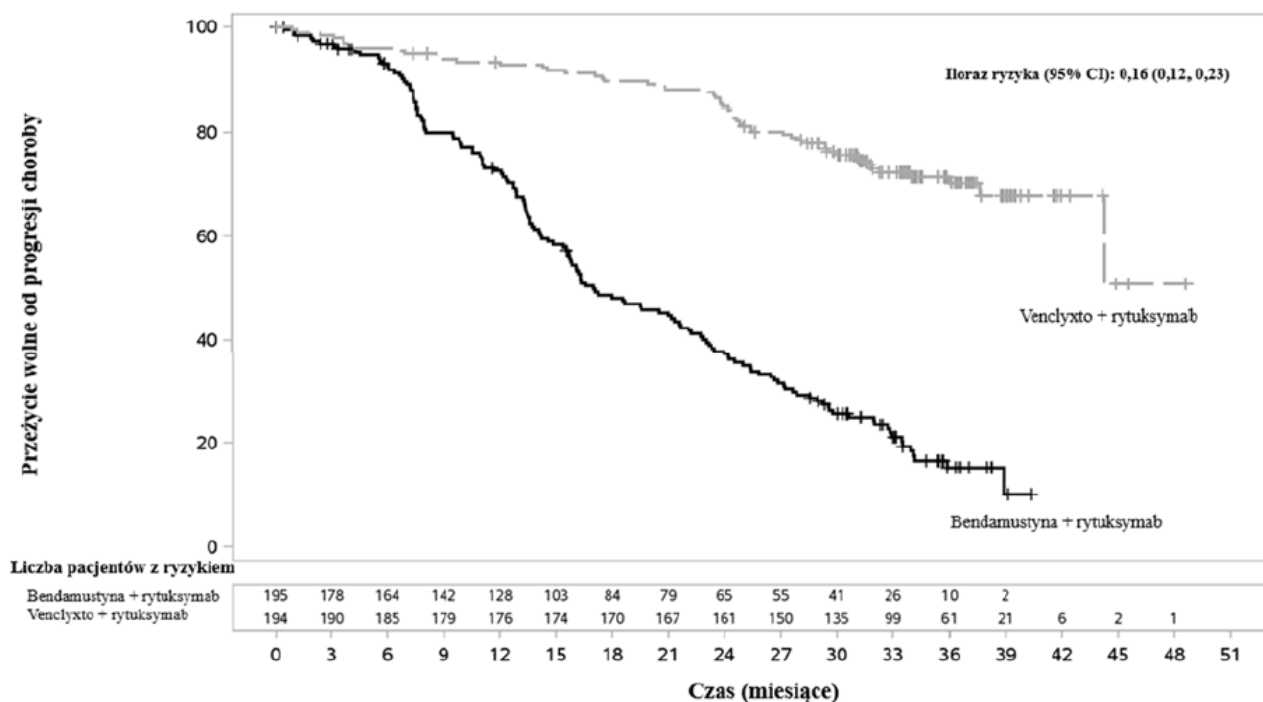
<sup>b</sup>Minimalną chorobę resztkową oceniano metodą łańcuchowej reakcji polimerazy wykorzystującą hybrydyzację z oligonukleotydem specyficznym względem alleli (ang. allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction, ASO-PCR) oraz (lub) techniką cytometrii przepływowej. Wartość graniczna dla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

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

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

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

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



Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące całkowite przeżycie (populacja zgodnie z intencją leczenia) w badaniu klinicznym MURANO (ChPL Venclixto)

### Wyniki analizy w podgrupach

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

### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania**

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclyxto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii. Analizą bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z dwóch badań III fazy (CLL14 i MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii.

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

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

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Imbruvica, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.92 „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, u pacjentów z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Imbruvica oraz komparatorów**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
<b>Imbruvica (ibrutynib)</b>		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	24 551,27 <sup>B</sup>	98 205,08 (brutto) <sup>B</sup>
<b>Venclyxto (wenetoklaks)*</b>		
według obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	Cena za 1 mg wenetoklaksu: 2,21 <sup>B</sup>	60 571,68 (brutto) <sup>B</sup>
<b>Zydelig (idelalizyb)**</b>		
AWA Zydelig (OT.4351.22.2017)	-	██████████
<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%) <sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)). * Wg ChPL Venclyxto: dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg; opakowania dostępne w refundacji: 14 tabl. powlekanych á 10 mg, 112 tabl. powlekanych á 100 mg, 14 tabl. powlekanych á 100 mg, 7 tabl. powlekanych á 100 mg, 7 tabl. powlekanych á 50 mg. Na podstawie opracowania OT.422.73.2019 oszacowano potrzebną ilość leku na 27 408 mg wenetoklaksu. ** Wg ChPL Zydelig: zalecana dawka to 150 mg, przyjmowana doustnie 2 razy na dobę; dostępne opakowania: 60 tabl. powlekanych á 100 mg, 60 tabl. powlekanych á 150 mg. Koszt przyjęto na podstawie opracowania OT.422.73.2019, przy czym nie opisano czy jest to koszt netto czy brutto.		

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł netto (██████████ zł brutto). Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest idelalizyb (produkt leczniczy Zydelig) w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks (produkt leczniczy Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Koszt 3 miesięcznej terapii technologiami alternatywnymi wyniesie w przypadku leku Zydelig (idelalizyb): ██████████ oraz w przypadku terapii produktem Venclyxto (wenetoklaks) 60 571,68 zł brutto. Przy wyliczaniu kosztów dla komparatorów przyjęto: koszt idelalizybu z AWA Zydelig (OT.4351.22.2017, na podstawie opracowania OT.422.73.2019, przy czym nie opisano czy jest to koszt netto czy brutto) oraz uwzględniono koszt wenetoklaksu z obwieszczenia MZ (koszt za 1 mg wenetoklaksu: 2,21 zł, na podstawie ceny hurtowej brutto).

Warto zaznaczyć, że obie potencjalne technologie alternatywne są wskazane do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem. Ze względu na brak odpowiednich danych w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonej (wg ChPL Mabthera, dawkowanie rytuksymabu w CLL jest obliczane ze względu na powierzchnię ciała). Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, również ze względu na np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

W oparciu o oszacowanie eksperta klinicznego przedstawione w raporcie Imbruvica (OT.422.73.2019)<sup>3</sup>, dotyczącym nawracającego i opornego chłoniaka z małych limfocytów B można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 50-70 osób.

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt 3 miesięcy brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na:	
	50 pacjentów	70 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.	4 910 254,00	6 874 355,60

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50-70 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ – ██████████ zł brutto (wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ) lub 4 910 254,00 – 6 874 355,60 (wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.).

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 (w tym RSS), liczby pacjentów 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.

<sup>3</sup> OT.422.73.2019 - Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach RDTL



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

Barrientos 2018	Barrientos JC, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18(12):803-813.e7
Brown 2018	Brown JR, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia 2018;32(1):83-91
Byrd 2014	Byrd JC, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371(3):213-23
<b>RESONATE</b> Byrd 2019	Byrd JC, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. Blood 2019;133(19):2031-42
Munir 2019	Munir T, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol 2019;94(12):1353-63
Huang 2018	Huang X, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. Cancer Med 2018;7(4):1043-55

### Rekomendacje kliniczne

ESMO 2017	Eichhorst B. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015 eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations. Published: 27 June 2017. Authors: ESMO Guidelines Committee. ( <a href="https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations">https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia/eupdate-chronic-lymphocytic-leukaemia-treatment-recommendations</a> , dostęp: 03.08.2020)
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 4.2020 – December 20, 2019
PTOK 2020	Hus I, Wołowicz D. 2.5. Przewlekła białaczka limfocytowa. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. (Aktualizacja w dniu 26.05.2020) ( <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf</a> , dostęp: 28.07.2020)

### Pozostałe publikacje

ChPL Lek Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 02.06.2020)
ChPL Lek Mabthera	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 25.03.2020)
ChPL Lek Venclyxto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 24.04.2020)
ChPL Lek Zydelig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zydelig (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 10.01.2020)
OPA 77/2019	Opinia nr 77/2019 z dnia 20 września 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych ( <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/186/REK/rdtl_77_2019_imbruvica_mkp_zaczerniona.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/186/REK/rdtl_77_2019_imbruvica_mkp_zaczerniona.pdf</a> )
ORP 297/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 297/2019 z dnia 16 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) ( <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/186/ORP/U_37_381_190916_o_297_I_MBRUVICA_ibrutinib_RDTL_zacz_REOPTPR.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/186/ORP/U_37_381_190916_o_297_I_MBRUVICA_ibrutinib_RDTL_zacz_REOPTPR.pdf</a> )

OT.422.73.2020

Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: Nawracający i oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C.83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Nr: OT.422.73.2019. Data ukończenia: 11 września 2019r. ([http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/186/RPT/186\\_ot.422.73.2019\\_rdtl\\_imbruvica\\_zaczernione.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/186/RPT/186_ot.422.73.2019_rdtl_imbruvica_zaczernione.pdf))

<http://onkologia-online.pl/icd10/index/889,nowotwory> (dostęp: 03.08.2020)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 23.07.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search: #3 and #8 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent	87
#10	Search: #3 and #8 Filters: English Sort by: Most Recent	87
#9	Search: #3 and #8 Sort by: Most Recent	91
#8	Search: #6 or #7 Sort by: Most Recent	2 846
#7	Search: "Small lymphocytic lymphoma"[Title/Abstract] OR SLL[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1 816
#6	Search: #4 and #5 Sort by: Most Recent	1 706
#5	Search: small[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	1 371 153
#4	Search: "leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] Sort by: Most Recent	16 190
#3	Search: #1 or #2 Sort by: Most Recent	1 445
#2	Search: ibrutinib[Title] OR Imbruvica[Title] OR "PCI-32765"[Title] OR "CRA-032765"[Title] Sort by: Most Recent	1 071
#1	Search: ibrutin b[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	1 113