



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Venclyxto (wenetoklaks)  
w ramach programu lekowego:**

leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową  
wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.49.2020

Data ukończenia: 27 stycznia 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AbbVie Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALC</b>	Bezwzględna liczba limfocytów (ang. Absolute Lymphocyte Count)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BCRi</b>	Receptor komórek B (ang. B-cell receptor)
<b>BEND</b>	bendamustyna
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (best supportive care)
<b>BTK</b>	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>ECOG (skala)</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FCR</b>	Schemat terapeutyczny fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IBR</b>	ibrutinib
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LLS</b>	Chronic lymphocytic leukemia, Leukemia & Lymphoma Society
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MRD</b>	Choroba resztkowa (ang. minimal residue disease)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	non-Hodgkin lymphoma
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. CLL – chronic lymphocytic leukemia)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TLS</b>	(ang. tumor lysis syndrome)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 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 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>VEN</b>	wenetoklaks
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa (VEN+RTX) .....	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	56

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	57
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	57
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	58
5.2.1. Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	61
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	61
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	61
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	62
5.4. Komentarz Agencji .....	62
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>63</b>
6.1. Przedstawienie przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy.....	63
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	63
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	66
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	67
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	67
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>70</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>72</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>73</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>77</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>78</b>
<b>14. Źródła.....</b>	<b>79</b>
<b>15. Załączniki.....</b>	<b>81</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

23.11.2020  
PLR.4500.702.2020.11.AP  
PLR.4500.703.2020.11.AP  
PLR.4500.704.2020.11.AP  
PLR.4500.705.2020.12.AP  
PLR.4500.706.2020.11.AP

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718
  - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688
  - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695
  - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701
  - Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916
- Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- █████ zł (Venclyxto, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718)
- █████ zł (Venclyxto, tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688)
- █████ zł (Venclyxto, tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695)
- █████ zł (Venclyxto, tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701)
- █████ zł (Venclyxto, tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

████████████████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Mainzer Straße 81 ,65189 Wiesbaden  
Niemcy

Wnioskodawca:

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Postępu, 21b, 02-676, Warszawa,  
Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23 listopada 2020 r. (znaki: PLR.4500.702.2020.11.AP, PLR.4500.703.2020.11.AP, PLR.4500.704.2020.11.AP, PLR.4500.705.2020.12.AP, PLR.4500.706.2020.11.AP, data wpływu do AOTMiT 23.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.12.2020 r., znak OT.4331.49.2020.KD.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Zaktualizowane analizy zostały przekazane Agencji w dniu 08.01.2021 r. pismem znak PLR.4500.2020.18.RM z dnia 08.01.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 1.07.2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 9.07.2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, 31.12.2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, [REDACTED], Wersja 2.0, Kraków, 31.12.2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii, [REDACTED], Wersja 1.0, Kraków, 31.08.2020 r.
- Odpowiedź wnioskodawcy na pismo z dnia 11 grudnia 2020 r. znak: OT.4331.49.2020.KD.9 w sprawie niezgodności analiz dla leku Venclyxto względem tzw. wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (Dz. U. z 2012 r. poz. 388), Warszawa, dnia 15 grudnia 2020 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718 Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688 Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695 Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701 Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916												
<b>Kod ATC</b>	L01XX52 L – środki antyneoplastyczne i immunomodulujące L01 – cytostatyki L01X – inne leki przeciwnowotworowe, L01XX – inne L01XX52 – wenetoklaks												
<b>Substancja czynna</b>	wenetoklaks												
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)												
<b>Dawkowanie</b>	Leczenie wenetoklaksem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg. <table border="1" data-bbox="464 1265 1461 1615"> <thead> <tr> <th>tydzień</th> <th>dawka dobową wenetoklaks (mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td>400</td> </tr> </tbody> </table>	tydzień	dawka dobową wenetoklaks (mg)	1.	20	2.	50	3.	100	4.	200	5.	400
tydzień	dawka dobową wenetoklaks (mg)												
1.	20												
2.	50												
3.	100												
4.	200												
5.	400												
<b>Droga podania</b>	doustnie												
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktywację kaspaz 15 i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2.												

Źródło: ChPL Venclxyto

3.1.1.2. **Status rejestracyjny wnioskowanej technologii****Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018</p> <p>EMA, pozwolenie nr.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EU/1/16/1138/001 (10 mg, 10 tabletek),</li> <li>• EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tabletek),</li> <li>• EU/1/16/1138/003 (50 mg, 5 tabletek),</li> <li>• EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tabletek),</li> <li>• EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 tabletek),</li> <li>• EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tabletek),</li> <li>• EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tabletek).</li> </ul>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt Venclxyto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</p> <p><b>Produkt Venclxyto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</b></p> <p>Produkt Venclxyto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub</li> <li>• u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	nie dotyczy

Źródło: ChPL Venclxyto

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Venclyxto był przedmiotem oceny w następujących wskazaniach:

- leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1) (zlecenie 160/2012),
- przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2 (zlecenie: 298/2019),
- Pierwotna białaczka plazmocytowa (ICD-10 C90.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenie 138/2020),
- ostra białaczka szpikowa (ICD-10 C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenia: 82/2020),
- chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ICD-10 C83.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (zlecenia: 72/2020),
- przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) u pacjenta bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 (zlecenia 120/2019; 119/2019; 112/2019),
- leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) (zlecenia 108/2019; 107/2019),
- przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10 C91.1) (zlecenie 131/2017).

Za najbardziej zbliżone do obecnego wniosku (leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem) uznano opinię i rekomendację dotyczącą zlecenia 108/2019, w którym wnioskowano o objęcie refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1) u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53 oraz opinię i rekomendację dotyczącą zlecenia 107/2019, w którym wnioskowano o pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53..

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 57/2019 z dnia 15 lipca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, <u>u pacjentów bez delecji 17p / mutacji w genie TP53.</u></p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Badanie MURANO - niezakończona, wielośrodkowa, częściowo zaślepiena randomizowana próba kliniczna, w której wykazano jedynie lepsze przeżycie wolne od progresji, przy braku istotności w tak ważnych wskaźnikach, jak przeżycie całkowite, czy jakość życia. W badaniu tym, inaczej niż w aktualnej polskiej praktyce klinicznej, wcześniejsze linie leczenia to głównie brutyn b i idelalizyb.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 55/2019 z dnia 16 lipca 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” <u>u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 pod warunkiem</u> zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o zużycie zasobów oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił pierwotne badanie z randomizacją porównujące wenetoklaks + rytuksymab (VEN+RTX) z bendamustyna + rytuksymab (BEND+RTX) u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową bez względu na obecność delecji 17p lub mutacji w genie TP53. Zgodnie z uzyskanymi wynkami stosowanie wnioskowanego schematu względem</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>komparatora wiązało ze statystycznie istotnym wydłużeniem zarówno przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji jak i przeżycia wolnego od zdarzeń. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji skutkowało wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej interwencji. Obydwie pozytywnie odnosiły się do finansowania leku Venclyxto w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Odnalezione rekomendacje nie wyszczególniają przypadku gdy występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości</b> nr 58/2019 z dnia 15 lipca 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 10 mg, EAN 8054083013688,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013695,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 14 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013701,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 7 tabletek powlekanych à 50 mg, EAN 8054083013718,</li> <li>• Venclyxto (wenetoklaks), 112 tabletek powlekanych à 100 mg, EAN 8054083013916,</li> </ul> <p>w terapii skojarzonej z rytuksymabem w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)” - program B.103, wyłącznie <u>u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53</u>, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Terapia mogłaby być dostępna w ramach zmodyfikowanego, już finansowanego programu lekowego B.103. poprzez włączenie do jego zapisów możliwości terapii skojarzonej rytuksymabem. Zmodyfikowany program powinien zawierać kryteria włączenia pacjentów, monitorowania terapii oraz zakończenia terapii odpowiednie do zaproponowanych w programie: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”.</p> <p>Jednocześnie Rada zauważa, że w terapii mogą być również wykorzystane preparaty biopodobne rytuksymabu.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska</u></p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem (VEN+RTX) z przyjętym komparatorem ibrutynib (IBR).</p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z obecnością del17p i/lub mTP53 w przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu zalecane jest stosowanie brutyn bu lub idelalazybu w połączeniu z rytuksymabem (terapia BCRi). Najnowsze wytyczne NCCN z 2019 rok, oprócz zastosowania ibrutynibu, wskazują na możliwość rozpoczęcia terapii skojarzonej wenetoklaks + rytuksymab (Nice 2019; BSH 2018).</p> <p>Brak bezpośrednich porównań terapii wnioskowanej z komparatorem ogranicza jakość dostarczonych dowodów do porównań pośrednich, jednocześnie terapia przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem została włączona do finansowania od stycznia 2019 r., podobnie finansowany jest rytuksymab (i leki będące jego odpowiednikami).</p> <p>Wobec powyższego terapia skojarzona Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem może być kolejną opcją terapeutyczną dla ściśle określonej populacji pacjentów.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT</b> nr 56/2019 z dnia 16 lipca 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” <u>u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 pod warunkiem</u> zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p>


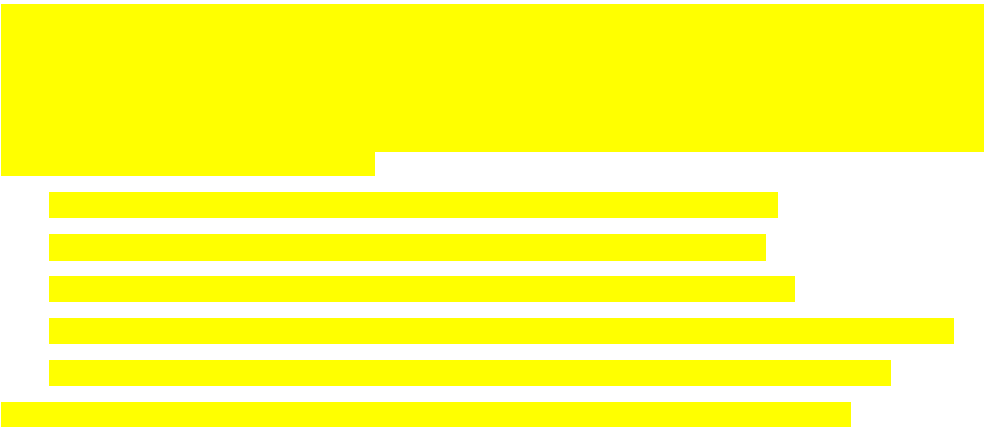
Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.</p> <p>W odniesieniu do oceny ekonomicznej wskazano, że bazując na modelu przedstawionym przez wnioskodawcę VEN+RTX był interwencją tańszą i skuteczniejszą w porównaniu z IBR. Natomiast analiza przeprowadzona przez recenzentów wskazała, że VEN+RTX był tańszy i mniej skuteczny niż IBR. Jednakże komitet wskazał, że ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te technologie oraz ograniczenia związane z przeprowadzonymi porównaniami nie jest możliwe określenie, które wyniki są bardziej wiarygodne. Wskazali również, że niezależnie od przyjętego sposobu wyliczenia wartości ICER, jego wynik był na akceptowalnym poziomie.</p> <p>Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej interwencji. Obydwie pozytywnie odnosiły się do finansowania leku Venclyxto w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Odnalezione rekomendacje nie wyszczególniają przypadku gdy występuje delecja 17p i/lub mutacja TP53.</p>

Źródło: Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT <https://bipold.aotm.gov.pl/>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1186.0, Venetoclax
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	w ramach programu lekowego B.103: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<b>Kryteria uniemożliwiające udział w programie</b>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>7) [Redacted]</p>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted text]</p> <p>4)</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia wenetoklaksem</b></p>	<p>[Redacted text]</p>

	[Redacted]
<b>Kryteria wyłączenia z udziału w programie</b>	[Redacted] 7)
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kabozantynib wnioskowany jest do stosowania w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. W proponowanym programie lekowym zapisy dotyczące kryteriów definicji populacji docelowej są zgodne z obecnie funkcjonującymi, z tym że wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie polegające na usunięciu kryteriów nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci choroby oraz rozróżnienia dostępności leczenia ze względu na status obecności delekcji 17p i/lub mutacji mTP53.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wątpliwości analityków wzbudza [Redacted]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin lymphomas/NHL), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy.

Źródło: LLS 2014

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie  $\geq 5,0 \times 10^9/l$  we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkim cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową).

Źródło: Hallek 2008

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż  $5,0 \times 10^9/l$ .

Źródło: Swerdlow 2018

### Epidemiologia

Według danych raportowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 100 tys. na rok, zaś według danych raportowanych w 2018 r. na stronie internetowej KRN zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 wynosiła 1953. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 1367.

Źródło: PTOK 2020, KRN 2021

### Rokowanie i przebieg naturalny

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

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

Źródło: OT.4331.1.2017

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

Delecje obejmujące gen TP53, mutacje i zaburzenia ekspresji tego genu są obserwowane we wszystkich rodzajach białaczek i zespołach mielodysplastycznych. Różne zmiany w genie TP53 pojawiają się w chwili rozpoznania CLL u 5–15% pacjentów, zwłaszcza tych z kariotypem złożonym; podczas progresji choroby częstość pojawiania się zmian znacznie wzrasta. Znacznie krótszy czas przeżycia i gorsze rokowanie obserwuje się w całej grupie chorych ze wszystkimi znanymi anomaliami genu TP53. Obecność mutacji TP53 uważa się obecnie za jeden z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników u chorych z CLL.

Źródło: Studniak 2011

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2014-I połowa 2020 r. według danych NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczba pacjentów z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10 C91.1, leczonych wybranymi substancjami.**

Rok realizacji	bendamustyna	cyklofosfamid	fludarabina doustna	ibrutynib	rytuksymab	wenetoklaks	Liczba pacjentów
2014	741	1891	572	-	2051	-	2887
2015	836	1740	285	-	2265	-	2791
2016	1094	1633	316	-	2580	-	2991
2017	1083	1437	321	-	2500	-	2826
2018	1032	1453	244	253	2515	-	2925
2019	950	1156	454	492	2341	71	2976
I połowa 2020	527	574	178	479	1347	184	1974

W powyższych danych nie uwzględniono innych substancji stosowanych w leczeniu PBL. Liczba pacjentów ze zdiagnozowaną PBL jest stała na przestrzeni lat 2014-2020. Udział pacjentów leczonych terapią FCR można oszacować na podstawie liczby pacjentów, którzy skorzystali z refundacji fludarabiny, zaś terapią bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem na podstawie liczby pacjentów korzystających z refundacji bendamustyny.

**Tabela 7. Zestawienie opinii ekspertów dotyczących danych epidemiologicznych dla CLL**

CLL	dr Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Okolo 5000 w tym okolo 3000 aktywnie leczonych</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Ok. 1000</i>
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>40%</i>
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	<i>Szacunki własne</i>

### 3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej:

Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Alberta Health Services (AHS), <https://www.albertahealthservices.ca/>
- American Society of Hematology (ASH), <https://ashpublications.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29 – 30 grudnia 2020 r. W wyniku przeszukiwania ww. medycznych baz danych i stron internetowych dotyczących aktualnych wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono łącznie 7 dokumentów stanowiących rekomendacje krajowe, międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: Venclyxto, venetoclax, chronic lymphocytic leukemia, guidelines, consensus.

Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AHS 2019	<p><b>Second and Subsequent Line Treatment Options for Relapsed and Refractory Patients with CLL [Opcje leczenia drugiej i kolejnej linii u pacjentów z nawrotami i opornymi na leczenie z PBL]</b></p> <p><b>Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem</b> z ustalonym 2-letnim czasem trwania leczenia jest wysoce skuteczną opcją leczenia nawrotów / opornej na leczenie PBL i jest preferowaną terapią drugiego rzutu u większości pacjentów ze względu na ustalony czas trwania leczenia.</p> <p>Monoterapia brutyn bem prowadzi do długotrwałych remisji u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie PBL.</p> <p>Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem może prowadzić do trwałych odpowiedzi, ale wykazuje wysokie wskaźniki toksyczności zakaźnej i może być brany pod uwagę tylko u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia ibrutynibem.</p> <p>Wenetoklaks (inhibitor BCL2) jest leczeniem z wyboru u pacjentów z niepowodzeniem lub nietolerancją inhibitorów BCR ( brutyn b lub idelalizyb + rytuksymab).</p> <p>Terapię bendamustyną i rytuksymabem można rozważyć u pacjentów, u których zawiodły wszystkie inne opcje terapeutyczne, szczególnie u tych, którzy próbują przejść do leczniczego allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (HSCT).</p> <p>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych należy rozważyć u zdrowych pacjentów, którzy są w wieku poniżej 70 lat, wymagają leczenia i którzy przeszli terapię celowaną lub u których nastąpiła transformacja Richtera z remisją w agresywnego chłoniaka. Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych może być opóźniony u pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na brutynib lub idelalizyb + rytuksymab. Jednakże należy przeprowadzić typowanie HLA w celu zidentyfikowania potencjalnego dawcy przeszczepu. Cechami wysokiego ryzyka, które powinny skłonić do wcześniejszego rozważenia HSCT, są pacjenci, którzy przeszli wcześniej <math>\geq 3</math> linie leczenia oraz pacjenci ze złożonymi karyotypami według konwencjonalnej cytogenetyki.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p>
ESMO 2020	<p><b>Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Przewlekła białaczka limfocytowa: wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji]</b></p> <p><u>Leczenie nawrotów i chorób opornych na leczenie.</u></p> <p>Podobnie jak w przypadku leczenia w pierwszej linii, leczenie w momencie nawrotu należy rozpoczynać tyko u pacjentów objawowych, a nie tyko w momencie ponownego wystąpienia choroby. Wielu pacjentów z nawrotową, ale bezobjawową PBL można obserwować bez terapii przez długi okres czasu. Nawet wstrzymanie ciągłego leczenia lekami BCRi (ibrutinib, inne BTKi lub idelalizyb) lub wenetoklaksem (na przykład z powodu skutków ubocznych) niekoniecznie wymaga natychmiastowego leczenia alternatywnego, szczególnie jeśli PBL jest w remisji.</p> <p>W przypadku szybkiej progresji choroby podczas pierwszej terapii zalecana jest natychmiastowa zmiana leczenia. W przypadku nawrotu objawów w ciągu 3 lat od terapii o ustalonym czasie trwania lub braku odpowiedzi na terapię, należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od rodzaju terapii pierwszego rzutu (chemioimmunoterapia lub terapie nowatorskie).</p> <p>Należy wybrać jedną z dwóch opcji leczenia (poziom dowodu: I, siła rekomendacji: A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wenetoklaks z rytuksymabem</b> przez 24 miesiące,</li> <li>• ibrutynib, akalabrutynib lub inne BTKi (jeśli są dostępne) jako terapia ciągła.</li> </ul> <p>Alternatywne opcje obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor PI3K idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem (II, B),</li> <li>• chemioimmunoterapia, chyba że znaleziono mutację TP53 lub del (17p) i występuje brak innych możliwości leczenia inhibitorami lub terapia komórkowa jest dostępna; odpowiedź na wcześniejsze BR powinno trwać co najmniej 3 lata, aby ponowne podanie było uzasadnione (II, B). Wielokrotne podawanie FCR nie jest zalecane ze względu na zwiększoną toksyczność współczynnik i ryzyko wtórnego nowotworu szpiku (V, B).</li> </ul> <p><b>Poziomy dowodów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez niejednorodności</i></li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>II. <i>Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej niejednorodności</i></p> <p>III. <i>Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p>IV. <i>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p>V. <i>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, ekspertyzy</i></p> <p><b>Stopnie rekomendacji:</b></p> <p>A. <i>Mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i></p> <p>B. <i>Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane</i></p> <p>C. <i>Niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.),</i></p> <p>Opcjonalnie:</p> <p>D. <i>Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie niezalecane</i></p> <p>E. <i>Niezalecane dowody na skuteczność lub niekorzystne skutki</i></p>
BSH 2018	<p><b>Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia [Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej]</b></p> <p><u>Postępowanie w nawracającej lub opornej na leczenie PBL</u></p> <p>Idelalizy z monoterapią rytuksymabem lub brutyn bem są lekami z wyboru u pacjentów z PBL opornych na chemioterapię, z nawrotem choroby po chemioterapii lub u których ponowne leczenie chemioterapią jest nieodpowiednie, jak określono powyżej. W Anglii, zarówno w przypadku monoterapii brutyn bem, jak i idelalizybu z rytuksymabem, pacjenci muszą spełniać określone kryteria NHS England, w oparciu o odpowiednie kryteria włączenia do badania klinicznego (poziom dowodu: I, siła rekomendacji: B).</p> <p>Nie zaleca się dodawania bendamustyny do tych BCRi (IV).</p> <p><b>Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem</b> może również stać się opcją dla pacjentów wcześniej nieleczonych BCRi (I, B).</p> <p>Ponowne leczenie chemioterapią można rozważyć jako opcję u zdrowych pacjentów z PBL, u których doszło do nawrotu choroby po przedłużonej remisji (III).</p> <p>Wenetoklaks jest leczeniem z wyboru dla pacjentów, którzy nie przeszli terapii BCRi i jest obecnie finansowany przez NHS England Cancer Drugs Fund (III).</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>I. <i>dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności,</i></p> <p>II. <i>małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności,</i></p> <p>III. <i>prospektywne badania kohortowe,</i></p> <p>IV. <i>retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</i></p> <p>V. <i>badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><b>Stopień rekomendacji:</b></p> <p>A. <i>silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane,</i></p> <p>B. <i>silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane,</i></p> <p>C. <i>niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania –postępowanie opcjonalne,</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>D. umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane,</i></p> <p><i>E. silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</i></p>
NCCN 2020	<p><b>Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 2.2021 – December 3, 2020 [Przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów Wersja 2.2021 – 3 grudnia 2020]</b></p> <p>Druga linia leczenia u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacją TP53.</p> <p>Pacjenci wrażliwi ze znacznymi chorobami współistniejącymi (nie tolerującymi analogów puryn) lub pacjenci w wieku <math>\geq 65</math> lat i młodsi z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny <math>&lt; 70</math> ml / min): akalabrutyn b, ibrutynib, <b>wenetoklaks + rytuksymab</b>, duwelizyb, idelalizyb + rytuksymab (2B).</p> <p>Pacjenci w wieku <math>&lt; 65</math> lat bez znaczących chorób współistniejących: akalabrutynib, ibrutynib, <b>wenetoklaks + rytuksymab</b>, duwelizyb, idelalizyb + rytuksymab (2B).</p> <p>Druga linia leczenia u pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53: akalabrutynib, ibrutynib, <b>wenetoklaks + rytuksymab</b>, duwelizyb, idelalizyb + rytuksymab, wenetoklaks (2B).</p> <p><b>Siła dowodów:</b></p> <p><i>Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p>
BSCH 2012	<p><b>Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia [Wytyczne dotyczące rozpoznawania, badania i leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej]</b></p> <p>Nawrót choroby po terapii FCR lub chemioimmunoterapii.</p> <p>Pacjenci, u których doszło do nawrotu co najmniej 2 lata po FC, FCR lub podobnym schemacie leczenia, u których nie stwierdzono nieprawidłowości TP53, pozostają wystarczająco zdolni do leczenia opartego na fludarabinie i u których istnieją kliniczne wskazania do leczenia, powinni otrzymać FCR. Konieczne są dalsze badania w celu oceny roli bendamustyny w połączeniu z przeciwciałem anti-CD20 u zdrowych pacjentów z nawrotem choroby (poziom dowodu: B, siła rekomendacji: 1)</p> <p>Nawrót lub oporność na chlorambucyl.</p> <p>Pacjenci z nawrotem choroby po chlorambucylu mogą być ponownie leczeni chlorambucylem.</p> <p>Zdecydowanie zaleca się rozpoczęcie badań obejmujących bendamustynę lub chlorambucyl i przeciwciało anti-CD20. W przypadku braku odpowiedniego badania, należy rozważyć BR u pacjentów opornych na chlorambucyl. U pacjentów z nawrotem po chlorambucylu, którzy są zdolni do leczenia fludarabiną powinno się rozpatrzyć terapię FCR. Inne opcje dla pacjentów opornych na chlorambucyl i nietolerujących terapii mielosupresyjnej obejmują wysokie dawki steroidów, stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z rytuksymabem i alemtuzumabem (B, 2).</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p><i>Randomizowane badanie = wysokie (A)</i></p> <p><i>Badanie obserwacyjne = niskie (C)</i></p> <p><i>Wszelkie inne dowody = bardzo niskie (D)</i></p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p><i>Mocne (1): Zdecydowane zalecenia są wydawane, jeśli lekarze są pewni, że korzyści przewyższają ryzyko i obciążenia.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Slabe (2): Slabe zalecenia są wydawane, jeśli klinicyści uważają, że korzyści, ryzyko i obciążenia są dobrze wyważone lub istnieje znaczna niepewność co do wielkości korzyści i ryzyka.</i></p>
PTOK 2020	<p><b>Przewlekła białaczka limfocytowa</b></p> <p>Choroba oporna i nawrotowa</p> <p>U chorych bez delecji 17p/mutacji TP53 można powtórzyć schemat stosowany w pierwszej linii, jeśli czas trwania odpowiedzi był dłuższy niż 24–36 miesięcy (poziom dowodu: II, siła rekomendacji: B).</p> <p>Jeśli czas trwania odpowiedzi był krótszy lub wystąpiła oporność na immunochemioterapię (brak odpowiedzi lub wznowa po okresie krótszym niż 6 miesięcy), należy podać niestosowane wcześniej schematy (II, B): inhibitory BCR; schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR), HDMP + rytuksymab; wenetoklaks; badania kliniczne allo-HSCT.</p> <p>U osób, u których nie można zastosować mielosupresyjnej chemioterapii, można rozważyć: podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach (HDMP, high-dose methylprednisolone) i/lub rytuksymab lub schemat RCD (cyklofosfamid, rytuksymab, deksametazon), zalecany zwłaszcza u pacjentów z cytopeniami autoimmunizacyjnymi (IV, C).</p> <p>U chorych, u których stwierdzono delecję 17p/mutację TP53, zalecaną opcją terapeutyczną (niezależnie od czasu trwania odpowiedzi na wcześniejsze leczenie) są inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab) (II, A).</p> <p>Nową opcją leczenia opornej/nawrotowej CLL jest antagonistą BCL2 — wenetoklaks (II, B), którego mechanizm działania polega na indukcji apoptozy w komórkach białaczkowych. Wenetoklaks pozwala uzyskać odpowiedź u chorych po niepowodzeniu leczenia inbitorami BCR.</p> <p>We wrześniu 2018 roku rejestrację Europejskiej Agencji Leków uzyskał nowy schemat — połączenie <b>wenetoklaksu z rytuksymabem</b> w grupie chorych na oporną/nawrotową CLL po co najmniej jednej linii leczenia. Terapia ta, w przeciwieństwie do nowych terapii celowanych zalecanych jak leczenia ciągłe, stosowana przez określony czas 24 miesięcy, pozwala uzyskać wysokie odsetki odpowiedzi klinicznej oraz eliminacji choroby resztkowej. W razie braku dostępności do nowych metod leczenia inne opcje terapeutyczne obejmują alemtuzumab, duże dawki kortykosteroidów i/lub rytuksymab (IV, C).</p> <p>Wprowadzenie nowych leków przyczyniło się do przesunięcia procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) do późniejszych etapów leczenia CLL.</p> <p><b>Poziom dowódów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności,</li> <li>II. małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności,</li> <li>III. prospektywne badania kohortowe,</li> <li>IV. retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne,</li> <li>V. badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</li> </ol> <p><b>Stopień rekomendacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi —postępowanie silnie rekomendowane,</li> <li>B. silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną —postępowanie generalnie rekomendowane,</li> <li>C. niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania —postępowanie opcjonalne,</li> <li>D. umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych —generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane,</li> <li>E. silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych —postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</li> </ol>

HLA - Ludzkie antygeny leukocytarne, PBL – przewlekła białaczka limfocytowa (Chronic lymphocytic leukaemia - CLL), allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, GRADE - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, FCR – terapia wykorzystująca fludarabinę, cyklofosfamid, rytuksymab, BTKI –

*Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase inhibitor), BCRi – Inhibitory sygnalizacji receptora limfocytów B (ang. B-cell receptor signalling inhibitors)*

Wszystkie wymienione wyżej wytyczne, z wyłączeniem jednej, kliniczne zgodnie zalecają stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w drugiej i kolejnej linii leczenia. Wytyczne BCSH nie wspominają o takiej możliwości ze względu na fakt powstania ich w 2012 roku, przed wprowadzeniem wenetoklaksu na rynek.

Wytyczne praktyki klinicznej NCCN różnicują swoje zalecenia w PBL od ogólnego stanu pacjenta oraz del17p i/lub mTP53. Według najbardziej aktualnych wytycznych, preferowanymi metodami w 2 linii leczenia PBL w populacji pacjentów, niezależnie od obecności del17p/mTP53, są: acalabrutynib, ibrutynib, wenetoklaks + rytuksymab, duvelisib, idelalisyb + rytuksymab, wenetoklaks.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej zaleca zastosowanie inhibitorów BCR, schematów z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR), kortykosteroidów z rytuksymabem lub terapię wenetoklaksem, zauważając fakt zarejestrowania we wrześniu 2018 roku przez EMA schematu wenetoklaks + rytuksymab. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

	<b>prof. dr hab. Małgorzata Całbecka</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>
<b>leki możliwe do zastosowania</b>	<i>wenetoklaks + rituksymab</i> <i>ibrutynib</i> <i>idelalisyb</i>
<b>leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne</b>	<i>wenetoklaks + rituksymab</i>
<b>stosowane aktualnie w Polsce</b>	<i>wenetoklaks + rytuksymab, ale w ograniczonym zakresie w programie lekowym</i> <i>ibrutynib</i> <i>powyższe schematy leczenia po uzyskaniu zgody Ministra Zdrowia w ramach RDTL</i>
<b>odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne</b>	-
<b>technologia najtańsza</b>	-
<b>technologia najskuteczniejsza</b>	-
<b>uzasadnienie</b>	-



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.103, B.92, oraz w ramach katalogu chemioterapii. Refundowane są produkty lecznicze zawierające:

- rytuksymab (Blitzima, MabThera i Riximyo),
- fludarabinę: (Fludara Oral),
- bendamustynę (Bendamustine Glenmark, Bendamustine Accord, Bendamustine STADA i Bendamustine Zentiva),
- ibrutynib (Imbruvica) – od 1 stycznia 2021 r. finansowany również w ramach program lekowego B.92 u pacjentów bez delecji 17p lub/i mutacji TP53,
- cyklofosfamid (Endoxan) oraz
- wenetoklaks (Venclyxto).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego B.103 Venetoclaxum</b>							
<b>Venclyxto</b> tabletki powlekane 10 mg	14 szt.	08054083013688	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
<b>Venclyxto</b> tabletki powlekane 50 mg	7 szt.	08054083013718	737,10	773,96	773,96		
<b>Venclyxto</b> tabletki powlekane 100 mg	7 szt.	08054083013695	1 474,20	1 547,91	1 547,91		
<b>Venclyxto</b> tabletki powlekane 100 mg	14 szt.	08054083013701	2 948,40	3 095,82	3 095,82		
<b>Venclyxto</b> tabletki powlekane 100 mg	112 szt.	08054083013916	23 587,20	24 766,56	24 766,56		

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego B.92</b>							
<i>Ibrutinibum</i>							
<b>Imbruvica</b> kapsułki twarde 140 mg	90 szt.	05909991195137	23 328,00	24 494,40	24 494,40	bezpłatny	0
<b>C. Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii C.13</b>							
<i>Cyclophosphamidum</i>							
<b>Endoxan</b> proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 1 g	1 fiol.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
<b>Endoxan</b> proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54		
<b>Endoxan</b> proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15		
<b>C. Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii C.25</b>							
<i>Fludarabini phosphas</i>							
<b>Fludara Oral</b> tabletki powlekane 10 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	05909991183325	1 555,20	1 632,96	1 632,96	bezpłatny	0
<b>C. Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii C.51</b>							
<i>Rituximabum</i>							
<b>Blitzima</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05996537003155	1 151,41	1 208,98	1 208,98	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Blitzima</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05996537002158	2 878,52	3 022,45	3 022,45		
<b>MabThera</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05909990418817	2 444,04	2 566,24	2 566,24		
<b>MabThera</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990418824	6 111,72	6 417,31	3 022,45		
<b>Riximyo</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg	2 fiol. po 10 ml	07613421032975	1 035,72	1 087,51	1 087,51		
<b>Riximyo</b> koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg	1 fiol. po 50 ml	07613421032982	2 589,30	2 718,77	2 718,77		
<b>C. Leki dostępne w ramach katalogu chemioterapii C.67</b>							
<b><i>Bendamustinum</i></b>							
<b>Bendamustine Glenmark</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	05902020241508	2 484,00	2 608,20	1 701,00	bezpłatny	0
<b>Bendamustine Glenmark</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	05902020241492	621,00	652,05	425,25		
<b>Bendamustine Accord</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	05909991198183	1 620,00	1 701,00	1 701,00		

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Bendamustine Accord</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	05909991198145	486,00	510,30	425,25		
<b>Bendamustine STADA</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	05909991242022	1 620,00	1 701,00	1 701,00	bezpłatny	0
<b>Bendamustine STADA</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	05909991242039	405,00	425,25	425,25		
<b>Bendamustine Zentiva</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	05909991267285	864,00	907,20	907,20		
<b>Bendamustine Zentiva</b> proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	05909991267292	216,00	226,80	226,80		

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Ibrutynib	<ul style="list-style-type: none"> <li>zalecany przez wytyczne,</li> <li>finansowany ze środków publicznych (pacjenci z del17p i/lub mTP53),</li> <li>stosowany w praktyce klinicznej.</li> </ul>	Wybór zasadny
Bendamustyna + Rytuksymab	<ul style="list-style-type: none"> <li>zalecany przez wytyczne,</li> <li>finansowany ze środków publicznych,</li> <li>stosowany w praktyce klinicznej,</li> <li>dostępne dowody naukowe bezpośrednio porównujące BEND + RTX z VEN + RTX,</li> <li>schemat uznawany za najskuteczniejszy u chorych bez del17p i/lub mTP53, leczonych uprzednio wg schematu FCR (spośród chemioimmunoterapii).</li> </ul>	Wybór zasadny

Prezes Agencji w ramach wezwania do uzupełnienia analiz z uwagi na niezgodności z wymaganiami minimalnymi określonymi w rozporządzeniu, wskazano wnioskodawcy uzasadnienie zawarcia w ramach analizy klinicznej terapii FCR jako komparator dla technologii wnioskowanej obok ibrutynibu i bendamustyny. Refundacja bendamustyny obejmuje wyłącznie pacjentów z potwierdzoną opornością na leczenie pierwszej linii. Warunek taki nie występuje w przypadku proponowanego programu, zatem przerwanie leczenia może wynikać z innych przyczyn, np. wyboru pacjenta lub wystąpienia działań niepożądanych. Oznacza to, że w tej grupie pacjentów jedyną refundowaną terapią byłoby dalsze stosowanie immunochemioterapii (np. FCR) lub ewentualnie BSC. Dodatkowo w ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca zakłada, że część pacjentów z późnym nawrotem bez obecności delecji 17p i mutacji TP53 będzie stosować wenetoklaks + rytuksymab w miejsce schematu FCR. Zatem schemat FCR wprost wypełnia definicję komparatora.

W odpowiedzi na pismo wnioskodawca stoi na stanowisku, że pacjenci, którzy przerwali terapię z powodu działań niepożądanych nie stanowią odrębnej subpopulacji chorych z PBL (niż chorzy z oporną/nawrotową PBL). Powołując się na wytyczne iwCLL 2018 należy stwierdzić, że chorzy, którzy przerywają terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych i wymagają dalszego leczenia to chorzy z oporną lub nawrotową PBL. Oznacza to, że BEND w tej grupie chorych (tj. oporność/nawrót PBL) podlega finansowaniu ze środków publicznych, a oczekiwane przez Agencję porównanie ze schematem FCR czy BSC nie znajduje uzasadnienia w świetle aktualnej wiedzy medycznej. Zwłaszcza, że zastosowanie schematu FCR w sytuacji, gdy wcześniej stanowił on przyczynę wystąpienia działań niepożądanych, które doprowadziły do zaprzestania leczenia byłoby z medycznego punktu widzenia nieuzasadnione. Z kolei stosowanie BSC w sytuacji dostępu do innej skutecznej opcji terapeutycznej byłoby nieetyczne.

Mimo odpowiedzi wnioskodawcy oraz w świetle powyższych treści, z formalnego punktu widzenia schemat FCR może stanowić komparator we wnioskowanej grupie pacjentów i powinien być uwzględniony w analizach.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne wersją elektroniczną analizy klinicznej Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	dorośli pacjenci z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
<b>Interwencja</b>	wenetoklaks stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem w dawce zgodnej z ChPL	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
<b>Komparatory</b>	bendamustyna + rytuksymab brutyn b w dawce zgodnej z ChPL i/lub dostępnymi dowodami naukowymi	komparatory zdefiniowane prawidłowo
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe dotyczące progresji (PFS) i przeżycia pacjenta (OS), punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie (ORR), minimalna choroba resztkowa (MRD) jakość życia AE ogółem, SAE ogółem, szczegółowe AE istotne z punktu widzenia oceny profilu bezpieczeństwa	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
<b>Typ badań</b>	randomizowane badania kliniczne badania nierandomizowane prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, real world data) przeglądy systematyczne	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo
Kryteria wykluczenia		
<b>Inne kryteria</b>	badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, poster).	kryteria wyłączenia zdefiniowane prawidłowo

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), CDSR (The Cochrane Database of Systematic Reviews), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects);
- rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO)

Jako datę wyszukiwania podano 9 lipca 2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

W załączniku do analizy zawarto tabele ze strategiami wyszukiwań badań przeprowadzonych w wymienionych źródłach. Przeprowadzono wyszukiwania ukierunkowane na skojarzenie wenetoklaksu z rytuksymabem, oddzielnie prowadzono wyszukiwanie na ibrutynib. Wnioskodawca nie przedstawił strategii wyszukiwania na drugi zakładany w przeglądzie komparator jakim było skojarzenie bendamustyny z rytuksymabem, z uwagi na jedno badanie porównujące wnioskowany schemat z wymienionym komparatorem nie jest to zabieg prowadzący do potencjalnie błędnych wyników i pominięciu istotnych prac, mogących mieć wpływ na wnioskowanie. Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania ukierunkowanego na schemat FCR, którego wyniki lub próba sporządzenia porównania pośredniego w opinii analityków Agencji powinny być uwzględnione. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 7 grudnia 2020 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli pracę (Fürstenau 2020), stanowiącą dowód bardzo niskiej jakości dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem u pacjentów przechodzących zakażenie nowym koronawirusem SARS-CoV-2, jednak należy zaznaczyć, że ze względu na datę publikacji oraz wyniki, nie stanowi pozycji, która powinna zostać włączona do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy Wnioskodawcy zostały włączone 3 opracowania wtórne ([redacted], Farooqui 2020, Chen 2019), opisane w 4 publikacjach, których głównym celem była ocena skuteczności stosowania schematu wenetoklaksu + rytuksymab u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową.

Jedno badanie RCT dla VEN + RTX vs BEND + RTX: MURANO – 25 publikacji oraz 3 badania RCT dla IBR: RESONATE – 30 publikacji, Huang 2017 – 2 publikacje, Burger 2019 – 3 publikacje. W wyniku przeszukania systematycznego wnioskodawca nie odnalazł żadnych doniesień naukowych typu RWD (real world data), dotyczących ocenianej interwencji VEN + RTX.

Z uwagi na oceniane interwencje w niniejszej AWA zostanie przedstawiona charakterystyka opracowań wtórnych: [redacted], Chen 2019, badań pierwotnych: MURANO, RESONATE

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Opracowania wtórne			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]





Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Typ badań włączonych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT fazy III z zaślepieniem lub bez zaślepienia</li> </ul> <p><u>Komparatory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VEN + RTX</li> <li>IDE + OFA</li> <li>IBR w monoterapii</li> <li>IDE + BEND + RTX</li> <li>OFA w monoterapii</li> <li>DUV w monoterapii</li> <li>RTX w monoterapii</li> <li>BEND + RTX</li> <li>IBR + BEND + RTXc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania, w których wyniki (PFS i OS) nie zostały zaraportowane,</li> <li>badania, których metodologia nie została przedstawiona w sposób jasny i przejrzysty,</li> <li>leczenie interwencyjne nie obejmowało nowych leków celowanych,</li> <li>badania kliniczne, które obejmowały pacjentów wcześniej nieleczonych.</li> </ul>	
<b>Badania pierwotne</b>			
<p><b>MURANO</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie, Genetech</p>	<p><u>Typ:</u> Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy;</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> Superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Analiza I: 23,8 (0,0; 37,4) mies. (cut-off: 08.05.2017) VEN + RTX: 24,8 mies., BEND + RTX: 22,1 mies. Analiza II: 36,0 (bd) mies. (cut-off: 08.05.2018). Analiza III: 47,9 (0,0; 60,1) mies. (cut-off: 8.05.2019 r.) VEN+RTX: 48,1 mies., BEND+RTX: 47,7 mies.</p> <p><u>Interwencje:</u> Grupa VEN+RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VEN: 20 mg/dobę zwiększając dawkę w czasie 5 tyg. do 400 mg/dobę (20, 50, 100, 200, 400 mg), następnie 400 mg/dobę przez 2 lata od 1. dnia 1. 28-dniowego cyklu przyjmowania RTX, do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</li> <li>RTX: 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m<sup>2</sup> w 2-6 28-dniowym cyklu.</li> </ul> <p>Grupa BEND + RTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BEND: 70 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawana iv w 1. i 2. dniu każdego z 6 28-dniowych cykli.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL zgodnie z kryteriami IWCLL NCI-WG 2008 wymagająca terapii;</li> <li>1–3 wcześniejsze schematy leczenia (<math>\geq 1</math> chemioterapii);</li> <li>wynik w skali ECOG 0 lub 1; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby;</li> <li>DOR <math>\geq 24</math> mies. dla pacjentów uprzednio leczonych BEND.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>transformacja PBL w formę agresywną (Richtera, DLBCL, białaczkę prolimfocytową) lub zajęcie OUN;</li> <li>przebyty allogeniczny lub autologiczny SCT;</li> <li>dysfunkcja głównych organów;</li> <li>aktywna infekcja lub inne choroby nowotworowe;</li> <li>terapia warfaryną lub silnymi inh bitorami CYP3A4;</li> <li>zakażenie wirusem HIV, zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>niestabilność sercowo-naczyniowa (stopień <math>\geq 3</math>);</li> <li>hemoliza autoimmunologiczna.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie badacza (w USA w ocenie IRC)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>EFS - przeżycie wolne od zdarzeń</li> <li>ORR- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>DOR</li> <li>negatywizacja choroby resztkowej MRD,</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo terapii wg klasyfikacji CTCAE v. 4.0</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>RTX: 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. podawany iv w 1. 28-dniowym cyklu oraz 500 mg/m<sup>2</sup> w 2-6 28-dniowym cyklu</li> </ul>	Grupa VEN + RTX: 194 Grupa BEND + RTX: 195	
<p><b>RESONATE</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics LLC, Janssen R&amp;D LCC</p>	<p><u>Typ:</u> Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> Superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Analiza I: 9,4 (0,1–16,6) mies. (cut-off: 06.11.2013) IBR: 9,6 (0,33–16,62), OFA: 9,2 (0,07–16,49) Analiza II: 16,0 (bd) mies. IBR: 16,4 (bd–24,0) mies., OFA 11,9 (bd–24,0) Analiza III: 19 (bd–26) mies. Analiza IV: 48 (bd) mies. IBR: 44 (0,3–53,2) mies. Analiza V: 74 mies. IBR: 65,3 (0,3–71,6) mies. OFA: 65,6 (0,1–73,9) mies</p> <p><u>Interwencja:</u> IBR: po 420 mg/dobę podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności OFA: iv w 12 dawkach (1 tydz. 300 mg, 2–8 tydz. 2 000 mg/tydz., 12, 16, 20 i 24 tydz. 2 000mg/4 tyg.) przez 24 tyg. podawany do czasu stwierdzenia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>zdiagnozowana nawrotowa lub oporna PBL lub SLL zgodnie z kryteriami IWCLL 2008;</li> <li>co najmniej 1 wcześniejszy schemat leczenia PBL/SLL;</li> <li>pacjenci nie będący odpowiednimi kandydatami do leczenia analogami puryn lub nie mogący przyjmować powtórnego leczenia analogami puryn (z powodu zbyt krótkiego okresu bez progresji choroby po immunoterapii lub występowania chorób współistniejących, z uwagi na wiek (<math>\geq 70</math> lat) lub delecję chromosomu 17p13;</li> <li>wynik w skali ECOG 0–1;</li> <li>bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu</math>l;</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 30 000</math> komórek/<math>\mu</math>l</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie nerek i wątroby;</li> <li>mierzalna choroba węzłowa przy użyciu TK</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdiagnozowany chłoniak lub białaczka OUN;</li> <li>transformacja Richter'a lub PLL;</li> <li>brak potwierdzenia z badań cytogenetycznych i/lub FISH obecności delecji p17 przed randomizacją;</li> <li>niekontrolowana AIHA lub ITP;</li> <li>wcześniejsze leczenie IBR lub OFA;</li> <li>chemioterapia, napromienianie wiązką zewnętrzną, terapia przeciwciałami lub terapia badanym lekiem w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>stosowanie kortykosteroidów w dawce <math>&gt;20</math> mg w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>autologiczny przeszczep w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 miesięcy lub jakiegokolwiek dowód aktywnej GVHD lub konieczność zastosowania leczenia immunosupresantami w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego lek.;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie IRC wg kryteriów IWCLL 2008</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS w ocenie badacza wg kryteriów IWCLL 2008,</li> <li>OS, ORR w ocenie IRC i badacza wg kryteriów IWCLL 2008,</li> <li>toksyczność terapii,</li> <li>jakość życia mierzona kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L oraz FACiT-Fatigue,</li> <li>wyniki badań laboratoryjnych i funkcji życiowych</li> <li>ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: CTCAE v. 4.0</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie innego nowotworu (z wyjątkiem kilku typów raka skóry oraz nowotworów leczonych z intencją wyleczenia i bez objawów/dowodów aktywnej choroby przez &gt;3 lata;</li> <li>• aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C, zakażenie HIV;</li> <li>• niekontrolowana aktywna ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna, wirusowa lub inna;</li> <li>• udar mózgu lub krwotok śródczaszkowy w ciągu 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku;</li> <li>• stosowanie warfaryny lub ekwiwalentu lub silnych inhibitorów CYP3A4/5</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa IBR: 195 Grupa OFA: 196</p>	

*SLR-ITC - przegląd systematyczny literatury z porównaniem pośrednim, PBL – przewlekła białaczka limfocytowa, RCT – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną, VEN+RTX – leczenie skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem, VEN – wenetoklaksu, RTX – rytuksymab, IBR – ibrutinib, BEND – bendamustyna, IDE – idealizyb, FCR – leczenie skojarzeniem fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite, ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, CR – pełna odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, IWCLL – międzynarodowa grupa robocza działająca w obszarze przewlekła białaczka limfocytowa, ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, SCT – transplantacja komórek szpiku, OUN – obwodowy układ nerwowy, OFA – ofatumumab, GVHD – choroba przeszczep vs. gospodarz, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, IRC – niezależny komitet radiologiczny, TK – tomografia komputerowa, AIHA – autoimmunologiczna anemia hemolityczna; FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ; ITP – immunologiczna małopłytkowość, CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 10 AKL Wnioskodawcy (opracowania wtórne) oraz Aneksie B AKL Wnioskodawcy (charakterystyka badań pierwotnych).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach pierwotnych

Domena	Obszar	Klasa ryzyka			
		MURANO	RESONATE	Huang 2017	Burger 2019
1	Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
2	Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
3	Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
4	Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia
5	Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu		Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Pewne zastrzeżenia

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II.

Tabela 15. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych

pozycja	Ocena krytycznych domen							Ocena
	2	4	7	9	11	13	15	
Chen 2019	+	+	-	+	+	-	-	NISKA

Pacjenci w ramach badania MURANO otrzymywali VEN w dawce 400 mg na dobę (poprzedzony okresem dostosowania dawki) przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby albo nieakceptowalnej toksyczności. BEND podawano w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 2. dniu każdego z 6 cykli. Obie opcje podawano w skojarzeniu z RTX w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> (w cyklu 1), a następnie w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w cyklach od 2. do 6. W badaniu stosowano m.in. profilaktykę przeciw zespołowi rozpadu guza oraz premedykację przed podaniem RTX. Dopuszczano stosowanie kointerwencji, które podawano pacjentom z obecnością chorób współtowarzyszących. Pierwotny protokół badania nie dopuszczał możliwości cross-over, natomiast zgodnie z najnowszymi danymi, pacjenci z potwierdzoną progresją choroby, którzy nie otrzymali kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego mogli opcjonalnie uczestniczyć w badaniu podrzędnym, w którym otrzymali terapię VEN + RTX (ponowne leczenie lub cross-over w zależności od alokacji do grup). Dla daty odcięcia III analizy cząstkowej (8.05.2019 r.) z tej możliwości skorzystało 11 pacjentów, natomiast planowana liczebność tej grupy wynosi 30 pacjentów.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji zidentyfikowali na podstawie publikacji dodatkowe ograniczenie mogące wpływać na jakość włączonego do analizy klinicznej badania MURANO, z uwagi na wprowadzone zmiany do protokołu badania, zgodnie z którymi pacjenci z progresją mieli możliwość przejścia cross-over, co mogło generować pewien obszar ryzyka niepewności. Zdaniem analityków dla pozostałych pozycji wnioskodawca w sposób prawidłowy przedstawił wyniki oceny zarówno w zakresie domen wyszczególnionych przez narzędzie jak i w zakresie ogólnej oceny badań.

Ocena krytycznych domen zgodnie ze skalą AMSTAR II włączonych do analizy opracowań wtórnych będących przeglądami systematycznymi z syntezą ilościową wyników w postaci skonstruowanej metaanalizy sieciowej w ocenie analityków Agencji została prawidłowo oceniona przez wnioskodawcę, aczkolwiek

obejmuje wyniki uzyskane wyłącznie formą pewnej metaanalizy, stąd powinny być ocenione domeny dotyczące ilościowej syntezy wyników.

Wiarygodność wewnętrzna badań:

- alokacja pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo, z tym że dopuszczalna w późniejszych niż pierwotnie opublikowane protokołach badań procedura cross-over mogła wpłynąć na zaburzenia równowagi charakterystyk pacjentów w poszczególnych ramionach;
- badania MURANO oraz RESONATE stanowiące rdzeń analiz nie były badaniami zaślepienymi, ponadto wyniki dotyczące progresji nie zostały w każdym punkcie odcięcia ocenione przez niezależny komitet radiologiczny, w badaniu MURANO wprost zaznaczono, że jedynie pierwsza analiza cząstkowa po dwóch latach została przeprowadzona przez zewnętrzny komitet, w badaniu RESONATE jest to niejasno określone, w publikacji przywołane są kryteria iwCCL 2008, w związku z czym istnieje niejednoznacznie określone ryzyko popełnienia błędu systematycznego;
- rodzaj hipotez badawczych przyjętych w badaniach nie wpływa na wiarygodność wewnętrzną, zastosowano najbardziej wiarygodne dla danego typu badania, hipotezy badań były zgodne – superiority;
- opisano liczebność grup dla interwencji oraz kontroli i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań, z podziałem na poszczególne grupy, z tym, że nie zamieszczono informacji dotyczących wielkości efektu przejścia cross-over dopuszczalnego w założeniach badań.

Wiarygodność zewnętrzna badania:

- populacja włączona do badań nie w pełnym zakresie jest zgodna z populacją wnioskowaną, w której interwencja będzie stosowana, czyli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową poddani co najmniej jednej linii leczenia niezależnie od statusu mutacji genetycznych, niezależnie od stanu sprawności ECOG, niezależnie od rodzaju stosowanej uprzednio terapii, w badaniu MURANO skojarzenie wenetoklaksu z rytuksymabem było stosowane najczęściej w ramach drugiej linii leczenia po uprzednim zastosowaniu środków alkilujących, z kolei w badaniu RESONATE mediana uprzednich terapii wyniosła 3, co może sugerować, że byli to pacjenci bardziej przeleczeni i generalnie w gorszej kondycji, aczkolwiek definicja linii leczenia może różnić się między badaniami, zarówno w publikacjach pełnotekstowych, materiałach dodatkowych, rejestrze badań klinicznych <https://clinicaltrials.gov> nie zamieszczono analiz w podgrupach ze względu na plan terapeutyczny (brak funkcjonującej polityki transparentnej prezentacji surowych danych z badań klinicznych – uwaga wykraczająca poza niniejszą Analizę Weryfikacyjną Agencji);
- dawkowanie leków w porównywanych badaniach było zgodne z zaleceniami ChPL;
- postępowanie diagnostyczno-lecznicze w badaniach nie odbiegało w istotny sposób od obecnej praktyki klinicznej w Polsce, uwaga dotyczy głównie komparatora jakim jest ibrutynib – lek nierefundowany u pacjentów bez delecji 17p.

Analizy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń, poza wymienionymi.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badanie MURANO to wielośrodkowa randomizowana próba kliniczna, dla której zebrane wyniki pochodzą z kolejnych analiz cząstkowych. Badanie formalnie nie zostało zakończone, tym niemniej wszyscy włączeni pacjenci zakończyli już okres planowanego leczenia i obecnie podlegają dalszej obserwacji. Ponadto, wyniki dla większości ocenianych punktów końcowych pochodzące z najnowszych analiz cząstkowych można uznać za ostateczne (np. PFS, ORR, MRD(-)), a wyniki dotyczące OS za wystarczająco dojrzałe do wnioskowania o różnicach względem komparatora.
- W głównym badaniu klinicznym dotyczącym ocenianej interwencji (MURANO) odsetek pacjentów w gorszym stanie ogólnym był stosunkowo niski (ECOG = 2 wyniósł 1%). Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż w praktyce klinicznej również u niewielkiego odsetka chorych z ECOG = 2 będzie można zastosować VEN + RTX. Niewielki był również odsetek pacjentów po nieskuteczności IBR (ok. 2%), co z kolei wynika z czynników obiektywnych, gdyż w momencie kwalifikacji pacjentów do badania MURANO IBR był stosunkowo nowym lekiem, a co za tym idzie niewielki był odsetek pacjentów po

niepowodzeniu tej formy terapii. Ponadto, dostępne dowody naukowe wskazują, że VEN wykazuje aktywność przeciwnowotworową niezależnie od stanu sprawności czy rodzaju wcześniejszej terapii.

- W żadnej z zakwalifikowanych do niniejszej analizy klinicznej prac nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy, przy czym należy to tłumaczyć różnicami w schematach dawkowania, w tym głównie w zakresie drogi podania. Dodatkowo, poszczególne terapie cechują się określoną toksycznością, co uniemożliwia uzyskanie skutecznego zaślepienia (tzn. zarówno pacjenci jak i lekarze w oparciu o profil zdarzeń niepożądanych występujących po wlewie stosunkowo łatwo zidentyfikowaliby rodzaj stosowanej terapii). W niektórych badaniach zastosowano natomiast zewnętrzną niezależną ocenę najważniejszych punktów końcowych (np. PFS, ORR), co dodatkowo minimalizuje ryzyko błędu detekcji.
- Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ocenianej interwencji z IBR, co implikuje konieczność wnioskowania pośredniego. Z uwagi na brak wspólnej grupy referencyjnej i brak możliwości utworzenia sieci połączeń na potrzeby metaanalizy sieciowej, porównanie pośrednie przeprowadzono metodą zestawienia jakościowego. Wyniki przeprowadzonego zestawienia jakościowego należy interpretować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia wynikające z natury zastosowanej metody.
- Włączone do analizy badanie Huang 2017 przeprowadzono głównie w populacji osób pochodzenia azjatyckiego, przy czym uzyskane w ww. są spójne z wynikami badania przeprowadzonego w większości na osobach rasy kaukaskiej (RESONATE), ponadto charakterystyka wyjściowa pacjentów m.in. w zakresie wcześniejszego leczenia była zbliżona do charakterystyki wyjściowej pacjentów z badania MURANO co stanowiło dodatkowe uzasadnienie przemawiające za uwzględnieniem wspomnianego badania w analizie.
- W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi w poszczególnych dokumentach źródłowych, a także w obrębie tych samych dokumentów źródłowych, każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych, opisy tekstowe, lub stosowano podejście konserwatywne przy prezentacji danych.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Wnioskodawca w sposób właściwy i pełny wskazał ograniczenia metodologiczne przeprowadzonej analizy klinicznej, aczkolwiek uwagę zwraca fakt, że w części głównej analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił wyników pochodzących z porównań pośrednich tłumacząc się brakiem możliwości takiego zestawienia.

Ponadto wnioskodawca przedstawił wyniki metaanalizy sieciowej Chen 2019, w której dokonano porównania skuteczności w postaci zestawienia SUCRA.

Wnioskodawca powołuje się również na minimalizację popełnienia błędu systematycznego we włączonych badaniach poprzez ocenę wyników najważniejszych punktów końcowych przez niezależny komitet radiologiczny IRC, warto jednak zaznaczyć, że w badaniu MURANO stanowiącym główny dowód skuteczności skojarzenia VEN+RTX taka ocena została przeprowadzona wyłącznie po pierwszej analizie cząstkowej. W publikacjach opisujących wyniki dla kolejnych punktów odcięcia, odpowiednio po trzech i czterech latach brak informacji o planowanej weryfikacji zewnętrznej wyników. Analizując kierunek rozbieżności, raportowane wyniki przeżycia wg IRC dla komparatora (BEND+RTX) wskazują na wyższe mediany niż w przypadku ocen badaczy. Rozbieżności w przypadku raportowanych odpowiedzi na leczenie są bardziej wyraźne, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie jest na podobnym poziomie, jednak w ocenie badaczy zdecydowanie częściej odnotowano pełną odpowiedź niż w przypadku oceny przez IRC (27% vs. 8% w grupie VEN+RTX oraz 8% vs. 4% w grupie BEND+RTX), co przełożyło się na uzyskanie wyników istotnych statystycznie w analizie ocen badaczy oraz braku istotności w analizie wyników IRC.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Opracowania wtórne

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]				
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	T	I	-	T	T
	[Redacted]			[Redacted]	
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

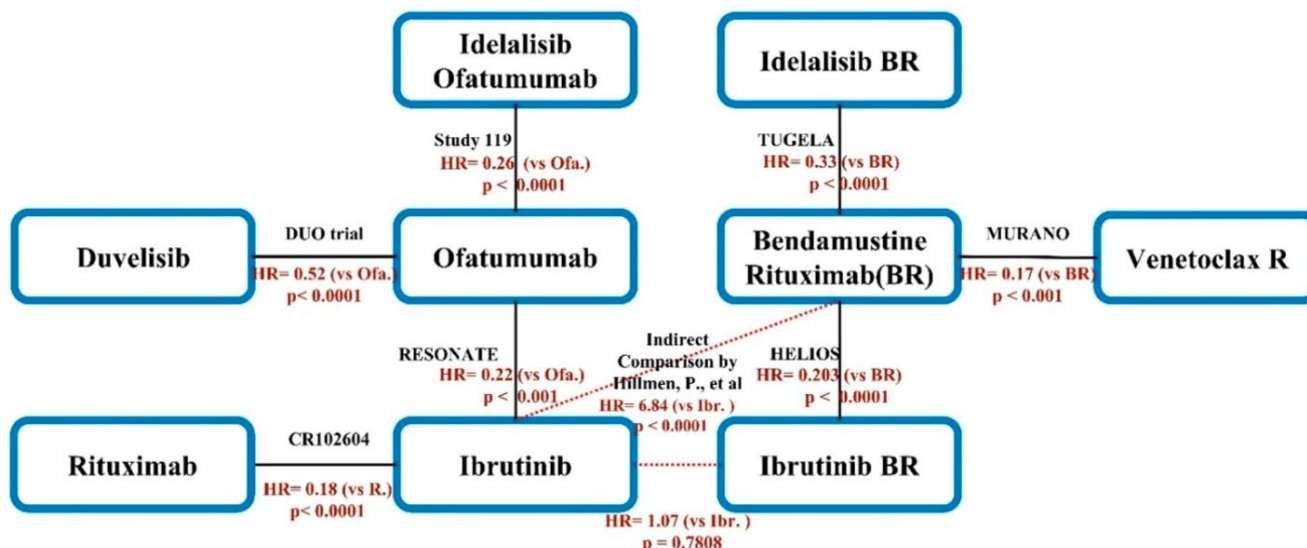
**Chen 2019**

Przedstawiona w publikacji metaanaliza sieciowa ocenia względną skuteczność leków celowanych w leczeniu nawrotowej lub odpornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej.

Systematyczne badania literaturowe obejmowały ostatecznie zakwalifikowanych i włączonych do metaanalizy sieciowej siedem randomizowanych, badań klinicznych z grupą kontrolną, w których łącznie leczonych było 2 512 pacjentów z wykorzystaniem dziewięciu schematów terapeutycznych.

Pozyskane przez autorów publikacji dane i dowody zostały wyekstrahowane, a następnie poddane syntezie ilościowej z wykorzystaniem metodologii metaanalizy sieci.

Struktura sieci metaanalizy została przedstawiona na poniższym schemacie.

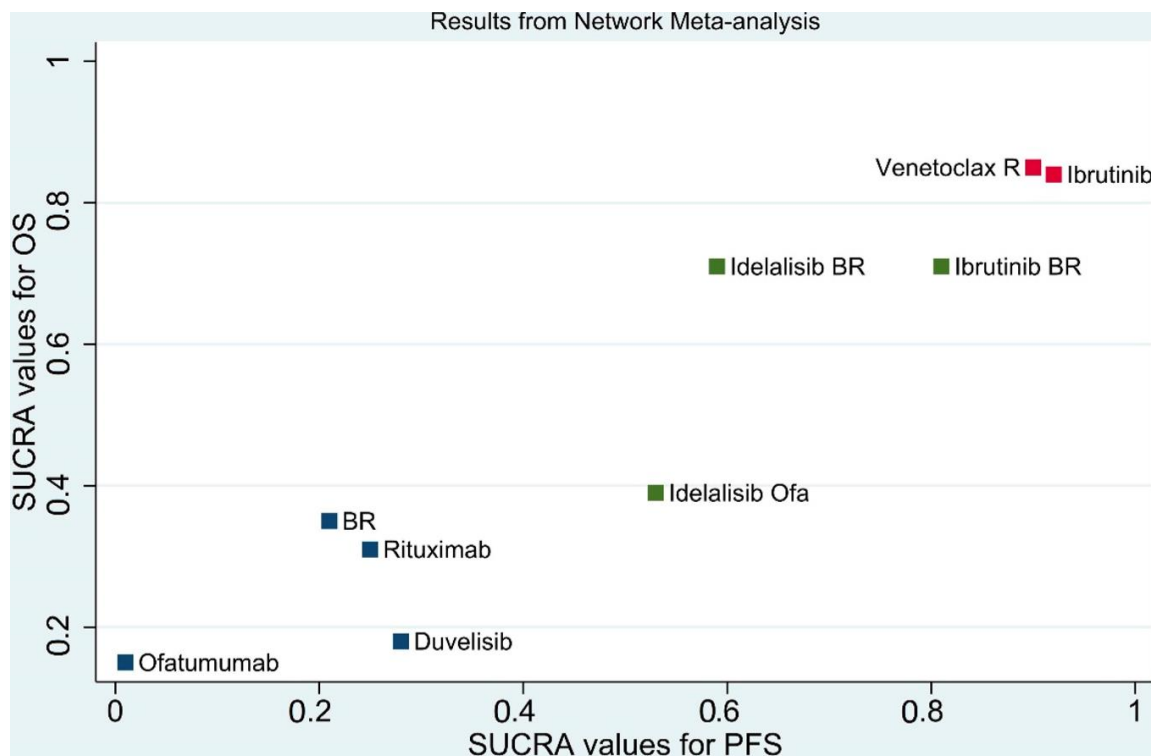


Rysunek 2. Schemat powiązań metaanalizy sieciowej Chen 2019

W publikacji przedstawiono wyniki metaanalizy dla przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów bez delecji 17p. Wyniki porównań sugerują, że zarówno monoterapia ibrutinibem, jak i zastosowanie skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem mają duże prawdopodobieństwo bycia najbardziej efektywnym leczeniem w przypadku nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej.

Ogólne wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla ocenianych technologii w metaanalizie sieciowej przedstawiono na wykresie punktowym. Dane są przedstawione przez wartości SUCRA uzyskanych dla ocenianych punktów końcowych. Oś X określa wartości SUCRA dla PFS, oś Y dla OS. Czerwone węzły wskazują na najskuteczniejsze opcje leczenia. Zielone węzły wskazują, że opcje leczenia są bardziej skuteczne niż konwencjonalne schematy. Granatowe węzły wskazują opcje leczenia równie skuteczne, jak konwencjonalne schematy.

Poniższy wykres przedstawia wyniki dla SUCRA ocenianych terapii.



Rysunek 3. Skumulowane wyniki metaanalizy sieciowej (Chen 2019)

## Badania pierwotne

### Badanie MURANO VEN+RTX vs. BEND+RTX

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody blokowej w stosunku 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą obecność delecji 17p (obecność vs brak), status odpowiedzi na wcześniejsze leczenie (PBL wysokiego ryzyka vs PBL niskiego ryzyka) oraz region geograficzny.

W badaniu zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS. Nie zastosowano zaślepiecia pacjentów i lekarzy, przy czym nie było ono możliwe z uwagi na odmienny schemat dawkowania leków w grupie badanej i grupie kontrolnej, a także ze względu na różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych opcji.

Pomimo braku zaślepiecia najważniejsze punkty końcowe analizowane w badaniu podlegały ocenie przez zaślepiiony, niezależny komitet IRC (np. PFS, ORR), jednak ocenę przeprowadzono wyłącznie dla pierwszego okresu analizy cząstkowej, dane te nie zostały uwzględnione w AWA z uwagi na omówienie danych pochodzących z najbardziej aktualnej analizy.



Rysunek 4. Schemat badania MURANO

Do grupy interwencyjnej, przyjmującej skojarzenie VEN+RTX ostatecznie zakwalifikowano i poddano randomizacji 194 pacjentów, mediana wieku wyniosła 64,5 roku, czasu trwania choroby 72 miesiące. Większość stanowili mężczyźni (70%), u wszystkich rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową.

Zgodnie z klasyfikacją ECOG/WHO 99% pacjentów przyznano punktację 0-1 pkt., 1% pacjentów był sklasyfikowany na 2 pkt. Pod względem profilu genetycznego pacjentów, u 27% potwierdzono obecność delecji 17p oraz u 27% potwierdzono mutację mTP53. W zakresie statusu i postaci choroby u 15% potwierdzono oporną postać, z kolei 85% miało rozpoznany nawrót, nie rozróżniano pacjentów ze względu na nawrót późny lub wczesny.

Pacjenci byli scharakteryzowani również pod względem stosowanych linii leczenia, 57% pacjentów było leczonych uprzednio jedną linią leczenia, 29% przeszło dwie linie leczenia, a co najmniej trzy były stosowane przez 13% pacjentów. Wśród typów stosowanych uprzednio terapii największą grupę stanowiły środki alkilujące (do których między innymi należą środki stosowane w PBL: bendamustyna i cyklofosfamid będący częścią schematu FCR) (182 pacjentów), następnie analogi puryn (do których między innymi należy stosowana w schemacie FCR fludarabina) (157 pacjentów), przeciwciała anti-CD20 (do których między innymi należy stosowany w schemacie FCR rytuksymab oraz ofatumumab) (153 pacjentów) oraz inhibitory receptorów komórek B (ibrutinib) (5 pacjentów).

Skuteczność leczenia (Kater 2020)

W niniejszej AWA prezentowane są dane z możliwie najszerszego horyzontu czasowego, dla całej populacji, z uwagi na wykazany istotny brak różnic w subpopulacjach zdefiniowanych przez profil genetyczny.

**Tabela 18. Przeżycie populacji ogólnej pacjentów badania MURANO (w ocenie badaczy)**

Analiza III; ██████████	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie
	mediana [95% CI] mies./%	mediana [95% CI] mies./%	HR [95% CI]
PFS	██████████	██████████	██████████
% PFS	██████████	██████████	
OS	██████████	██████████	██████████
%OS	██████████	██████████	

VEN – wenetoklaks, BEND – bendamustyna, RTX – rytuksymab, 95% CI – 95% przedział ufności, HR – hazard ryzyk, NR – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji, %PFS – odsetek przeżyć wolnych od progresji, OS – przeżycie całkowite, %OS – odsetek przeżyć całkowitych

**pogrubieniem** wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Przeżycie wolne od progresji definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia PD / nawrotu, ocenionego przez badacza na podstawie wytycznych iwCLL<sup>1</sup>, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej. PD: wystąpienie jednego z następujących: nowa zmiana; nowy wyczuwalny węzeł chłonny (> 1,5 cm); jednoznaczna progresja zmiany innej niż docelowa; powiększenie o ≥ 50% śledziony, powiększenie wątroby, limfocyty we krwi ≥ 5 000/μL, transformacja do bardziej agresywnej histologii; zmniejszenie o ≥ 50% liczby płytek krwi lub neutrofilii lub poziomu hemoglobiny o > 2 g/dl lub do < 10 g/dl. Uczestnicy, u których nie wystąpiła progresja, nie doszło do nawrotu choroby lub zmarli w czasie analizy, zostali ocenieni w dniu ostatniej oceny. W przypadku braku oceny choroby po wizycie początkowej, PFS został oceniony w czasie randomizacji + 1 dzień. Medianę PFS oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI obliczono metodą Brookmeyera i Crowleya).

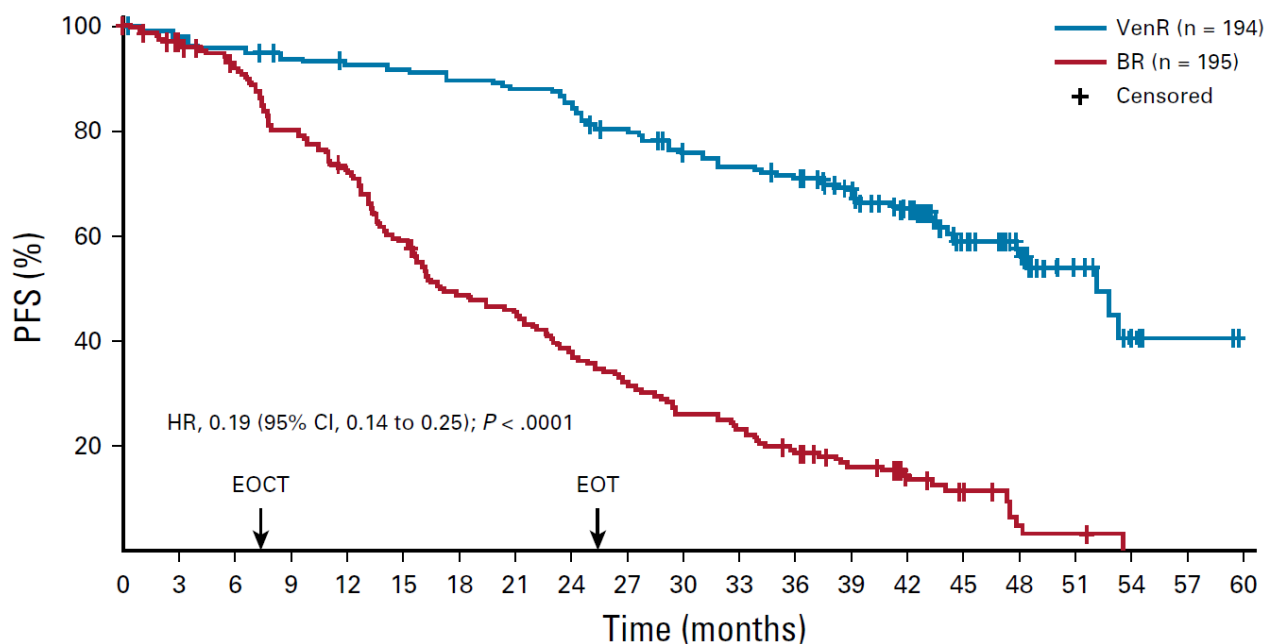
Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno w ocenie badaczy. ██████████

Przeżycie całkowite określono jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Uczestnicy żyjący w czasie analizy zostali ocenieni w dniu, w którym ostatnio stwierdzono, że żyją, zgodnie z dokumentacją badacza. Medianę OS oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI obliczono metodą Brookmeyera i Crowleya).

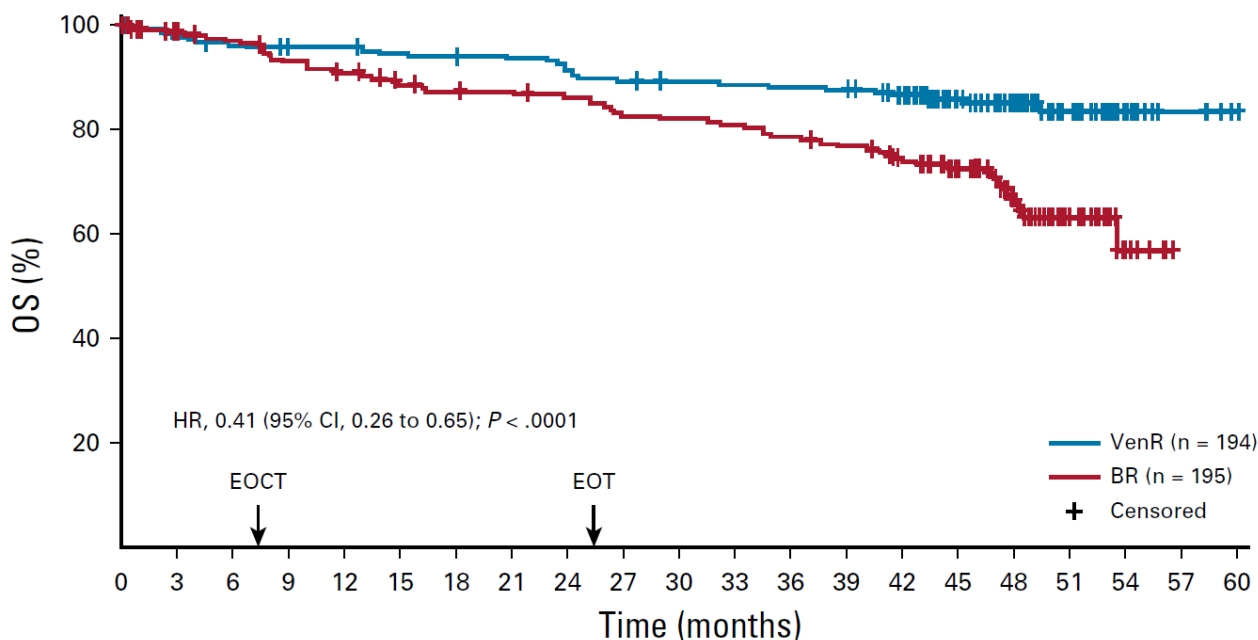
Wyniki analizy wskazują, że stosowanie VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego. W grupie leczonej schematem VEN + RTX wyższy był również odsetek przeżyć całkowitych, ██████████

Wyniki dla punktów końcowych OS i PFS przedstawiono na poniższych wykresach Kaplana-Meyera, wyniki pochodzą z III analizy cząstkowej przeprowadzonej po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła ██████████.

<sup>1</sup> Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540348.



Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji w populacji ogólnej pacjentów badania MURANO (w ocenie badaczy)



Rysunek 6. Przeżycie całkowite w populacji ogólnej pacjentów badania MURANO (w ocenie badaczy)

Odpowiedź na leczenie**Tabela 19. Odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej pacjentów badania MURANO (w ocenie badaczy)**

Analiza III; 47,9 mies.	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
ORR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CR + CRi	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
nPR/PR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

VEN – wenetoklaks, BEND – bendamustyna, RTX – rytuksymab, 95% CI – 95% przedział ufności, RR – ryzyko względne, RD – różnica ryzyk, ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, CR(i) – pełna odpowiedź na leczenie (z niepełną regeneracją hematologiczną), (n)PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ograniczona do węzłów chłonnych), SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby, NNT – liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać jednostkę pożądanego efektu zdrowotnego lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego

**pogrubieniem** wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX w sposób istotny statystycznie przyczyniało się do zwiększenia odsetka pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w ocenie [redacted] przy czym o ile odsetek pacjentów z odpowiedzią częściową był porównywalny w obu grupach, to odpowiedź całkowitą ponad 3-krotnie częściej uzyskiwali chorzy stosujący schemat VEN + RTX. [redacted]

**Tabela 20. Czas utrzymywania się odpowiedzi oraz rozpowszechnienie przejścia pacjentów na kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii w populacji ogólnej pacjentów badania MURANO (w ocenie badaczy)**

Analiza III; 47,9 mies.	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie
	mediana [95% CI] mies.	mediana [95% CI] mies.	HR [95% CI]
DOR	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] NNT [95% CI]
% kolejne linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted] [redacted]

VEN – wenetoklaks, BEND – bendamustyna, RTX – rytuksymab, 95% CI – 95% przedział ufności, RR – ryzyko względne, RD – różnica ryzyk, DOR – czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, NNT – liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać jednostkę pożądanego efektu zdrowotnego lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego

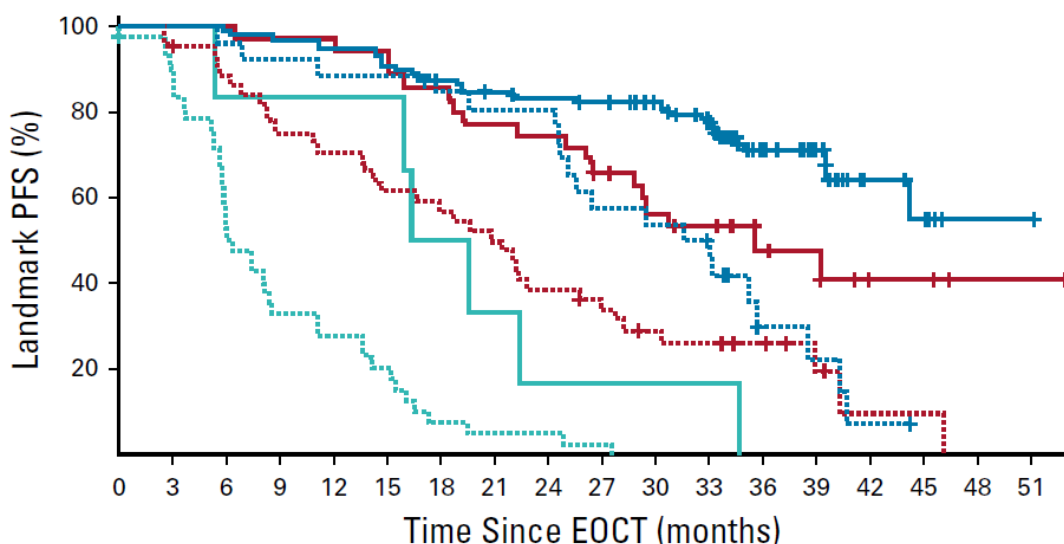
**pogrubieniem** wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie został zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do momentu wystąpienia progresji/nawrotu choroby, (zgodnie z oceną badacza) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki analiz cząstkowych obejmujących najszerszy horyzont czasowy wskazują, że mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi w grupie VEN + RTX była 2,5-krotnie dłuższa niż w grupie BEND + RTX [redacted]. Ponadto, u pacjentów z grupy VEN + RTX istotnie statystycznie rzadziej rozpoczynano kolejną linię leczenia niż u pacjentów z grupy BEND + RTX – niemal trzykrotnie ([redacted]).

Choroba resztkowa (MRD) definiowana jako obecność zmienionych nowotworowo limfocytów w liczbie co najmniej jednej zmienionej nowotworowo komórki na 10 000 leukocytów. Pomiar MRD odbywał się metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z wykorzystaniem allelo-specyficznych nukleotydów (ASO-PCR) w krwi obwodowej oraz metodą cytometrii przepływowej w krwi obwodowej i szpiku kostnym.

Pacjenci osiągający uMRD (niewykrywalną minimalną chorobę resztkową) w EOCT (koniec terapii skojarzonej) mieli najkorzystniejszy wynik w obu ramionach leczenia, z HR dla PFS w ramieniu VEN+RTX [redacted] w porównaniu z niską pozytywną MRD [redacted] w porównaniu z wysokim wskaźnikiem MRD. [redacted]



No. at risk:

— VenR uMRD	120	120	119	116	114	109	102	98	95	93	86	76	41	23	8	6	1	—
— VenR low MRD positivity	36	35	35	34	34	33	30	27	26	22	18	16	9	7	3	3	1	1
— VenR high MRD positivity	6	6	5	5	5	5	3	2	1	1	1	1	—	—	—	—	—	—
..... BR uMRD	26	26	25	24	23	23	22	21	21	15	14	12	4	3	1	—	—	—
..... BR low MRD positivity	45	43	39	33	31	27	25	22	17	14	10	9	6	3	1	1	—	—
..... BR high MRD positivity	43	37	23	13	11	8	3	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—

	Category	HR (95% CI)	P
VenR	uMRD v low MRD positivity	0.50 (0.28 to 0.89)	.02
	uMRD v high MRD positivity	0.15 (0.06 to 0.36)	< .0001
	Low MRD positivity v high MRD positivity	0.25 (0.10 to 0.66)	.002
BR	uMRD v low MRD positivity	0.64 (0.36 to 1.11)	.1
	uMRD v high MRD positivity	0.10 (0.05 to 0.21)	< .0001
	Low MRD positivity v high MRD positivity	0.25 (0.15 to 0.42)	< .0001

Rysunek 7. Analiza Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) od zakończenia terapii skojarzonej (EOCT) w obu ramionach badania na podstawie statusu minimalnej choroby resztkowej (MRD) w EOCT

### Jakość życia

W badaniu METEOR jakość życia oceniana była na podstawie kwestionariusza MDASI składającego się dwóch domen: nasilenie objawów (lista 13 podstawowych objawów oraz 6 dodatkowych charakterystycznych dla PBL) i wpływ objawów na poszczególne obszary życia pacjenta w trakcie ostatnich 24 godz. (lista 6 obszarów). Oceniane są w skali od 0 do 10, gdzie niższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-CLL16 oceniał jakość życia w 5 domenach (zmęczenie, efekty uboczne związane z leczeniem i objawy związane z chorobą, infekcje, działania społeczne oraz zmartwienia związane z chorobą). Oceniane sumarycznie w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.

Na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 ocena była przeprowadzana w 3 domenach (ogólna jakość życia, domeny funkcjonalne i domeny objawowe) w skali w zakresie 0-100 punktowanej tak, że wartość dodatnia zmiany dla ogólnej jakości życia oznacza poprawę jakości życia a dla domen funkcjonalnych oznacza pogorszenie.

Jakość życia w badaniu MURANO została oceniona dla horyzontu 24 tygodni obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy: M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-CLL 16 (EORTC-QLQ-CLL16).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 6.6 AKL wnioskodawcy.

### Badanie RESONATE IBR vs. OFA – zestawienie jakościowe z VEN+RTX

Z uwagi na pewne ograniczenia metodologiczne oraz charakterystykę populacji analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania pozostałych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy dotyczących oceny skuteczności ibrutynibu w monoterapii.

Badanie zaprojektowano jako randomizowane i niezaślepienie w układzie grup równoległych, przeprowadzone u pacjentów z PBL/SLL, poddanych uprzednio co najmniej jednej terapii, w badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo IBR porównywano względem monoterapii przeciwciałami anti-CD20 – OFA. W badaniu przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na obecność del17p (obecność vs brak) oraz oporność na immunoterapię analogami puryn (obecność vs brak), jak również ze względu na region geograficzny (Ameryka Płn. vs reszta świata). Kod alokacji został ukryty za pomocą centralnego systemu IWRS.

Do grupy interwencyjnej, przyjmującej ibrutynib w monoterapii ostatecznie zakwalifikowano i poddano randomizacji 195 pacjentów, mediana wieku wyniosła 67 lat, czasu trwania choroby 84 miesiące. Większość stanowili mężczyźni (66%), u 95% pacjentów rozpoznano przewlekłą białaczkę limfocytową.

Zgodnie z klasyfikacją ECOG/WHO wszyscy uczestnicy badania zostali sklasyfikowani na 0-1 pkt. Pod względem profilu genetycznego pacjentów, u 32% potwierdzono obecność delekcji 17p oraz u 51% potwierdzono mutację mTP53. W zakresie statusu i postaci choroby nie przedstawiono charakterystyki pacjentów pod względem rozpoznania oporności choroby na leczenie lub choroby nawrotowej.

Pacjenci byli scharakteryzowani również pod względem stosowanych linii leczenia, 60% pacjentów było leczonych uprzednio jedną linią leczenia, 22% przeszło dwie linie leczenia, a co najmniej trzy były stosowane przez 18% pacjentów. Wśród typów stosowanych uprzednio terapii największą grupę stanowiły przeciwciała anti-CD20 (do których między innymi należy stosowany w schemacie FCR rytuksymab oraz ofatumumab) (183 pacjentów), następnie środki alkilujące – 181 pacjentów (bendamustyna – 84 pacjentów) (do których między innymi należy stosowana w schemacie FCR fludarabina) (166 pacjentów), oraz alemtuzumab (40 pacjentów). W przypadku 3 pacjentów linią leczenia przed przystąpieniem do badania była allogeniczna transplantacja komórek macierzystych szpiku.

### Skuteczność leczenia (Munir 2019) – zestawienie jakościowe z wynikami badania MURANO

Tabela 21. Przeżycie populacji ogólnej pacjentów badania MURANO oraz badania RESONATE (w ocenie badaczy)

Analiza po co najmniej 48 mies.	VEN + RTX	IBR
	mediana [95% CI] mies./%	mediana [95% CI] mies./%
PFS		44,1 [38,5; 56,2]
% PFS		46,7*
OS		67,7 [61,0; NR]]
%OS		62,4 [bd]*

VEN – wenetoklaks, RTX – rytuksymab, IBR – ibrutynib; 95% CI – 95% przedział ufności, HR – hazard ryzyka, NR – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji, %PFS – odsetek przeżyć wolnych od progresji, OS – przeżycie całkowite, %OS – odsetek przeżyć całkowitych

\* - dane odczytane z wykresu



Przeprowadzone zestawienie jakościowe wskazuje, iż terapia VEN + RTX charakteryzuje się dłuższym przeżyciem wolnym od progresji. Mediana PFS w grupie stosującej VEN + RTX wyniosła [redacted], w grupie stosującej IBR 44,1 mies. Odsetek przeżycia wolnego od progresji był numerycznie wyższy w grupie VEN + RTX. [redacted]

W populacji ogólnej badań, u pacjentów leczonych VEN + RTX mediana OS nie została osiągnięta, w badaniu RESONATE medianę przeżycia całkowitego w grupie IBR oszacowano na 67,7 mies. Odsetek przeżycia całkowitego w grupie VEN + RTX był numerycznie wyższy niż dla IBR. Po co najmniej 48 mies. okresu obserwacji różnica wynosiła [redacted] względem IBR.

#### Odpowiedź na leczenie

**Tabela 22. Odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej pacjentów badania MURANO oraz badania RESONATE**

Analiza po co najmniej 48 mies.	VEN + RTX	IBR
	n/N (%)	n/N (%)
ORR	[redacted]	178/195 (91)
CR + CRi	[redacted]	22/195 (11)
nPR/PR	[redacted]	bd
SD	[redacted]	bd
PD	[redacted]	6/195 (3)

VEN – wenetoklaks, RTX – rytuksymab, IBR – ibrutinib; 95% CI – 95% przedział ufności, N – liczebność populacji całkowitej, n – liczba zdarzeń, ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, CR(i) – pełna odpowiedź na leczenie (z niepełną regeneracją hematologiczną), (n)PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ograniczona do węzłów chłonnych), SD – stabilizacja choroby, PD – progresja choroby

W populacji ogólnej badań, wskaźnik odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza u większego odsetka uzyskiwano w grupie leczonej VEN + RTX ([redacted]%) niż w grupie IBR (91%), różnica w pełnej odpowiedzi na leczenie jest znacząca ([redacted]% vs. 11%).

#### Jakość życia

W badaniu RESONATE jakość życia w analizie obejmującej najszerzy horyzont czasowy oceniana była na podstawie kwestionariusza FACIT-F składającego się dwóch oraz EQ-5D-5L. W celu zestawienia jakościowego posłużono się wynikami uzyskanymi od pacjentów w 24 tygodniu leczenia zarówno w badaniu MURANO jak i RESONATE, były to jedyne dane dotyczące możliwości porównania.

Zarówno w przypadku VEN + RTX, jak i IBR nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych po zastosowaniu leczenia.

**Tabela 23. Porównanie zmiany w jakości życia pacjentów**

Domena	N	VEN + RTX	N	IBR
		Średnia (SD)		Średnia (SD)
<b>Domeny funkcjonalne</b>				
Funkcjonowanie fizyczne	64	4,53 (16,04)	118	6,4 (18,0)
Pełnienie ról społecznych	64	2,60 (25,58)	118	4,0 (28,2)
Funkcjonowanie emocjonalne	64	5,34 (18,69)	118	2,4 (19,4)
Funkcjonowanie poznawcze	64	1,04 (18,28)	118	0,6 (16,2)
Funkcjonowanie społeczne	64	1,04 (19,22)	118	7,5 (25,4)

Domena	N	VEN + RTX	N	IBR
		Średnia (SD)		Średnia (SD)
<b>Ogólna jakość życia</b>				
<b>Ogólny stan zdrowia</b>	64	6,51 (23,22)	118	9,0 (24,1)

VEN – wenetoklaks, RTX – rytuksymab, IBR – ibrutynib; SD – odchylenie standardowe, N – liczebność populacji całkowitej  
wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie, wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa (VEN+RTX)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania AE, w tym związanych z leczeniem, także ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE było porównywalne. W grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3 i 4 niż w grupie BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia SAE, w tym związanych z leczeniem, było porównywalne. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem.

Tabela 24. Ogólny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów badania MURANO

Analiza III; 47,9 mies.	VEN + RTX	BEND + RTX	Porównanie
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] NNT [95% CI]
AE ogółem			
AE 3 lub 4 stopień			
AE związane z leczeniem			
SAE ogółem			
SAE związane z leczeniem			
Zgony ogółem			
Zgony z powodu AE			

AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, N – liczebność populacji całkowitej, n – liczba zdarzeń, VEN – wenetoklaks, BEND – bendamustyna, RTX – rytuksymab, RR – ryzyko względne, NNT – liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać jednostkę pożądanego efektu zdrowotnego lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego, NNH - liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie

**pogrubieniem** wyróżniono wyniki istotne statystycznie

Dane pochodzące z dłuższego okresu obserwacji prezentowano wyłącznie dla grupy otrzymującej terapię VEN + RTX w podziale na okres, w którym stosowano terapię złożoną i okres gdy pacjenci otrzymywali VEN w monoterapii – w obu przypadkach częstość raportowanych zdarzeń niepożądanych była zbliżona do wyników bezpieczeństwa VEN + RTX (łącznie bez podziału na ww. okresy) raportowanej z krótszego okresu (tj. mediany okresu obserwacji wynoszącej 23,8 mies.). W poszerzonej analizie nie odnotowano żadnych nowych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem za wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak, od czasu poprzedniej analizy wykryto trzy dodatkowe nowotwory złośliwe (BR: n = 1 [czerniak]; VEN+RTX n = 2 [czerniak i rak piersi]). Nie było nowych doniesień o transformacji Richtera po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Fürstenu 2020

Publikacja jest sklasyfikowana jako list do redakcji, jednakże z uwagi na istotność kliniczną problemu, analitycy Agencji postanowili przedstawić wyniki pracy. List przedstawia pierwszą analizę u pacjentów z PBL, u których potwierdzono zakażenie COVID-19, otrzymujących kombinacje oparte na wenetoklaksie i chemioimmunoterapii jako leczenie pierwszego rzutu, analizy cząstkowej w ramach dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania.

Badanie GAIA/CLL13 (NCT02950051<sup>2</sup>) jest wielośrodkowym badaniem fazy 3 z ośrodkami w dziewięciu krajach europejskich i Izraelu. Od grudnia 2016 r. do września 2019 r. 926 sprawnych i wcześniej nieleczonych pacjentów przydzielono losowo do czterech ramion leczenia. W ramieniu standardowym podaje się FCR lub BR (pacjenci > 65 lat). W ramionach eksperymentalnych badanych jest 12 cykli schematów zawierających wenetoklaks: wenetoklaks z rytuksymabem, wenetoklaks z obinutuzumabem oraz wenetoklaks z ibrutinibem i obinutuzumabem. Pacjenci z mutacją del(17p) lub TP53 nie byli kwalifikowani. Od marca do kwietnia 2020 roku u siedmiu pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiło potwierdzone zakażenie COVID-19, jeden w grupie chemioimmunoterapii i sześciu pacjentów w eksperymentalnych ramionach leczenia.

Charakterystyka wyjściowa: mediana wieku 61 lat (52–78), kilka chorób współistniejących i brak aberracji TP53. Wszyscy z wyjątkiem jednego pacjenta ukończyli badanie w momencie rozpoznania COVID-19 z medianą czasu po zakończeniu leczenia wynoszącą 22 (1–30) miesięcy. Podczas gdy jeden pacjent był izolowany w kwarantannie domowej, sześciu z siedmiu pacjentów (85,7%) wymagało hospitalizacji, a dwóch (28,6%) wymagało leczenia na oddziale intensywnej terapii (OIOM), tylko jeden pacjent wymagał inwazyjnej wentylacji mechanicznej.

Analiza sugeruje zwiększony wskaźnik zachorowalności na COVID-19, a także zwiększony wskaźnik częstości hospitalizacji u zdrowych pacjentów z PBL. Pomimo różnych defektów odpornościowych związanych z aktywnością choroby CLL, większość pacjentów wyzdrowiała po COVID-19. Ponieważ jest to badanie kliniczne w toku, niezależna komisja ds. Monitorowania danych i bezpieczeństwa (DSMB) w sposób ciągły przeprowadza ocenę stosunku korzyści do ryzyka. W tym czasie DSMB nie wyraziła sprzeciwu wobec kontynuacji badania lub pacjentów do kontynuowania leczenia zgodnie z przeznaczeniem.

#### Wybrane informacje na podstawie ChPL

#### Venclyxto (wenetoklaks)

##### Przeciwwskazania

- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miareczkowania dawki
- Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających dziurawiec zwyczajny

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 delekcji w

<sup>2</sup> Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation (GAIA)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950051?term=NCT02950051&draw=2&rank=1>

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 ( $\geq 20\%$ ) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniach 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 ( $\geq 2\%$ ) 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 ( $\geq 2\%$ ) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

W otwartym randomizowanym badaniu III fazy (MURANO) odsetek występowania TLS wynosił 3% (6/194) u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem. Po włączeniu do badania 77/389 pacjentów w protokole wprowadzono poprawki uwzględniające aktualne postępowanie profilaktyczne i monitorowanie TLS opisane w części Dawkowanie. We wszystkich przypadkach TLS wystąpił w fazie miareczkowania dawki wenetoklaksu i ustąpił w ciągu dwóch dni. Wszystkich sześciu pacjentów zakończyło fazę miareczkowania dawki i osiągnęło zalecaną dawkę dobową 400 mg wenetoklaksu. Klinicznego TLS nie zaobserwowano u pacjentów, u których zastosowano aktualny schemat miareczkowania dawki trwający 5 tygodni, profilaktykę TLS i monitorowanie pacjentów (patrz punkt 4.2). Odsetki nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia  $\geq 3$  będących cechami TLS to hiperkaliemia 1%, hiperfosfatemia 1% i hiperurykemia 1%.

W badaniu MURANO neutropenia (wszystkie stopnie) była zgłaszana u 61% pacjentów w ramieniu wenetoklaks + rytuksymab. U 43% pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem nastąpiło czasowe przerwanie dawkowania, a 3% pacjentów zaprzestało leczenia wenetoklaksem z powodu neutropenii. Neutropenia stopnia 3. była zgłaszana u 32% pacjentów, a neutropenia stopnia 4. u 26% pacjentów. Mediana czasu trwania neutropenii stopnia 3. lub 4. wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 712 dni). W związku ze stosowaniem leczenia wenetoklaksem z rytuksymabem gorączka neutropeniczna była zgłaszana u 4% pacjentów, zakażenia stopnia  $\geq 3$ . u 18% i ciężkie zakażenia u 21% pacjentów.

## MabThera (rytuksymab)

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu cytrynian (E331), polisorbitat 80 (E433), sodu chlorek, wodorotlenek sodu (do dostosowania pH) (E524), kwas solny (do dostosowania pH) (E507), woda do wstrzykiwań)
- Czynne, ciężkie zakażenia
- Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności

Opólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejstracyjnych typu PMS (ang. Postmarketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML).

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

### Venclyxto (wenetoklaks)

#### Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów, występował u pacjentów z PBL z dużą masą guza, gdy leczono ich wenetoklaksem.

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w początkowej, trwającej 5 tygodni fazie miaraczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób. U pacjentów z dużą masą guza [np. węzeł chłonny o średnicy  $\geq 5$  cm lub zwiększona bezwzględna liczba limfocytów, ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$  ryzyko TLS jest większe w momencie rozpoczynania leczenia wenetoklaksem. Zaburzenie czynności nerek (CrCl  $< 80$  ml/min) dodatkowo zwiększa to ryzyko. Należy ocenić, czy u pacjentów nie występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykემii. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie. Jeśli to konieczne należy przerwać podawanie leku. W przypadku zwiększania się ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylne, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Należy postępować zgodnie z instrukcjami w części „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza”.

Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A zwiększa ekspozycję na wenetoklaks i może zwiększać ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia i w fazie miaraczkowania dawki. Również inhibitory P-gp lub BCRP mogą zwiększać ekspozycję na wenetoklaks.

#### Neutropenia i zakażenia

U pacjentów leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach stosowania w monoterapii była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4. Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią.

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe i czasowe przerwanie podawania leku lub zmniejszenie dawki, stosownie do przypadku.

#### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności immunizacji żywymi atenuowanymi szczepionkami podczas leczenia i po leczeniu wenetoklaksem. Żywych szczepionek nie należy podawać podczas leczenia i po jego zakończeniu aż do czasu odbudowy komórek B.

#### Induktory CYP3A

Podawanie w skojarzeniu induktorów CYP3A4 może doprowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wenetoklaks i w konsekwencji ryzyka braku skuteczności. Należy unikać stosowania wenetoklaksu jednocześnie z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4.

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą podczas przyjmowania wenetoklaksu stosować wysoce skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

### MabThera (rytuksymab)

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza

zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjenci powinni być poinformowani swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

#### Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy.

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylniej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąg wynosi  $>25 \times 10^9/l$ .

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylną infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania produktu MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu MabThera.

Zaburzenia ze strony serca U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardioprotekcyjną chemioterapię.

Toksyczność hematologiczna Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi  $< 1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek wynosi  $< 75 \times 10^9/l$ , ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilii i płytek krwi.

Zakażenia Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi schorzeniami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji.

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Immunicacja Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane.

Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. Keyhole Limpet Haemocyanin) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem MabThera.

Reakcje skórne Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

Dzieci i młodzież Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia.

#### **4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Na dzień 22.01.2021 r. nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w zaktualizowanych Charakterystykach Produktu Leczniczego Venclyxto (wenetoklaks), MabThera (rytuksymab).



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii skojarzonej produktu Venclyxto (wenetoklaks) z rytuksymabem (VEN+RTX) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano:

- wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX) vs. bendamustyna + rytuksymab (BEND + RTX),
- wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX) vs. ibrutynibem (IBR),

z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną, tj. NFZ i pacjenta). Model Markowa ze stanami bez progresji, po progresji i zgon. Horyzont dożywności (30-letni). Porównanie z BEND + RTX dotyczy pacjentów bez delecji 17p lub/i mutacji TP53, natomiast porównanie z IBR pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Badanie MURANO (VEN + RTX vs. BEND + RTX) oraz badanie RESONATE (IBR vs. ofatumumab).

Na potrzeby porównania VEN + RTX vs. IBR zestawiono wyniki z odpowiednich ramion badań MURANO i RESONATE.

##### Uwzględnione koszty

Koszty leków oraz ich podania, monitorowania, progresji (kolejnych linii leczenia), działań niepożądanych oraz opieki terminalnej.

Od stycznia 2021 roku uległa zmianie cena ibrutynibu. Limit finansowania za 1 mg w 2020 r. wynosił 1,9485 zł, od stycznia 2012 r. 1,9440 zł. Wnioskodawca w swoich oszacowaniach opierał się na danych z przetargów publicznych na zakup ibrutynibu (uwzględniony koszt ibrutynibu za 1 mg to 0,91 zł).

##### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej za Beusterien 2010.

##### Dyskontowanie

W analizie podstawowej 3,5% dla efektów, 5% dla kosztów.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	VEN + RTX	BEND + RTX
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]
Parametr	VEN + RTX	IBR
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
CUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

### 5.2.1. Wyniki analizy progowej

Przedstawiono badanie RCT dowodzące wyższości VEN + RTX nad BEND vs. RTX, zatem dla tego porównania nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 UoR. Nie przedstawiono natomiast badań RCT porównujących bezpośrednio VEN + RTX vs. IBR, zatem dla tego porównania zachodzą okoliczności opisane w art. 13 UoR. Wnioskodawca przedstawił analizę zgodną z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych, tj. zrównał współczynniki CUR. Na potrzeby obliczeń wnioskodawca przyjął, że ceny opakowań stosowanych w okresie miareczkowania, tj. przez pierwsze 28 dni terapii, nie ulegają zmianie.

Tabela 26. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla porównania VEN + RTX vs. BEND + RTX

	Cena zbytu netto opakowania 112 tab. à 100 mg	
	[redacted]	[redacted]
Cena progowa uwzględniająca zmianę ceny VEN (opakowanie 112 tab. 100 mg) tylko w ocenianym wskazaniu	[redacted]	[redacted]
Cena progowa uwzględniająca zmianę ceny VEN (opakowanie 112 tab. 100 mg) stosowanego w kolejnych liniach i w monoterapii	[redacted]	[redacted]

Tabela 27. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy dla porównania VEN + RTX vs. IBR

	Cena zbytu netto opakowania 112 tab. à 100 mg	
Cena progowa uwzględniająca zmianę ceny VEN (opakowanie 112 tab. 100 mg) tylko w ocenianym wskazaniu		
Cena progowa uwzględniająca zmianę ceny VEN (opakowanie 112 tab. 100 mg) stosowanego w kolejnych liniach i w monoterapii		

W opinii analityków Agencji zasadne jest dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów VEN + RTX i IBR (patrz 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

### 5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości (14 scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Wyniki stabilne. Wydaje się, że analiza wrażliwości powinna zostać poszerzona o scenariusz opierający się na wyniku porównań pośrednich (patrz rozdział 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu*).

Dla porównania VEN + RTX vs. BEND + RTX do zmiany wnioskowania doszło w scenariuszach zakładających 4-letni horyzont analizy (ICUR wyższy od progu), minimalny koszt po progresji (ICUR wyższy od progu), maksymalny koszt po progresji (tylko wariant z RSS, VEN + RTX dominujący) oraz dla użyteczności za Ferguson 2008 (tylko wariant bez RSS, ICUR wyższy od progu). Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy wskazują, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej VEN + RTX wynosi ok. 50% bez RSS i 90% z RSS.

Dla porównania VEN + RTX vs. BEND + RTX w żadnym ze scenariuszy z RSS nie doszło do zmiany wnioskowania – VEN + RTX jest zawsze tańszy i skuteczniejszy. W scenariuszu zakładającym 4-letni horyzont analizy i nieuwzględniającym RSS jest skuteczniejszy, ale droższy.

<sup>3</sup> 155 514 zł/QALY

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wydaje się, że VEN + RTX powinien zostać porównany także ze schematem FCR (patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i> ).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (30-letni).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jednokierunkowa analiza deterministyczna i analiza probabilistyczna.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wydaje się, że VEN + RTX powinien zostać porównany także ze schematem FCR (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku. Należy jednak podkreślić, że model wnioskodawcy opiera się na wynikach badania MURANO z 2018 r. Wnioskodawca na podstawie wizualnego porównania danych z 2018 i 2019 roku (opisanych w analizie klinicznej) uznał, że dane są w wystarczającym stopniu zbieżne. Analitycy Agencji częściowo zgadzają się ze stanowiskiem wnioskodawcy – dane wydają się być zbieżne w stopniu, który uzasadnia brak poniesienia dodatkowych nakładów związanych z aktualizacją modelu.

W opinii wnioskodawcy nie można wykonać porównania pośredniego dla porównania VEN + RTX vs. IBR. Oszacowania wnioskodawcy opierają się na zestawieniu ramion z dwóch badań RCT, tj. MURANO dla VEN + RTX i RESONATE dla IBR. Wnioskodawca nie uzasadnił wyczerpująco takiego postępowania. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca odnalazł trzy publikacje, z których dwie zostały opisane w niniejszej AWA, Chen 2019 i [redacted]. W ww. analizach przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla VEN + RTX vs. IBR (patrz 4.2.1.1 *Wyniki analizy skuteczności*), [redacted]. Jednak w ramach wniosku z 2019 roku (nr BIP Agencji 107/2019) ten sam wnioskodawca oparł swoją analizę o wcześniej wspomniane, [redacted]. W opinii analityków Agencji analiza w oparciu o porównania pośrednie powinna zostać co najmniej przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zestawienia ramion z dwóch badań RCT nie można określić jako porównania pośredniego.

Wnioskodawca przyjął „różne koszty rytuksymabu w zależności od tego czy będzie on stosowany w skojarzeniu z VEN (w ramach programu lekowego) czy w skojarzeniu z bendamustyną (w ramach chemioterapii)” (BIA wnioskodawcy, s. 46). Oszacowania kosztów dokonano w oparciu o sprawozdania DGL NFZ dot. kosztów rytuksymabu stosowanego odpowiednio w ramach programu lekowego i chemioterapii. Jednakże rytuksymab, rozumiany jako substancja czynna, stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i bendamustyną jest finansowany zawsze w ramach umowy na świadczenia z zakresu chemioterapii, różnice będą dotyczyć kosztów podania<sup>4</sup>. Programy lekowe, w których refundowany jest rytuksymab to z kolei B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” i B.75. „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)”.

Ponieważ zmiany powyższych założeń mogłyby prowadzić jedynie do obniżenia ICUR, analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń własnych. ICUR oszacowany przez wnioskodawcę jest niższy od prognozy użyteczności kosztowej.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał wizualnie krzywe PFS i OS z badania MURANO, krzywe modelowane w ramach analizy podstawowej na podstawie badania MURANO dla BEND + RTX oraz krzywe z badań Fischer 2011, Zelenetz 2017 i Fraser 2018 (AE wnioskodawcy, ss. 68-69). Wnioskodawca stwierdza, że przewidywane przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji na podstawie badania MURANO jest nieco

<sup>4</sup> Zgodnie z zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia nr 180/2019/DGL (tekst ujednolicony), treść § 13, w którym dopuszcza się łączenie rozliczenia świadczeń w przypadku, gdy u pacjenta w terapii danego schorzenia stosowane są jednocześnie leki z katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych lub substancje z katalogu refundowanych substancji czynnych w chemioterapii - rozliczeniu podlegają wyłącznie świadczenia z katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne – programy lekowe.

Interpretacja przepisów zarządzenia jest taka, że koszty podania rytuksymabu mimo, że lek – substancja czynna refundowana jest z katalogu chemioterapii, będą kosztami podania programu lekowego – sprawozdawanego jako całość, finansowanego na podstawie dwóch różnych umów.

W przypadku podawania schematu wyłącznie różnych chemioterapii koszty podania będą kosztami podania chemioterapii.

wyższe niż na podstawie pozostałych źródeł, chociaż wciąż porównywalne. W opinii wnioskodawcy różnice w OS mogą wynikać ze stosowanych w poszczególnych badaniach kolejnych linii leczenia. Ponadto wnioskodawca wskazuje, że przyjęte dane dotyczące PFS modelują najwyższe spośród dostępnych przeżycie wolne od progresji choroby dla BEND + RTX i w konsekwencji podejście to prowadzi do ewentualnego zawyżenia efektów zdrowotnych w ramieniu komparatora. Analitycy Agencji podzielają stanowisko wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Należy jednak zwrócić uwagę na niewykorzystanie wyników porównań pośrednich (patrz rozdział 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu*).

W opinii analityków Agencji, z uwagi na zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 UoR, zasadne jest jednak dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów stosowania VEN + RTX i IBR. Przyjęto roczny horyzont analizy. Koszty wenetoklaksu, ibrytunibu, monitorowania i podania jak w analizie wnioskodawcy. W przypadku rytuksymabu zdecydowano się wykorzystać podane przez wnioskodawcę koszty substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii.

Tabela 29. Koszt rocznej terapii [zł]

	Koszt rocznej terapii	
	Z RSS	Bez RSS
VEN + RTX	[redacted]	[redacted]
IBR	[redacted]	
Różnica kosztów	[redacted]	[redacted]

Tabela 30. Urzędowe ceny zbytu zrównujące koszt rocznej terapii [zł]

	Z RSS	Bez RSS
Cena opakowania 112 tab. à 100 mg, przy której dochodzi do zrównania kosztu rocznej terapii	[redacted]	[redacted]

### 5.4. Komentarz Agencji

Nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych. Analizy przedstawione w ramach wniosków 107/029 i 108/2019 wg BIP Agencji bazują na tym samym modelu ekonomicznym, różnią się jednak źródłem danych dla porównania VEN + RTX vs. IBR oraz ceną samego VEN.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki analizy wpływu na budżet

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w połączeniu z rytuksymabem stosowanego w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.

Analiza z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Liczebność populacji

Analiza wnioskodawcy opiera się na danych NFZ, które zaczerpnięto z opracowania AOTMiT OT.4351.2.2016 dot. AWA Ibrutynib. W kolejnych latach Wnioskodawca założył stały wzrost liczby pacjentów otrzymujących co najmniej jedną linię leczenia na poziomie 0,95%

Populacja podana w rozdziale 3.3 *Liczebność populacji wnioskowanej* została uzyskana na podstawie zapytania skierowanego do NFZ i nie została uwzględniona w oszacowaniach w BIA.

Tabela 31. Oszacowanie populacji docelowej

Populacja	Odsetek	I rok	II rok
Liczba pacjentów z PBL, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę chemioterapii		3570	3604
Liczba dorosłych pacjentów	91,46%	3265	3296
Pacjenci, którzy otrzymają II i kolejne linie leczenia	34,30%	1120	1131
Liczebność populacji docelowej		■	■
populacja pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją TP53		■	■
populacja pacjentów bez delecji i mutacji TP53		■	■

## Udział w rynku

Wnioskodawca rozpowszechnienie schematów stosowanych w 3. i kolejnych liniach leczenia w przypadku progresji po leczeniu terapią VEN + RTX, BR oraz FCR zaczerpnął z prezentacji prof. I. Hus zaprezentowanej na Webinarze: „Hope for More – Dobra Praktyka Kliniczna na czasie!<sup>5</sup>” dnia 23 lipca 2020 roku, co stanowi ograniczenie analizy. Schematy zastosowane po niepowodzeniu terapii IBR zaczerpnięto z publikacji Mato 2017.

Tabela 32. Rozpowszechnienie stosowanych schematów leczenia wenetoklaksem

Schemat	Udział
Wenetoklaks w monoterapii (po progresji leczenia VEN+RTX w populacji pacjentów z del17p i/lub mTP53)	
Wenetoklaks + rytuksymab (po progresji leczenia IBR)	
Wenetoklaks w monoterapii 29,55% (po progresji leczenie IBR)	
Wenetoklaks + rytuksymab (po progresji leczenia BR)	
Wenetoklaks + rytuksymab (po progresji leczenia FRC)	

## Koszty

W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty technologii opcjonalnych, koszty monitorowania i diagnostyki, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia po progresji oraz koszt opieki terminalnej.

Od stycznia 2021 roku uległa zmianie cena ibrutynibu. Limit finansowania za 1 mg w 2020 r. wynosił 1,9485 zł, od stycznia 2012 r. 1,9440 zł. Wnioskodawca w swoich oszacowaniach opierał się na danych z przetargów publicznych na zakup ibrutynibu (uwzględniony koszt ibrutynibu za 1 mg to 0,91 zł).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	3089	3121
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1120	1131
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (dane na rok 2019) – Dotyczy pacjentów leczonych w programie lekowym B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD 10: C91.1)”		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)		

<sup>5</sup> Webinarium odbyło się w czwartek 23 lipca o godzinie 19:00, zgodnie z programem wydarzenia: 19.05-19.20 Najnowsze dane RWE dotyczące sekwencji leczenia pacjentów z PBL, prof. Iwona Hus

<https://hematoonkologia.pl/kalendarz/wydarzenie/id/493/>

event został sfinansowany przez firmę Abbvie



Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – wariant prawdopodobny [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ( )		Perspektywa NFZ ( )	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ( )		Perspektywa NFZ ( )	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne w wariantcie minimalnym</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne w wariantcie maksymalnym</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych NFZ z 2013 roku, szacowanie populacji na lata 2022-2023 wiąże się ze znaczną niepewnością.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Rozpowszechnienie stosowania wnioskowanej technologii lekowej zostało oszacowane na podstawie założenia Wnioskodawcy. Oszacowanie to jest obciążone niepewnością.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość deklарowanych dostaw pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	Przeprowadzona przez Wnioskodawcę analiza wrażliwości nie obejmowała rozpowszechnienia stosowanych schematów leczenia.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

W analizie przyjęto, że po wystąpieniu progresji choroby część pacjentów będzie otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia, natomiast pozostali pacjenci będą otrzymywać leczenie paliatywne. Odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać kolejną linię aktywnego leczenia zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w rzeczywistości, w warunkach polskich ten odsetek może być inny.

Wnioskodawca oszacował rozpowszechnienie stosowanych schematów w III i kolejnych liniach leczenia z prezentacji prof. I. Hus z lipca 2020. Stanowi to ograniczenie analizy i wiąże się z niepewnością oszacowań. Alternatywne założenia odnośnie do wskazanego parametru nie były testowane w ramach analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości zostały przetestowane alternatywne założenia dotyczące kosztów, wielkości populacji oraz efektywności wnioskowanej technologii.

Wnioskodawca przyjął „różne koszty rytuksymabu w zależności od tego czy będzie on stosowany w skojarzeniu z VEN (w ramach programu lekowego) czy w skojarzeniu z bendamustyną (w ramach chemioterapii)” (BIA wnioskodawcy, s. 46). Oszacowania kosztów dokonano w oparciu o sprawozdania DGL NFZ dot. kosztów rytuksymabu stosowanego odpowiednio w ramach programu lekowego i chemioterapii. Jednakże rytuksymab stosowany w skojarzeniu z wenetoklaksem i bendamustyną jest finansowany wyłącznie w ramach umowy na świadczenia z zakresu chemioterapii (szczegółowe uzasadnienie patrz 5.3.2 *Ocena danych wejściowych do modelu*), aczkolwiek koszt podania w przypadku stosowania z wenetoklaksem będzie kosztem podania leku w ramach programu lekowego, a w przypadku stosowania z bendamustyną – kosztem podania chemioterapii. Ponieważ zmiany powyższych założeń mogłaby prowadzić jedynie do obniżenia wydatków inkrementalnych, analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń własnych.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne wartości parametrów przyjętych w analizie:

- Odsetek pacjentów otrzymujących II i kolejne linie leczenia
- Odsetek pacjentów, u których wykonane badanie FISH
- Odsetek pacjentów z opornością / wczesnym nawrotem / późnym nawrotem po co najmniej jednej linii leczenia
- Średnia powierzchnia ciała
- Koszt podania preparatu Venclyxto
- Koszty leczenia po progresji
- Efektywność preparatu Venclyxto

Obliczenia dotyczące wariantu minimalnego oparto na odsetku pacjentów, u których jest wykonywane badanie FISH. Wnioskodawca przyjął dostępność terapii w populacji z PBL na podstawie odsetka pacjentów z PBL, u których wykonano badanie FISH na podstawie danych z czeskiego rejestru CLLEAR. Warto zauważyć, że testowanie odsetka rozpowszechnienia badania FISH w populacji pacjentów z PBL nie jest tożsame z kryterium kwalifikacji pacjenta do programu, jest swego rodzaju wskaźnikiem zaopiekowania pacjentów z takim rozpoznaniem. Wnioskodawca przyjmuje więc wariant minimalny nie tyle w oparciu o wynik testu FISH, ale o szacunek populacji, która będzie podlegać kwalifikacji do którejkolwiek z dalszych opcji terapeutycznych, przez co testowanie odsetka jest wartością prognostyczną dla realnej populacji.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Venclyxto spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W przeprowadzonej analizie racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązania, których wprowadzenie pozwoli na osiągnięcie znacznych oszczędności w budżecie płatnika publicznego. Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Żaden z ekspertów nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego.

### Uwagi analityków Agencji

Kryteria kwalifikacji:

uwagę zwraca definicja pacjentów kwalifikujących się do leczenia skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem, których określono wprost jako chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej. W porównaniu do obecnie funkcjonującego programu lekowego zauważalne jest wprowadzenie zmiany polegającej na usunięciu definicji pacjenta opornego na leczenie lub pacjenta z nawrotem choroby zasadniczej, co może w rezultacie prowadzić do pewnych nadużyć i wcześniejszemu przechodzeniu na wnioskowaną terapię. Uwaga została przedstawiona wnioskodawcy w piśmie informującym o niezgodnościach analiz z wymaganiami minimalnymi określonymi w rozporządzeniu, wnioskodawca przedstawił

Czas leczenia w programie:

- czas maksymalnego leczenia określono w programie na maksymalnie 24 miesiące zgodnie z zapisem ChPL, treść takiego zapisu mogłaby być rozpatrywana pod względem ewentualnego wydłużenia czasu leczenia do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje

Inne uwagi:

- uściślenia wymagałyby zapisy dotyczące kwalifikacji pacjentów między programami lekowymi, program z ibrutynibem oraz dotychczasowe wykorzystują zapis: chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL),

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/> oraz <https://www.pcodr.ca>
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.health.nz>
- Rumunia - <https://www.anm.ro/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.12.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Venclyxto, venetoclax, chronic lymphocytic leukemia (lub inne w zależności od wersji językowej).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i jedną rekomendację pozytywną z ograniczeniami. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania wenetoklaksu u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali poddani już co najmniej jedną terapią. Podkreśla się również możliwość zastosowania terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla Venclyxto (wenetoklaks)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>W lutym 2019 r. NICE wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Pozytywną rekomendację finansową agencja uzasadniła faktem, że VEN + RTX jest opcją kosztowo-efektywną.</p> <p>Wenetoklaks z rytuksymabem jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako opcja w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u osób dorosłych, które przeszły wcześniej co najmniej jedną terapię. Jest zalecany ty ko wtedy, gdy firma zapewnia to zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Osoby z wcześniej leczoną przewlekłą białaczką limfocytową zwykle mają brutynib. Dowody z badań klinicznych pokazują, że wenetoklaks i rytuksymab wydłużają czas życia ludzi, zanim ich choroba się pogorszy, w porównaniu z bendamustyną i rytuksymabem (połączenie, które nie jest często stosowane).</p> <p>Nie ma badań porównujących bezpośrednio wenetoklaks i rytuksymab z ibrutynibem. Pośrednie porównania wenetoklaksu i rytuksymabu z ibrutynibem mają ograniczenia, ale można je wykorzystać przy podejmowaniu decyzji, ponieważ nie ma innych dowodów.</p> <p>Szacunki z analiz opłacalności wahają się od <b>wenetoklaksu i rytuksymabu</b>, które są mniej kosztowne i bardziej skuteczne, do mniej kosztownych i mniej skutecznych w porównaniu z ibrutynibem. Chociaż nie jest pewne, jak skuteczny jest wenetoklaks w porównaniu z brutynibem, analiza porównawcza kosztów pokazuje, że wenetoklaks z rytuksymabem jest uważany za opłacalne wykorzystanie zasobów NHS i jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2020</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>Wenetoklaks jest stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), która jest rodzajem raka białych krwinek. Wenetoklaks jest przeznaczony do leczenia dorosłych z CLL, którzy wypróbowali już co najmniej jedną terapię. Stosuje się go w połączeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie rytuksymab.</p> <p>SMC zaakceptowało wenetoklaks do leczenia dorosłych z PBL, jak opisano powyżej.</p>
<b>NCPE 2019</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b></p> <p>Zalecono, aby HSE rozważyło finansowanie wenetoklaksu, jeśli można poprawić jego opłacalność (stosunek wartości do ceny).</p>
<b>HAS 2019</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>We wrześniu 2019 r. HAS wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie PBL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Pozytywną rekomendację finansową uzasadniono wyższą skutecznością VEN + RTX w porównaniu do BEND + RTX wykazaną w badaniu MURANO, w szczególności w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji.</p>
<b>CADTH 2020</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>W skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, niezależnie od ich statusu selekcji 17p.</p> <p>Kryteria odnowienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pisemne potwierdzenie, że pacjent zareagował na leczenie i nie ma dowodów postępu choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</li> </ul> <p>Uwagi kliniczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjenci muszą mieć dobry stan sprawności.</li> <li>2. Leczenie można kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, maksymalnie do dwóch lat.</li> <li>3. Dodanie rytuksymabu jest dozwolone u pacjentów obecnie otrzymujących i odpowiadające na monoterapię wenetoklaksem, ale u których nie osiągnięto odpowiedniej odpowiedzi. Finansowany czas trwania leczenia wenetoklaksem od momentu dodania rytuksymabu wyniesie maksymalnie 2 lata.</li> <li>4. Ponowne leczenie wenetoklaksem z rytuksymabem jest finansowane jako opcja w momencie nawrotu, jeśli okres bez progresji wynosił co najmniej 12 miesięcy u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź i którzy ukończyli 2 lata leczenia wenetoklaksem.</li> </ol>
<b>PBAC 2018</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>W listopadzie 2018 r. PBAC wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania VEN + RTX u pacjentów z oporną/nawrotową PBL, którzy nie kwalifikują się do leczenia analogami puryn. Decyzja PBAC została podjęta w oparciu o porównanie wnioskowanej terapii względem IBR w analizie minimalizacji kosztów. Agencja zarekomendowała wpisanie wnioskowanej terapii na listę leków refundowanych z takimi samymi ograniczeniami jak dla ibrutinibu z koniecznością wdrożenia odpowiednich instrumentów podziału ryzyka oraz z rocznym limitem refundacji.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23 listopada 2020 r. (znaki: PLR.4500.702.2020.11.AP, PLR.4500.703.2020.11.AP, PLR.4500.704.2020.11.AP, PLR.4500.705.2020.12.AP, PLR.4500.706.2020.11.AP, data wpływu do AOTMiT 23.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718;
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688;
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695;
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701;
- Venclyxto, wenetoklaks, tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916.

### Problem zdrowotny

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

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

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

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.103, B.92, oraz w ramach katalogu chemioterapii. Refundowane są produkty lecznicze zawierające rytuksymab (Blitzima, MabThera i Riximyo), fludarabinę: (Fludara Oral), bendamustynę (Bendamustine Glenmark, Bendamustine Accord, Bendamustine STADA i Bendamustine Zentiva), cyklofosfamid (Endoxan) oraz wenetoklaks (Venclyxto).

Uwzględniając praktykę kliniczną leczenia PBL, za podstawowy komparator dla terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w niniejszej analizie należy uznać ibrutynib oraz terapię bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem, gdyż są to technologie zalecane przez wytyczne kliniczne, stosowane w praktyce klinicznej oraz finansowane ze środków publicznych. Ponadto terapia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem jest uznawana za najskuteczniejszą u chorych bez del17p i/lub mTP53, leczonych uprzednio wg schematu FCR (spośród chemioimmunoterapii) i dostępne są dowody naukowe porównujące bezpośrednio tę terapię z wnioskowaną.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Opracowania wtórne



### Chen 2019

W publikacji przedstawiono wyniki metaanalizy dla przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów bez delecji 17p. Wyniki porównań sugerują, że zarówno monoterapia ibrutinibem, jak i zastosowanie skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem mają duże prawdopodobieństwo bycia najbardziej efektywnym leczeniem w przypadku nawrotowej lub opornej przewlekłej białaczki limfocytowej zarówno dla oceny parametru PFS – SUCRA: 0,90, jak i OS – SUCRA: 0.85.

### Badanie MURANO

Jakość życia w badaniu MURANO została oceniona dla horyzontu 24 tygodni obserwacji wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia.

### Badanie RESONATE vs. MURANO

W badaniu RESONATE jakość życia w analizie obejmującej najszerszy horyzont czasowy oceniana była na podstawie kwestionariusza FACIT-F składającego się dwóch oraz EQ-5D-5L. W celu zestawienia jakościowego posłużono się wynikami uzyskanymi od pacjentów w 24 tygodniu leczenia zarówno w badaniu MURANO jak i RESONATE, były to jedyne dane dotyczące możliwości porównania.

Zarówno w przypadku VEN + RTX, jak i IBR nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC-QLQ-C30 względem wartości wyjściowych po zastosowaniu leczenia.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy VEN + RTX a BEND + RTX w zakresie częstości raportowania AE, w tym związanych z leczeniem, także ryzyko zaprzestania terapii oraz redukcji dawki z powodu AE było porównywalne. W grupie VEN + RTX obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3 i 4 niż w grupie BEND + RTX, tym niemniej ryzyko wystąpienia SAE, w tym związanych z leczeniem, było porównywalne. Stosowanie VEN + RTX w porównaniu z BEND + RTX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem.

Fürstenau 2020

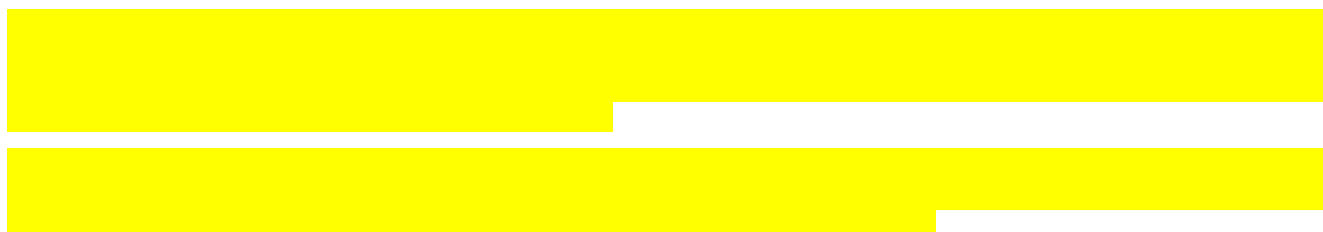
Publikacja jest sklasyfikowana jako list do redakcji, jednakże z uwagi na istotność kliniczną problemu, analitycy Agencji postanowili przedstawić wyniki pracy. List przedstawia pierwszą analizę u pacjentów z PBL, u których potwierdzono zakażenie COVID-19, otrzymujących kombinacje oparte na wenetoklaksie i chemioimmunoterapii jako leczenie pierwszego rzutu, analizy cząstkowej w ramach dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania. Od marca do kwietnia 2020 roku u siedmiu pacjentów uczestniczących w badaniu wystąpiło potwierdzone zakażenie COVID-19, jeden w grupie chemioimmunoterapii i sześciu pacjentów w eksperymentalnych ramionach leczenia. Analiza sugeruje zwiększony wskaźnik zachorowalności na COVID-19, a także zwiększony wskaźnik częstości hospitalizacji u zdrowych pacjentów z PBL. Pomimo różnych defektów odpornościowych związanych z aktywnością choroby CLL, większość pacjentów wyzdrowiała po COVID-19. Ponieważ jest to badanie kliniczne w toku, niezależna komisja ds. Monitorowania danych i bezpieczeństwa (DSMB) w sposób ciągły przeprowadza ocenę stosunku korzyści do ryzyka. W tym czasie DSMB nie wyraziła sprzeciwu wobec kontynuacji badania lub pacjentów do kontynuowania leczenia zgodnie z przeznaczeniem.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

VEN + RTX vs. BEND + RTX



VEN + RTX vs. IBR



<sup>6</sup> 155 514 zł/QALY

[REDAKCE]

[REDAKCE]

W opinii analityków Agencji, z uwagi na zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 UoR, zasadne jest jednak dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów stosowania VEN + RTX i IBR. Przyjęto roczny horyzont analizy. Koszty wenetoklaksu, ibrytunibu, monitorowania i podania jak w analizie wnioskodawcy. W przypadku rytuksymabu zdecydowano się wykorzystać podane przez wnioskodawcę koszty substancji czynnej stosowanej w ramach chemioterapii.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

W opinii wnioskodawcy nie można wykonać porównania pośredniego dla porównania VEN + RTX vs. IBR. Oszacowania wnioskodawcy opierają się na zestawieniu ramion z dwóch badań RCT, tj. MURANO dla VEN + RTX i RESONATE dla IBR. Wnioskodawca nie uzasadnił wyczerpująco takiego postępowania. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca odnalazł trzy publikacje, z których dwie zostały opisane w niniejszej AWA, Chen 2019 i [REDAKCE]. W ww. analizach przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla VEN + RTX vs. IBR, ale ocenił ich jakość jako niską i [REDAKCE]. Jednak w ramach wniosku z 2019 roku (nr BIP Agencji 107/2019) ten sam wnioskodawca oparł swoją analizę o wcześniej wspomniane, [REDAKCE]. W opinii analityków Agencji analiza w oparciu o porównania pośrednie powinna zostać co najmniej przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zestawienia ramion z dwóch badań RCT nie można określić jako porównania pośredniego.

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości (14 scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną. Analizy wrażliwości prawidłowe. Wyniki stabilne. Wydaje się, że analiza wrażliwości powinna zostać poszerzona o scenariusz opierający się na wyniku porównań pośrednich.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Żaden z ekspertów nie zgłosił uwag do zapisów programu lekowego. Analitycy Agencji zwracają uwagę na doprecyzowanie kryteriów definicji pacjentów, czasu leczenia w programie oraz odrębności w kwalifikacji pacjentów między funkcjonującymi programami lekowymi w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i jedną rekomendację pozytywną z ograniczeniami. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania wenetoklaksu u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali poddani już co najmniej jedną terapią. Podkreśla się również możliwość zastosowania terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie przekazane analizy nie spełniały wszystkich kryteriów określonych w Rozporządzeniu, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił porównania z refundowanym komparatorem w subpopulacji pacjentów, u których zdaniem analityków Agencji można by zastosować FCR (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Szczegóły wymiany korespondencji w tej sprawie zostały przedstawione w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*.

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W opinii wnioskodawcy nie można wykonać porównania pośredniego dla porównania VEN + RTX vs. IBR. Oszacowania wnioskodawcy opierają się na zestawieniu ramion z dwóch badań RCT, tj. MURANO dla VEN + RTX i RESONATE dla IBR. Wnioskodawca nie uzasadnił wyczerpująco takiego postępowania. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca odnalazł trzy publikacje, z których dwie zostały opisane w niniejszej AWA, Chen 2019 i [REDACTED]. W ww. analizach przedstawiono wyniki porównań pośrednich dla VEN + RTX vs. IBR (patrz 4.2.1.1 *Wyniki analizy skuteczności*), [REDACTED]. Jednak w ramach wniosku z 2019 roku (nr BIP Agencji 107/2019) ten sam wnioskodawca oparł swoją analizę o wcześniej wspomniane, własne porównanie pośrednie [REDACTED]. W opinii analityków Agencji analiza w oparciu o porównania pośrednie powinna zostać co najmniej przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że zestawienia ramion z dwóch badań RCT nie można określić jako porównania pośredniego. Postępowanie wnioskodawcy wydaje się niezgodne z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku (3.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe, ss. 24-25).

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Burger 2019** Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, Nogueras-Gonzalez GM, Huang X, Jorgensen J, Li J, Cheng M, Clow F, Ohanian M, Andreeff M, Mathew T, Thompson P, Kantarjian H, O'Brien S, Wierda WG, Ferrajoli A, Keating MJ. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019 Mar 7;133(10):1011-1019. doi:10.1182/blood-2018-10-879429. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30530801; PMCID: PMC6405333.
- Chen 2019** Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, Lee CH. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 May 23;8(5):737. doi:10.3390/jcm8050737. PMID: 31126075; PMCID: PMC6572611.
- Farooqui 2020** Farooqui AA, Ashraf A, Farooq TB, Anjum A, Rehman SU, Akbar A, Kanate A, Dean R, Ahmed MQ, Tariq MJ, Nabeel S, Faisal MS, Anwer F. Novel Targeted Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia in Elderly Patients: A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jul;20(7):e414-e426. doi:10.1016/j.clml.2020.02.013. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32291235.
- Fürstenau 2020** Fürstenau M, Langerbeins P, De Silva N, Fink AM, Robrecht S, von Tresckow J, Simon F, Hohloch K, Droogendijk J, van der Klift M, van der Spek E, Illmer T, Schöttker B, Fischer K, Wendtner CM, Tausch E, Stilgenbauer S, Niemann CU, Gregor M, Kater AP, Hallek M, Eichhorst B. COVID-19 among fit patients with CLL treated with venetoclax-based combinations. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2225-2229. doi: 10.1038/s41375-020-0941-7. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601378; PMCID: PMC7323604.
- Huang 2018** Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, Hu J, Hu Y, Ke X, Li J, Liang Y, Liu T, Lv Y, Ren H, Sun A, Wang J, Zhao C, Salman M, Sun S, Howes A, Wang J, Wu P, Li J. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1043-1055. doi:10.1002/cam4.1337. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29533000; PMCID: PMC5911578.
- Kater 2020** Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Robak T, de la Serna J, Jaeger U, Cartron G, Montillo M, Dubois J, Eldering E, Mellink C, Van Der Kevie-Kersemaekers AM, Kim SY, Chyla B, Punnoose E, Bolen CR, Assaf ZJ, Jiang Y, Wang J, Lefebure M, Boyer M, Humphrey K, Seymour JF. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4042-4054. doi:10.1200/JCO.20.00948. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32986498; PMCID: PMC7768340.
- Munir 2019** Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Kipps TJ, Moreno C, Montillo M, Burger JA, Byrd JC, Hillmen P, Dai S, Szoke A, Dean JP, Woyach JA. 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 Dec;94(12):1353-1363. doi:10.1002/ajh.25638. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31512258; PMCID: PMC6899718.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2019** Alberta Health Services, Chronic lymphocytic leukemia, Effective Date: August, 2019
- BCSH 2012** Oscier D., Dearden C., Erem E., et al., Guidelines on the diagnosis, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukaemia, 2012
- BSH 2018** Schuh A. H., Parry-Jones N., Appleby N., et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia A British Society for Haematology Guideline, 2018

<b>CADTH 2019</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Provincial funding summary Venetoclax (Venclexta) in combo Rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia, 2019
<b>ESMO 2020</b>	Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., et al., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020
<b>HAS 2019</b>	Haute Autorite de Sante, Commission de la transparence vénétoclax, 2019
<b>NCCN 2020</b>	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines on Oncology (NCCN Guidelines) Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2021 - December 3, 2020
<b>NCPE 2019</b>	National Centre for Pharmacoeconomics, Venetoclax in combination with rituximab for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia who have received at least one prior therapy, 2019
<b>NICE 2019</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia. 2019, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta561">https://www.nice.org.uk/guidance/ta561</a>
<b>PBAC 2018</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, November 2018 PBAC Meeting – Positive Recommendations, 2018
<b>PTOK 2020</b>	Hus I., Wołowiec D., Przewlekła białaczka limfocytowa, 2020
<b>SMC 2019</b>	Scottish Medicines Consortium, Medicine: venetoclax (brand name: Venclyxto) for chronic lymphocytic leukaemia, 2019

#### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Venclyxto</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto, <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> (data dostępu 9.12.2020 r.)
<b>ChPL MabThera</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera, <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> (data dostępu 28.01.2021 r.)
<b>Hallek 2008</b>	Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al., Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines, 2008, Blood 111(12): 5446–5456
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, Baza Wiedzy, Białaczki, <a href="http://onkologia.org.pl/bialaczki/">http://onkologia.org.pl/bialaczki/</a> , (data dostępu 26.01.2021 r.)
<b>KRN 2021</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty, 2018, (data dostępu 26.01.2021 r.)
<b>LLS 2014</b>	Chronic lymphocytic leukemia, Leukemia & Lymphoma Society, 2014 <a href="https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf">https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/cll.pdf</a>
<b>Swerdlow 2016</b>	Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, 2016 Blood 127(20): 2375–2390
<b>Szczekliak 2018</b>	Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018



## **15. Załączniki**

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego