



Ibrutynib (Imbruvica[®]) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2021

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Itzecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: 48 (22) 237 60 00

Spis treści

1 Uwagi do całości analiz	3
1.1. Uwaga 1.....	3
1.2. Uwaga 2	6
2 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)	8
2.1. Uwaga 1.....	8
■ [REDACTED]	11
■ [REDACTED]	15
■ [REDACTED]	19
2.2. Uwaga 2	24
3 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)	26
3.1. Uwaga 1.....	26
3.2. Uwaga 2	26
3.3. Uwaga 3	27
3.3.1. Populacja.....	27
3.3.2. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków.....	28
■ [REDACTED]	29
4 Uwagi do analizy racjonalizacyjnej	32
4.1. Uwaga 1.....	32
5 Inne	34
5.1. Uwaga 1.....	34
6 Dodatkowe	35
6.1. Uwaga 1.....	35
6.2. Uwaga 2	36
6.3. Uwaga 3	37
6.4. Uwaga 4	37
7 Aneks	38
7.1. Ocena jakości badań.....	38
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	39
■ [REDACTED]	44
■ [REDACTED]	49
■ [REDACTED]	54
Spis tabel	57
Spis rycin	59
Bibliografia	60

1 Uwagi do całości analiz

1.1. Uwaga 1

„Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§2 Rozporządzenia).”

- a. „Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie wytycznych refundacyjnych i klinicznych nie było aktualne na dzień złożenia wniosku. Pominięto dokumenty: ZIN 2020, PBAC 2020 oraz wytyczne kliniczne PTHIT 2021. Ponadto w związku z opublikowaniem aktualniejszych wytycznych klinicznych NICE 2021, zwracamy się z prośbą o ich uwzględnienie w analizie.”

Odpowiedź:

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne ZIN 2020 i PBAC 2020.

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2020	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową	Zorginstituut Nederland zaleca włączenie ibrutinibu (Imbruvica®) do pakietu ubezpieczeniowego tylko w podgrupie chorych.
PBAC 2020	umieszczenie na liście leków refundowanych nowych preparatów ibrutinibu (Imbruvica) w postaci tabletek	PBAC rekomenduje umieszczenie ibrutinibu (Imbruvica®) w postaci tabletek do leczenia pacjentów z CLL na takich samych warunków jak dla preparatów zawierających kapsułki*

*zgodnie z rekomendacją PBAC 2019 ibrutinib w kapsułkach jest rekomendowany do stosowania w I linii CLL u chorych z delecją 17p

Informacje dotyczące schematów leczenia i rekomendowanych interwencji w wytycznych klinicznych PTHIT i PALG-CLL 2021 oraz NICE 2021 zamieszczono poniżej.

Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHIT i PALG-CLL 2021)	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p>Mutacja TP53/delecja 17p:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR i BCL2 (ibrutinib, akalabrutynib, wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks w monoterapii); • alternatywne: idelalizyb, u chorych, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących obniżenia ryzyka powikłań infekcyjnych, <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR i BCL2 do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab + MP (metylprednizolon) • HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • RCD – rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazonu. <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p, zmutowany gen IGHV:</u></p> <p>a) jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutinib, akalabrutynib) • alternatywne: schemat wenetoklaks + obinutuzumab. <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FCR/CCR • BR (wiek > 65 lat i/lub ciężkie lub nawracające zakażenia w wywiadzie) <p>b) jeśli u chorych występują choroby współistniejące i nie kwalifikują się oni do intensywnej immunochemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab, • chlorambucyl + obinutuzumab, • ibrutinib, • akalabrutynib, • alternatywnie: monoterapia chlorambucylem lub cyklofosfamidem, u chorych w bardzo zaawansowanym wieku, w złym stanie ogólnym, w przypadku braku możliwości zastosowania leków dożylnie. <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p, niezmutowany gen IGHV:</u></p> <p>a) jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutinib, akalabrutynib) • alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia (FCR/CCR, bendamustyna + rytuksymab) - jednak charakteryzują się gorszymi wskaźnikami przeżycia. <p>b) jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab, • ibrutinib, • akalabrutynib, • alternatywne: obinutuzumab + chlorambucyl.
Wytyczne zagraniczne	
<p><i>National Institute of Health and Care Excellence (NICE 2021)</i></p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obinutuzumab + chlorambucyl (chorzy z chorobami współistniejącymi, jeśli nie można zastosować bendamustyny, fludarabiny) • bendamustyna (chorzy, u których immunochemioterapia skojarzona fludarabiną nie jest odpowiednia) • FCR (fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab, chorzy, u których fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem uznano za odpowiednią) <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutinib (chorzy niekwalifikujący się do leczenia immunochemioterapią), • akalabrutynib, • wenetoklaks + obinutuzumab, • wenetoklaks (chorzy niekwalifikujący się do leczenia inhibitorami BCR), • idealizyb (chorzy niekwalifikujący się do innych terapii),

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • idelalizyb z rytuksymabem. <p><u>Brak mutacji TP53 lub delecji 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib (jeśli fludarabina plus cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub bendamustyna plus rytuksymab (BR) są nieodpowiednie) • wenetoklaks + obinutuzumab (jeśli fludarabina plus cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) lub bendamustyna plus rytuksymab (BR) są nieodpowiednie).

- b. „Przeprowadzone przez wnioskodawcę wyszukiwanie badań wtórnych i efektywności praktycznej nie było aktualne na dzień złożenia wniosku. Pominięto badania: *Alrawashdh 2021* i *Bartoli 2021*. Zwracamy się z prośbą o ich uwzględnienie w analizie.”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych badań.

Alrawashdh 2021

Celem opracowania wtórnego **Alrawashdh 2021** było porównanie skuteczności terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych UNFIT w subpopulacjach chorych z delecją 17p, IGHV i uIGHV. W tym celu autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa w następujących bazach danych: Medline (PubMed), Embase, *Cochrane Library* i Google Scholar. Przeszukiwano również referencje wytycznych praktyki klinicznych *National Cancer Institute* (NCI) i the *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) oraz abstrakty konferencyjne z corocznych spotkań *American Society of Clinical Oncology* (ASCO 2019-2020), *American Society of Hematology* (ASH 2019-2021) i *European Hematology Association* (EHA 2019-2020). Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie terapii w I linii CLL. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych analityków. Do przeglądu włączono 8 badań RCT, w tym badania RESONATE-2 i Alliance uwzględnione w *Analizie klinicznej*.

Wyniki porównania terapii stosowanych w I linii CLL (po 5 latach) wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u chorych leczonych ibrutinibem w monoterapii w porównaniu do chlorambucylu (HR=25,00 [95%CI: 14,28; 33,34], bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR; HR=7,48 [95%CI: 3,57; 13,90]) i chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI; HR=4,17 [95%CI: 3,40; 4,95]). W przypadku porównania z schematem CHB+OBI i BR uzyskano również istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u chorych leczonych ibrutinibem w subpopulacji chorych z uIGHV. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują również na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie chorych leczonych ibrutinibem w porównaniu do chlorambucylu.

Bartoli 2021

Celem badania **Bartoli 2021** była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu do terapii standardowych. W badaniu analizowano 15 kohort na podstawie 7 badań klinicznych, w tym badania RESONATE-2 oceniającego ibrutinib w porównaniu z chlorambucylem oraz badania Alliance porównującego ibrutinib stosowany w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem oraz

bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem. Analizowano wartości ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time*, RMST) z 95% przedziałem ufności określone na podstawie włączonych badań. W grupie ibrutinibu średni czas przeżycia (RMST) na podstawie badania RESONATE-2 wynosił 22,5 mies. [95%CI: 21,4; 23,7], a na podstawie badania Alliance - 22,4 mies. [95%CI: 21,4; 23,0]. U chorych leczonych ibrutinibem średni czas przeżycia był dłuższy niż w grupie chlorambucylu (16,2 mies. [95%CI: 14,6; 17,8]), bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (21,6 mies. [95%CI: 20,7; 22,5]) lub chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (21,0 mies. [95%CI: 20,0; 22,0]).

Badanie Bartoli 2021 jest opracowaniem wtórnym, ale nie spełnia cech przeglądu systematycznego (wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych przez dwóch niezależnych analityków). W związku z tym odstępiono od oceny jakości badania Bartoli 2021.

1.2. Uwaga 2

„Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W przedłożonych analizach nie uwzględniono refundowanych i rekomendowanych przez ekspertów klinicznych (zwłaszcza wśród pacjentów w słabym stanie zdrowia) oraz aktualne wytyczne kliniczne komparatorów tj. schematów: chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R) oraz wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R). W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.”

W analizach nie uwzględniono schematu wysokie dawki metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R) jako komparatora dla ibrutinibu w oparciu o wyniki badania ankietowego. Należy zaznaczyć, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych schemat HDMP+R nie jest jednym z najczęściej stosowanych schematów w I linii leczenia CLL (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*). Najnowsze europejskie wytyczne praktyki klinicznej ESMO 2020 nie uwzględniają stosowania schematu HDMP+R w I linii leczenia CLL. Z kolei polskie wytyczne praktyki klinicznej, tj. PTOK 2020 oraz PTHiT i PALG-CLL 2021, wskazują na możliwość zastosowania schematu HDMP+R w I linii leczenia, ze względu na braku dostępu do inhibitorów BCR w Polsce. Schemat HDMP+R nie stanowi więc aktualnej praktyki klinicznej i nie zostanie zastąpiony przez analizowaną interwencję. W związku z tym, nie stanowi komparatora dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.

W ramach analiz HTA na podstawie wytycznych praktyki klinicznej, [REDAKTOWANE] jak również aktualnie refundowanych produktów leczniczych oraz wskazań do ich stosowania, jako komparatory dla ibrutinibu w analizowanej populacji chorych wybrano:

- bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR) - komparator główny,
- chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) - komparator główny,
- chlorambucyl w monoterapii (CHB) - komparator dodatkowy.

Zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym schematy BR (bendamustyna + rytuksymab) i CHB+OBI (chlorambucyl + obinutuzumab) są najczęściej [REDAKTOWANE] stosowanymi

terapiami w Polsce, a więc stanowią aktualną praktykę kliniczną. Nie uwzględniono schematu CHB+RIT jako komparatora dla ibrutinibu ze względu na mniejszą częstość stosowania w porównaniu z wybranymi schematami.

Dodatkowo w ramach uzupełnień do przedstawionych analiz wykonano zestawienie wyników klinicznych i kosztów terapii ze schematem WEN+OBI, który obecnie również stanowić będzie główny komparator dla wnioskowanej populacji docelowej, tym samym wypierając pozostałe opcje terapeutyczne.

2 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

2.1. Uwaga 1

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- c. [REDAKTOWANE] należy uwzględnić również rzeczywiste ceny komparatorów, w tym w szczególności chlorambucylu i obinutuzumabu. Ze względu na fakt, iż realne ceny tych leków są dużo niższe niż ceny wg Obwieszczenia MZ, do obliczeń należy wykorzystać dane w oparciu o odnalezione postępowania przetargowe.”

Odpowiedź:

W analizie podstawowej uwzględniono rzeczywiste ceny komparatorów na podstawie przetargów na poziomie 6,31 PLN/mg dla obinutuzumabu i 1,62 PLN/mg dla chlorambucylu (na podstawie danych z AWA Calquence 2021).

- d. „Koszty diagnostyki terapii ibrutinibem w ramach wnioskowanego programu lekowego należy przyjąć na takim samym poziomie co w istniejącym programie B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”. Wskazać należy, iż diagnostyka w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu do aktualnie finansowanego PL B.92 różni się jedynie uwzględnieniem we wnioskowanym programie dodatkowych zapisów o wykonaniu biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku przy potwierdzeniu całkowitej remisji lub w przypadku cytopenii o nieokreślonej przyczynie, a także możliwości wykonania badań obrazowych w zależności od sytuacji klinicznej do decyzji lekarza tj. USG jamy brzusznej lub CT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Badania te powinny zostać dodatkowo uwzględnione w oszacowaniach wnioskodawcy.”

Odpowiedź:

Koszty diagnostyki terapii ibrutinibem w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto na takim samym poziomie jak w istniejącym programie B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)” na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 190/2021/DGL. Nie uwzględniono kosztów badań dodatkowych w grupie ibrutinibu, co jest założeniem konserwatywnym.

- e. „Brak dodatkowej poprawy użyteczności wśród pacjentów stosujących ibrutinib. Założenie to nie jest uzasadnione, w szczególności biorąc pod uwagę uwzględniony w modelu brak pogorszenia użyteczności związany z doustną formą podania ibrutinibu.”

Odpowiedź:

Przyjęcie wzrostu użyteczności dla ibrutinibu (niezależnie od zdarzeń niepożądanych) wynika z oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EQ-5D w badaniu RESONATE-2. Specyficzny wzrost użyteczności w badaniu uzyskano podczas kontrolowanego wpływu zdarzeń niepożądanych, dlatego odzwierciedla korzyści niezależnie od rozważań dotyczących toksyczności. Przyjęty wzrost użyteczności w ramieniu ibrutinibu jest zgodny

z założeniami modelu globalnego. Należy wziąć pod uwagę, że w badaniu klinicznym RESONATE-2 wykazano większą skuteczność ibrutinibu w porównaniu do chlorambucylu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego oraz ogólnej odpowiedzi na leczenie. Przyjęta zmiana wartości użyteczności wynika więc z poprawy jakości życia w wyniku stosowania ibrutinibu i skuteczności terapii, a nie z podania doustnego.

Dodatkowo nie przedstawiono argumentów wskazujących na brak zasadności przyjęcia wzrostu użyteczności u pacjentów stosujących ibrutinib.

Brak uwzględnienia zmiany wartości użyteczności w stosunku do wartości podstawowej, w przypadku stosowania terapii doustnej jest powszechnie stosowanym podejściem, które zostało wykorzystane m. in. we wniosku refundacyjnym dla chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem ocenianym przez NICE.

f. „Przyjęcie dawkowania rytuksymabu w II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) wg dawkowania zawartego w charakterystykach produktów leczniczych zawierających tę substancję (podanie 6 cykli).”

Odpowiedź:

Dawkowanie rytuksymabu w II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) przyjęto wg dawkowania zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu MabThera (MabThera ChPL): 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli.

„Warianty inne niż wymienione powyżej można testować w ramach analizy wrażliwości. W związku z powyższym analizy nie spełniają również wymagań w zakresie (§ 6 ust. 1 pkt 5-7 i ust. 4 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Analizę podstawową przeprowadzono z uwzględnieniem uwag do analizy ekonomicznej zgodnie z powyższymi założeniami.

W ramach analiz wrażliwości testowano kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu: perspektywę analizy, modelowanie śmiertelności (struktura modelu), wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), rozkład PFS, strukturę leczenia w II linii CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów, intensywność dawkowania oraz wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych). Warianty analizy wrażliwości zostały szczegółowo opisane w ramach *Analizy ekonomicznej*.



Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem powyższych uwag do analizy ekonomicznej przedstawiono w rozdz. 3.3.

[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[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]	[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]	[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]	[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]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 text block]

[Redacted text block]

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lp. porządkowa	Imię i nazwisko	Przebieg choroby			Leczenie		
		Wzrost	Ciężar ciała	Stwierdzenie choroby	Typ leczenia	Przebieg leczenia	Wynik leczenia
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lp. porządkowa	Imię i nazwisko	Przebieg choroby		Leczenie	
		Wzrost	Ciężar ciała	Typ leczenia	Przebieg leczenia
1					
2					
3					
4					
5					

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

2.2. Uwaga 2

„Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono co wykazało porównanie z danymi z odnalezionych badań obserwacyjnych w ramach walidacji zewnętrznej modelu (str. 57 AE wnioskodawcy).”

Odpowiedź:

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w wyniku którego (do 18 lutego 2021 r.) zidentyfikowano 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (Barnes 2018, Sinha 2018 i Harkins 2019 (patrz: *Analiza ekonomiczna*). W zidentyfikowanych analizach ekonomicznych wykorzystano model Markova. W analizie ekonomicznej Barnes 2018 w celu porównania stosowania ibrutynibu z chlorambucylem wykorzystano wyniki badania RESONATE-2, natomiast w analizie Sinha 2018 celem porównania ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem w I linii leczenia chorych z CLL wykorzystano wyniki porównania pośredniego opisanego w badaniu Van Sanden 2017 przeprowadzonego na podstawie wyników badań RESONATE-2 i CLL11. Opracowanie Harkins 2019 stanowi podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących kosztów i opłacalności nowych terapii doustnych w leczeniu CLL. W badaniu efektywność kosztową ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL przedstawiono na podstawie analiz Barnes 2018 i Sinha 2018. Szczegółowy opis badań Barnes 2018, Sinha 2018 i Harkins 2019 został przedstawiony w *Analizie ekonomicznej*.

Należy zaznaczyć, że w ramach przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej*, analogicznie jak w odnalezionych analizach ekonomicznych, wykorzystano model Markova, wyniki badania RESONATE-2 (porównanie IBR vs CHB) oraz wyniki porównania pośredniego, z uwzględnieniem m. in. badań RESONATE-2 i CLL11 (porównanie IBR vs CHB+OBI), co wskazuje na poprawność przyjętych założeń. Wyniki analiz Barnes 2018 i Sinha 2018 wykazały, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu z komparatorami związane było z dodatkowymi kosztami i pozwala

na wydłużenie życia w pełnym zdrowiu, co jest zgodne z wyniki uzyskanymi w ramach *Analizy ekonomicznej*.

3 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

3.1. Uwaga 1

[Redacted content]

3.2. Uwaga 2

„BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W modelu wnioskodawcy nie przedstawiono oszacowań dot. liczebności populacji docelowej, umożliwiających powtórzenie wszystkich kalkulacji, które zostały opisane w analizie. W modelu przedstawiono jedynie końcowy wynik rocznej liczebności populacji docelowej w przyjętym horyzoncie analizy, co należy uznać za niewystarczające.”

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia analiz HTA względem minimalnych wymagań w modelu z wynikami analizy wpływu na budżet uzupełniono oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej (zakładka „BIA population”).

[Redacted text]

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

[Redacted text]

3.3.2. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4 Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

4.1. Uwaga 1

„AR nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

„Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie dostarczył arkusza kalkulacyjnego zawierającego model analizy racjonalizacyjnej.”

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia analiz HTA względem minimalnych wymagań udostępniono arkusz kalkulacyjny z obliczeniami analizy racjonalizacyjnej, w których uwzględniono zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet (patrz rozdz. 3). [REDACTED]

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych - cetuksymabu (Erbitux®, grupa limitowa 1057.0, Cetuximab) i tocilizumabu (RoActemra®, grupa limitowa 1106.0, Tocilizumab) (Obwieszczenie MZ). Potencjalne oszczędności dla płatnika publicznego w Polsce oszacowano [REDACTED] [REDACTED] rocznie, a uwolnione środki mogą zostać wykorzystane na finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu.

[REDACTED]

Wygenerowane oszczędności będą wystarczające do pokrycia obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej zgodnie z proponowanymi zapisami wskazania refundacyjnego.



5 Inne

5.1. Uwaga 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Dodatkowe

6.1. Uwaga 1

„Dodatkowo zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach porównania ze schematem wenetoklaks + obinutuzumab (WENE+OBI). Schemat ten został objęty refundacją od 1 listopada 2021 roku w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” i będzie aktualnie stanowił jeden z głównych komparatorów dla ibrutynibu.”

Odpowiedź:

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ibrutynib ze schematem wenetoklaks + obinutuzumab (WENE+OBI). Celem porównania ibrutynibu ze schematem WENE+OBI na podstawie dostępnych badań konieczne byłoby przeprowadzenie dwustopniowego porównania pośredniego z uwzględnieniem badania RESONATE-2 (IBR vs CHB), CLL11 (CHB+OBI vs CHB) i Fischer 2019 (WENE+OBI vs CHB+OBI). Ze względu na niską wiarygodność takiego porównania oraz heterogeniczność analizowanych badań w zakresie okresu obserwacji odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Porównanie ibrutynibu ze schematem WENE+OBI przedstawiono na podstawie zestawienia wyników porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* i wyników badania Fischer 2019 - patrz poniższa tabela.

Tab. 28. Zestawienie wyników dla porównania ibrutynibu ze schematem WENE+OBI.

Punkt końcowy	IBR vs CHB+OBI*	WENE+OBI vs CHB+OBI
Okres obserwacji	18,4 m-cy i 60 m-cy (IBR vs CHB) 23 m-ce i 62,5 m-ce (CHB+OBI vs CHB)	28,1 m-cy
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	18,4 m-cy (RESONATE-2) i 23 m-ce (CLL11) HR=0,89 [95%CI: 0,47; 1,69], p=ns 60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11) HR=0,70 [95%CI: 0,43; 1,13], p=ns	Ocena badacza: HR=0,35 [95%CI: 0,23; 0,53], p<0,01 Ocena niezależnej komisji: HR=0,33 [95%CI: 0,22; 0,51], p<0,001
Przeżycie całkowite (OS)	18,4 m-cy (RESONATE-2) i 23 m-ce (CLL11) HR=0,39 [95%CI: 0,10; 1,49], p=ns 60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11) HR=0,66 [95%CI: 0,36; 1,23], p=ns	1,24 [0,64; 2,40], p=ns

Okresy obserwacji w badaniach: RESONATE-2 - 18,4 mies. (mediana; Burger 2015), 60 mies. (mediana; Burger 2020); CLL11: 23 mies. (mediana; Goede 2014), 62,5 mies. (mediana; abstrakt Goede 2018); *na podstawie porównania pośredniego IBR vs CHB (RESONATE-2) i CHB vs CHB+OBI (CLL11);

Dla porównania ibrutynibu ze schematem WENE+OBI przedstawiono również zestawienie rocznych kosztów leczenia z uwzględnieniem następujących założeń:

- dawkowanie IBR: 420 mg raz na dobę;



- dawkowanie WENE+OBI: OBI należy podać w dawce 100 mg 1. dnia pierwszego cyklu i 900 mg, w 1. lub 2. dniu pierwszego cyklu; następnie należy podać 1000 mg OBI 8.

i 15. dnia pierwszego cyklu oraz 1. dnia każdego kolejnego 28-dniowego cyklu (łącznie 6 cykli); 22. dnia pierwszego cyklu należy rozpocząć schemat miareczkowania dawki WENE (20, 50, 100, 200 i 400 mg raz na dobę przez 7 dni), a następnie podawać WENE w dawce 400 mg raz na dobę od 1. dnia trzeciego cyklu do ostatniego dnia 12 cyklu (Venclyxto ChPL);

- koszt WENE na podstawie danych z przetargów: 1,54 PLN/mg (AWA Calquence 2021);
- koszt OBI na podstawie danych z przetargów: 6,31 PLN/mg (AWA Calquence 2021);
- koszt podania leku: 390,00 PLN (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL);
- koszt diagnostyki i monitorowania przyjęto jako koszty diagnostyki w programach lekowych B.92. (IBR) i B.103 (WENE+OBI, średnia kosztu w I rok oraz II i kolejnych latach terapii) (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 190/2021/DGL).

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]

6.2. Uwaga 2

„Dodatkowo zwracam się z prośbą o uwzględnienie opublikowanego po dacie złożenia wniosku badania Abdel-Qadir 2021.”

Odpowiedź:

Badanie **Abdel-Qadir 2021** to populacyjne badanie kohortowe przeprowadzone w Ontario u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zdiagnozowanych w latach 2007-2019. Biorąc pod uwagę ryzyko migotania przedsionków i krwawienia u chorych leczonych ibrutinibem, celem badania była ocena wpływu leczenia na niewydolność serca i niedokrwiennie zdarzenia ośrodkowego układu nerwowego. W badaniu porównywano dwie grupy chorych: leczonych ibrutinibem i stosujących chemioterapię. Do badania włączono 1 556 chorych, w tym 778 chorych leczonych ibrutinibem.

W grupie ibrutinibu 22,7% chorych w ciągu 3 lat leczenia odbyło wizytę u lekarza w związku z migotaniem przedsionków. Wykazano wyższe w grupie ibrutinibu 3-letnie ryzyko krwawienia zdiagnozowanego w szpitalu (8,8%) w porównaniu do grupy kontrolnej (3,1%). Chorzy leczeni ibrutinibem częściej rozpoczęli leczenie przeciwzakrzepowe. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego lub ostrego zawału mięśnia sercowego. Autorzy badania wskazują, że

stosowanie ibrutynibu związane jest z podwyższonym ryzykiem migotania przedsionków, krwawienia i niewydolności serca.

6.3. Uwaga 3

„Dodatkowo zwracam się z prośbą o zaktualizowanie wysokości progu opłacalności (166 758 PLN/QALY) i rzeczywistych cen bendamustyny i rytuksymabu.”

Odpowiedź:

Dla wszystkich porównań zaktualizowano wysokość progu opłacalności (166 758 PLN/QALY). Uwzględniono również rzeczywiste ceny bendamustyny i rytuksymabu na podstawie Komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. (Komunikat - średni koszt) na poziomie: 2,11 PLN/mg dla bendamustyny i 3,31 PLN/mg dla rytuksymabu (zgodnie z założeniami w AWA Calquence 2021 przyjęto średni koszt w ramach chemioterapii).

Wyniki dla porównania ibrutynibu ze wszystkimi trzema komparatorami przedstawiono w ramach uwagi nr 1 do analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 2.1).

6.4. Uwaga 4

„Dodatkowo zwracam się z prośbą o wyjaśnienie czy wnioskowany program lekowy będzie stanowił rozszerzenie obecnego PL „B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, w związku z czym wszystkie wnioskowane prezentacje leku Imbruvica będą dostępne zarówno w I linii leczenia CLL jak i wśród pacjentów z r/r CLL.”

Odpowiedź:

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu w ramach istniejącego programu lekowego „B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. W związku z tym wnioskowane prezentacje leku będą dostępne również u pacjentów z R/R CLL.

7 Aneks

7.1. Ocena jakości badań

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę badania wtórnego Alrawashdh 2021.

Tab. 30. Ocena jakości badania Alrawashdh 2021.

Ocena jakości badań wtórnych	Alrawashdh 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	nie
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak
Ogólna ocena	niska

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]	[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 line]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

[Redacted text]

[Large redacted area]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis tabel

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutinibu w analizowanym wskazaniu.3

Tab. 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.3

[Redacted]	8
[Redacted]	9
[Redacted]	11
[Redacted]	11
[Redacted]	11
[Redacted]	12
[Redacted]	13
[Redacted]	14
[Redacted]	15
[Redacted]	15
[Redacted]	16
[Redacted]	16
[Redacted]	17
[Redacted]	18
[Redacted]	19
[Redacted]	19
[Redacted]	20
[Redacted]	20
[Redacted]	21
[Redacted]	23
Tab. 23. Liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ibrutinibem we wskazaniu CLL w kolejnych latach.	27
[Redacted]	28
[Redacted]	28

[REDACTED]	29
[REDACTED]	31
Tab. 28. Zestawienie wyników dla porównania ibrutinibu ze schematem WENE+OBI.	35
[REDACTED]	36
Tab. 30. Ocena jakości badania Alrawashdh 2021.	38
[REDACTED]	39
[REDACTED]	39
[REDACTED]	39
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	43
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	44
[REDACTED]	45
[REDACTED]	45
[REDACTED]	48
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	49
[REDACTED]	50
[REDACTED]	51
[REDACTED]	53
[REDACTED]	54
[REDACTED]	56

Spis rycin

.....	13
.....	14
.....	17
.....	18
.....	22
.....	23
.....	30
.....	33
.....	41
.....	42
.....	46
.....	47
.....	51
.....	52
.....	55

Bibliografia

- Abdel-Qadir 2021** Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, Nanthakumar K, Calvillo-Argüelles O, Lee DS, Thavendiranathan P: Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(31):3453-3462.
- Alrawashdh 2021** Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Erstad B, Abraham I: Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21(11):e820-e831.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- Analiza kliniczna** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna Warszawa, 2021.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- AWA Calquence 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”. Analiza Weryfikacyjna. 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AWA/2021%2011%2017%20OT%20AWA%20OT.4231.45.2021_Calquence%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 17.12.2021 r.]
- Barnes 2018** Barnes J.I., Divi V., Begaye A., Wong R., Coutre S., Owens D.K., Goldhaber-Fiebert J.D., Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p, *Blood Adv.*, 2018,14;2(15):1946-1956.
- Bartoli 2021** Bartoli L, Ferracane E, Trippoli S, Messori A: First-line treatments for chronic lymphocytic leukemia: Analysis of 7 trials based on the restricted mean survival time. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021; 59(4):322-327.
- ESMO 2020** Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/chronic-lymphocytic-leukaemia> [dostęp: 19.12.2021 r.]
- Fischer 2019** Fischer K., Al-Sawaf O., et al., Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions, *N Engl J Med* 2019;380:2225-36.
- Goede 2014** Goede, V., K. Fischer, et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(12): 1101-1110.
- Goede 2018** Goede, V., K. Fischer, et al., Overall survival benefit of obinutuzumab over rituximab when combined with chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities: Final survival analysis of the CLL11 study. *HemaSphere*, 2018, 2, 30.

Harkins 20109	Harkins R.A.; Patel S.P.; Flowers C.R., Cost-effectiveness of New Targeted Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Cancer Journal (United States), 2019, 25:6, 418-427.
Komunikat - średni koszt	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2021 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8095.html [dostęp: 17.12.2021 r.]
MabThera ChPL	MabThera (rytuksymab). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.12.2021 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Lymphoid leukemia. NICE Pathway last updated: 22 September 2021.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 23.12.2021 r.]
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/ibrutinib-tablet-140-mg-tablet-280-mg-tablet-420-mg-tabl [dostęp: 16.12.2021 r.]
PTHIT i PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. Hematol Clin Pract. 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
RESONATE-2	Burger JA, Tedeschi A, et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015; 373(25):2425-2437. Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study, Leukemia, 2020, 34:787-798.
Sinha 2018	Sinha R., Redekop W. K., Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. Clin Lymphoma Myeloma Leuk., 2018;18(2):e131-e142.
Venclyxto ChPL	Venclyxto (wenetoklaks). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.12.2021 r.]
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland. Imbruvica (ibrutinib). https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/07/03/pakketadvies-ibrutinib-imbruvica [dostęp: 16.12.2021 r.]
Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 72/2021/DGL - tekst ujednoczony w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-722021dgl-tekst-ujednoczony,7411.html [dostęp: 17.12.2021 r.]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 190/2021/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 190/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

<https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1902021dgl,7446.html> [dostęp: 17.12.2021 r.]