



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Imbruvica (ibrutinib)
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę
limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.59.2021

Data ukończenia: 26 stycznia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U.

z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKA	akalabrutynib
AKL	analiza kliniczna
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
B	bendamustyna
BC	wariant analizy podstawowej
BCL2	białka antyapoptotyczne
BCR	receptor limfocytu B
bd	brak danych
BSH	British Society for Haematology
BTK	inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCR	kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
CHB	chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia)
CT	tomografia komputerowa
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR	fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HDMP	wysokie dawki metyloprednizolonu
HIV	human immunodeficiency virus

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBR	ibrutynib
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IGHV	gen kodujący część zmienną łańcucha ciężkiego immunoglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NR	nie zgłaszano
NYHA	New York Heart Association
OBI	obinutuzumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PALG-CLL	Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
R	rytuksymab
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o 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)

SA	wariant przyjęty w analizie wrażliwości
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	chłoniak z małych limfocytów
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
umIGHV	niezmutowany gen IGHV
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WEN	wenetoklaks
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WM	Makroglobulinemia Waldenströma (ang. Waldenström's macroglobulinemia)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie.....	10
2.2. Kompletność dokumentacji.....	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe.....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3.	Komentarz Agencji.....	39
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.3.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.3.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	53
5.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.4.4.	Obliczenia własne Agencji.....	58
5.5.	Komentarz Agencji.....	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	63
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	68
6.4.	Komentarz Agencji.....	68
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	74
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	76
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	80
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła	84
15.	Załączniki	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 19.11.2021 r.
PLR.4500.916.2021.16.APR,
PLR.4500.917.2021.14.APR,
PLR.4500.918.2021.17.APR,
PLR.4500.919.2021.17.APR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137,
 - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011,
 - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;
 - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035.
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (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:

- ██████████ - kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps.,
- ██████████ - tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg,
- ██████████ - tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl.,
- ██████████ - tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl.

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Wnioskodawca
Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 19.11.2021 r., znak: PLR.4500.916.2021.16.APR, PLR.4500.917.2021.14.APR, PLR.4500.918.2021.17.APR, PLR.4500.919.2021.17.APR (data wpływu do AOTMiT 30.11.2021 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137,
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011,
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.12.2021 r., znak OT.4231.59.2021.AS.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.01.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.59.2021.AS.4 z dnia 15.12.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137; Imbruvica, tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028; Imbruvica, tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035; Imbruvica, tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011
Kod ATC	L01XE27, leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinaz białkowych
Substancja czynna	ibrutynib
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”
Dawkowanie	Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.
Droga podania	Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ibrutynib jest silnym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie ki ku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B.

Źródło: ChPL Imbruvica

Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia), WM - makroglobulinemia Waldenströma

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 października 2014, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.
Status leku sierocego	Nie. Produkt leczniczy został wycofany ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych w październiku 2021 r.

Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta).
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Imbruvica

Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia), WM - makroglobulinemia Waldenströma

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imbruvica we wskazaniu dot. leczenia chorych na nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczkę limfocytową nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W grudniu 2021 roku w Agencji w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)” oceniany był innych inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona - akalabrutynib (produkt leczniczy Calquence). Otrzymał on pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT pod warunkiem zaproponowania dodatkowego mechanizmu, który zabezpieczałby budżet płatnika poprzez ustalenie maksymalnego pułapu wydatków płatnika na wnioskowany produkt leczniczy.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<p>[redacted] - kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps.,</p> <p>[redacted] - tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg,</p> <p>[redacted] - tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl.,</p> <p>[redacted] - tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl.</p>
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca, 1166.0, Ibrutynib
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”
[redacted]	[redacted]

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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

[REDACTED]

Treść proponowanego programu lekowego zawęża więc i doprecyzowuje wskazanie leku Imbruvica względem wskazania zarejestrowanego.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica zakładają włączenie go do istniejącej już grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętych założeń, które są zgodne z art. 15 Ustawy o refundacji.

Należy jednak zwrócić uwagę, że aktualnie refundowana prezentacja leku Imbruvica – kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., dostępna jest jedynie w leczeniu opornej i nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PL B.92). Umieszczenie dodatkowych prezentacji leku we wspólnej grupie limitowej prawdopodobnie spowoduje że będą one również dostępne w leczeniu opornej i nawrotowej PBL.

Zgodnie z informacją przedstawioną przez wnioskodawcę:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] w opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT nie ma danych mogących sugerować istnienie różnic pomiędzy skutecznością ibrutynibu w postaci kapsułem i tabletek.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Produkt leczniczy Imbruvica ma być refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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 nieziarnicznych (*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.

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 rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową).

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 $5,0 \times 10^9/l$.

Wg autorów polskiego towarzystwa PTHiT, grupy PALG-CLL, a także wytycznych PTOK 2020 przed rozpoczęciem leczenia oprócz badań obowiązkowych, zalecane jest przeprowadzenie badań molekularnych i cytogenetycznych mających na celu ocenę występowania delecji chromosomu 17, a w razie jej nieobecności mutacji TP53 oraz statusu mutacji genów IgHV.

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.

Zaburzenia cytogenetyczne występują u ponad 80% pacjentów przy rozpoznaniu PBL. Najczęściej, u około 55% pacjentów występuje delecja 13q14, głównie ze zmutowaną konfiguracją IgHV. Natomiast najrzadziej u pacjentów występuje delecja 17p, zwykle z postacią niezmutowaną IGVH, stwierdza się ją, u około 7% przy rozpoznaniu choroby. Częstość występowania delecji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją PBL.

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.

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: AWA nr OT.4331.49.2020 Venclyxto, PTOK 2020, PTHiT PALG-CLL 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 leczonych na przewlekłą białaczkę limfocytową w latach 2017 - I połowa 2021 r. według danych NFZ (z bazy świadczeń (programy lekowe) i bazy leków refundowanych) przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 5. Liczba pacjentów \geq 18 r.ż. z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10 C91.1 (z bazy świadczeń (programy lekowe) i bazy leków refundowanych)

Liczba pacjentów \geq 18 r.ż.	2017	2018	2019	2020	I połowa 2021
	18 866	19 764	20 772	19 996	16 890

Tabela 6. Liczba pacjentów \geq 18 r.ż. z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10 C91.1, leczonych wybranymi substancjami

Rok realizacji	bendamustyna	cyklofosfamid	fludarabina doustna	rytuksymab	chlorambucyl	metyloprednizolon
2017	1083	1436	321	2500	424	1 098
2018	1032	1450	244	2515	467	1 164
2019	950	1155	454	2341	547	1 046
2020	839	942	309	2 169	516	886
I połowa 2021	464	517	167	1 300	288	bd.

Tabela 7. Liczba pacjentów \geq 18 r.ż. z kodem rozpoznania głównego lub współistniejącego wg ICD-10 C91.1, leczonych wybranymi schematami

Rok realizacji	BR	FCR	CHB+R	OBI+CHB
2017	686	104	99	144
2018	647	114	121	268
2019	595	221	135	356
2020	563	167	111	350
I połowa 2021	306	90	72	199

W powyższych danych uwzględniono wyłącznie terapie stosowane w I linii leczenia PBL. Według danych NFZ spośród uwzględnionych schematów najczęściej stosowany jest schemat BR (bendamustyna+rytuksymab), 563 pacjentów w 2020 r.

Ze względu na szczegółowe określenie kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Otrzymało się opinię od prof. dr hab. Dariusza Wołowca, specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych, hematologii i transplantologii klinicznej, wg którego obecnie notuje się ok. 500 nowych zachorowań rocznie na jednostkę chorobową zgodną z wnioskowanym wskazaniem.

Szczegóły dotyczące oszacowań populacji docelowej w opinii eksperta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczebność populacji docelowej wg eksperta klinicznego

Populacja		Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową		ok. 3,5 tys.	ok. 1,5-2 tys.	50-60%
Pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z przewlekłą białaczką limfocytową	z del17p i/lub mutTP53	ok. 350	150-200	50-60%
	z niezmutowanym genem IGHV	1 400-2 100	600-1 200	50-60%

Pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z przewlekłą białaczką limfocytową z del17p i/lub mutTP53 i/lub niezmutowanym genem IGHV niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR	ok. 1 000	ok. 500	ok. 25-50% (szacuję, że 150-200 chorych rocznie skorzysta z leczenia w ramach programu lekowego)
--	-----------	---------	---

Wg prof. Wołowca w populacji docelowej stosowane są schematy BR (bendamustyna + rytuksymab, 35% chorych), OBI+CHB (obinutuzumab + chlorambucyl, 35%), WEN+OBI (wenetoklaks + obinutuzumab, 15% chorych), CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab, 10%) oraz inne schematy np. chlorambucyl w monoterapii (10%).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10 stycznia 2022 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: chronic lymphocytic leukaemia. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2019-2021.

Odnaleziono 5 wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2021, brytyjskie NICE 2021 oraz europejskie ESMO 2020.

Monoterapia ibrutynibem rekomendowana jest przez wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w ramach I linii leczenia PBL, z mutacją TP53 / delecją 17p. Jedynie w wytycznych NICE 2021 zawężono rekomendacje ibrutynibu do pacjentów z del17p / mutTP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia immunochemioterapią. W większości odnalezionych wytycznych nie wskazywano dla pacjentów bez mutTP53 / del17p i z niezmutowanym genem IGHV odmiennego leczenia I linii. Według wytycznych PTOK 2020 u chorych tych należy rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych (w tym ibrutynib). W wytycznych ESMO 2020 r. zarówno jeżeli pacjenci są w dobrym stanie zdrowia (fit), jak i w złym (unfit) ibrutynib stanowi zalecaną opcję terapii.

Najczęściej zalecanymi przez odnalezione wytyczne schematami leczenia pacjentów z PBL w ramach I linii leczenia, o najwyższej sile zaleceń są:

- u pacjentów z mutacją TP53 / delecją 17p: ibrutynib, akalabrutynib ± obinutuzumab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: schematy FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab, chlorambucyl ± obinutuzumab/rytuksymab, alemtuzumab + metyldprednizolon/± rytuksymab, RCD;
- u pacjentów bez mutacji TP53 / delecji 17p i niezmutowanym genem IGHV: ibrutynib, akalabrutynib, alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: immunochemioterapię: FCR/CCR, BR (jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących) oraz obinutuzumab + chlorambucyl (jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi).

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHIT PALG-CLL 2021 (Polska) <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>Leczenie pierwszej linii Mutacja TP53 / delecja 17p:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR i BCL2 (ibrutynib, 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 powłok 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 • RCD — rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon <p>Brak mutacji TP53 / delecji 17p, niezmutowany gen IGHV:</p> <p>a. jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutynib, akalabrutynib); • alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą: immunochemioterapia (FCR/CCR, bendamustyna + rytuksymab) – jednak charakteryzują się gorszymi wskaźnikami przeżycia.</p> <p>b. jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab, • ibrutynib • akalabrutynib • alternatywne: obinutuzumab + chlorambucyl; <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p>PTOK 2020 (Polska) <u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>	<p>Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia wait & watch) [1, A].</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanu wydolności fizycznej pacjenta; • czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki a kilujące i analogi puryn (delecja 17p/mutacja TP53); • czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów IGVH). <p>Podział pacjentów ze względu na stan zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fit – chorzy względnie młodzi, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących, u których można zastosować schematy zawierające analogi puryn w pełnych dawkach; • unfit – osoby, u których immunochemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek; • frail – pacjenci, których stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek immunochemioterapii. <p>Zaliczenie chorego do grupy fit opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, <i>ang. German CLL Study Group</i>) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak znamienych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (<i>ang. Cumulative Index Rating Scale</i>) powyżej 6.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u> <u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab (chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia)) [2, A]. • antagonist BCL2 — wenetoklaks (u pacjentów, u których leczenie inhibitorami BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się) [2, B] <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą [4, C]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab + MP (metylprednizolon) • HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab • FCR/CCR (fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab / kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) • chlorambucyl + przeciwciało anty-CD20 <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p i niezmutowany status genu IGHV</u> Rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów IGVH jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>można stosować schematy na bazie kladrybiny, na przykład CCR (kladrybina, cyklofosamid, rytuksymab) [3, B].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p>1 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</p> <p>2 - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</p> <p>3 - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</p> <p>4 - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>C - wskazania określone indywidualnie</p>
<p>NCCN 2021 wersja 1.2022 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p – preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib, • akalabrutynib ± obinutuzumab • wenetoklaks + obinutuzumab <p><u>Pozostałe zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab ± rytuksymab • HDMP + rytuksymab • obinutuzumab • zanubrutynib (dla pacjentów z przeciwwskazaniami do innych inhibitorów BCR) <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>O ile nie wskazano inaczej, wszystkie powyższe rekomendacje mają kategorię IIA według NCCN: jednolity konsensus NCCN na podstawie dowodów niższego poziomu wskazujący, że interwencja jest odpowiednia.</i></p> <p><i>I - w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania z randomizacją o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez niejednorodności.</i></p> <p><i>IIA - w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań wykazały niejednorodność.</i></p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</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; cyklofosamid, rytuksymab, chorzy, u których fludarabinę w połączeniu z cyklofosamidem uznano za odpowiednią) <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib (chorzy niekwalifikujący się do leczenia immunochemioterapią) • akalabrutynib • wenetoklaks + obinutuzumab • wenetoklaks (chorzy niekwalifikujący się do leczenia inhibitorami BCR) • idelalizyb (chorzy niekwalifikujący się do innych terapii) • idelalizyb z rytuksymabem <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>Standardowe leczenie pacjentów z wczesną bezobjawową chorobą to strategia „obserwuj i czekaj” (ang. watch & wait) [I, A].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Decyzję o rodzaju leczenia pierwszego rzutu podejmuje się na podstawie statusu mutacji TP53 lub delecji 17p, statusu mutacji IGHV, wieku, chorób współistniejących i aktualnie przyjmowanych leków [II, A]. Z wyjątkiem allo-HSCT, pomiar MRD nie jest jeszcze zalecany jako rutynowy test kliniczny [IV, C].</p> <p>Leczenie pierwszej linii</p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib lub akalabrutynib [III, A] • wenetoklaks + obinutuzumab [III, A] • wenetoklaks [III, A] • idelalizyb z rytuksymabem [III, A] <p><u>Niezmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p</u> (jeśli występowała podobna skuteczność, panel ekspertów zaleca terapie ograniczone w czasie):</p> <p>a. pacjenci w grupie fit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib [I, A] (dane dotyczące innych BCR dla zdrowych pacjentów są nadal w toku) • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, tylko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): FCR (BR może być rozważane alternatywnie u pacjentów > 65 r.ż.) [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla BCR, ale dane dotyczące pacjentów fit nadal nie są dostępne [III, A] <p>b. pacjenci w grupie unfit (z chorobami współistniejącymi, upośledzeniem funkcji nerek lub w podeszłym wieku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks z obinutuzumabem (jeśli jest dostępne) [I, A] • ibrutynib lub akalabrutynib [I, A] • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, tylko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): (OBI+CLB (obinutuzumab + chlorambucyl) [I, A] <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</i></p> <p><i>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>

Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, PTHiTPALG-CLL - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL, PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, FCR – fludarabina, cyklofosamid, rytuksymab, BR – bendamustyna, rytuksymab), BCR - receptor limfocytu B, BCL2 - białka antyapoptotyczne

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wystąpiono z prośbą o przygotowanie opinii do czterech ekspertów klinicznych, a otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego. Opinia została przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Odpowiedzi ekspertów klinicznych dot. technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Dariusz Wołowicz Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Brak możliwości podania ibrutynibu chorym z del17p/mutTP53 już w pierwszej linii, pomimo że tego wymagają standardy postępowania w PBL opublikowane w ub. roku przez ESMO (Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi50–vi54, 2011). Można tym chorym podać wenetoklaks w ramach programu lekowego, ale program wymaga stopnia sprawności 1 wg WHO, a więc nie nadaje się dla chorych bardziej obciążonych. Powyższe rekomendacje sugerują też ibrutynib w I linii u chorych bez del17p/mutTP53 z niezmutowanym IGVH. Należy też podkreślić toksyczność dostępnych terapii i szybki nawrót choroby w grupach wysokiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i konieczność hospitalizacji (jednodniowych lub stacjonarnych) pacjentów realizujących obecnie dostępne schematy, co znacznie zwiększa koszty leczenia i pogłębia zagrożenie epidemiologiczne. Należy przy tym podkreślić, że konieczność hospitalizacji pacjentów generuje też zagrożenie opóźnienia realizacji cykli z uwagi na przepełnienie oddziałów i realne ryzyko braku łóżka w wyznaczonym dniu.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Poszerzenie dostępu do skutecznych terapii, szczególnie do terapii, które są dedykowane do określonych wąskich subpopulacji chorych. Bardzo istotna jest też możliwość stosowania terapii w formie wyłącznie doustnej, ograniczającej do minimum liczbę wizyt w szpitalu.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci najwyższego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego (del17p/mutTP53, niezmutowany IGVH), którzy obecnie nie mogą korzystać w I linii z najskuteczniejszych technologii rekomendowanych przez międzynarodowe gremia (np. ESMO).</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie widzę.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia z 2021 r. poz. 100), w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej refundowane są:

- W ramach programów lekowych:
 - Obinutuzumab (Załącznik B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)) – do stosowania w I linii leczenia w skojarzeniu z chlorambucylem,
 - Wenetoklaks (Załącznik B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)) – do stosowania:
 - w I linii leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53, w skojarzeniu z obinutuzumabem,
- W ramach katalogu chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, tretinoina, winkrystyna, mitoksantron i bendamustyna (w przypadku: a) przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby b lub c wg klasyfikacji Bineta) – leczenie I rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę; b) przewlekłej białaczki limfocytowej - leczenie II i następnych linii u chorych w stanie ogólnym 2 lub lepszym wg skali WHO, opornych na wcześniej zastosowane leczenie, które nie obejmowało bendamustyny).

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
bendamustyna + rytuksymab (B+R), obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB), chlorambucyl (CHB)	[REDACTED]			Nie uwzględniono refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R), duże dawki metyldprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R) oraz objętego refundacją w I linii leczenia CLL (niezależnie od statusu delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53) po dacie złożenia wniosku refundacyjnego schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI).
	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	<p>[REDACTED], jako komparatory dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych wybrano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR) – komparator główny, • chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI) – komparator główny, • chlorambucyl w monoterapii (CHB) – komparator dodatkowy. 			

Wnioskodawca uzasadnił brak wyboru schematów CHB+R oraz HDMP+R jako [REDACTED]

W opinii analityków Agencji schemat CHB+R powinien zostać uwzględniony jako komparator dla wnioskowanej technologii, ze względu na fakt, iż (jak wynika z danych przedstawionych w rozdziale 4.1 APD wnioskodawcy) schemat ten jest zalecany i dużo częściej stosowany właśnie wśród pacjentów w słabym stanie zdrowia. Ponadto schemat ten [REDACTED]

W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników klinicznych i kosztów terapii ze schematem WEN+OBI, który po objęciu refundacją, od 1 listopada 2021 roku, będzie również stanowić główny komparator dla wnioskowanej populacji docelowej.

Należy również zwrócić uwagę, że w 2021 roku w AOTMiT oceniany był lek Calquence (akalabrutynib) w I i II linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej i otrzymał pozytywne (pod warunkiem pogłębienia RSS) opinie Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT. W przypadku objęcia akalabrutynibu refundacją będzie on głównym komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu (Imbruvica) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Kwalifikację badań klinicznych do przeglądu systematycznego dokonano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujący się do leczenia schematem FCR (fludarabina+ cyklofosfamid + rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV). <ul style="list-style-type: none"> w ramach strategii poszukiwania badań: dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową 	<ul style="list-style-type: none"> Badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia) Badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii, Mała liczebność populacji (<50 w grupie leczonych IBR), 	-
Interwencja	Ibrutynib w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce),	Zgodnie z ChPL zalecana dawka wynosi 420 mg ibrutynibu raz na dobę. Również we wnioskowanym PL dawkowanie IBR określono poprzez odwołanie do ChPL.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR), Chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (CHB+OBI), Chlorambucyl (CHB) w monoterapii 	Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia ibrutynibem	<p>Wśród komparatorów nie uwzględniono schematów HDMP+R (duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab) oraz CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) oraz objętego refundacją po dacie złożenia wniosku, tj. 1 listopada 2021 roku, schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI).</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy CHB w monoterapii stosowany jest jedynie u 7% pacjentów, a zatem nie stanowi podstawowego komparatora.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival), Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), Odpowiedź na leczenie, <p>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane, Hematologiczne zdarzenia niepożądane Niehematologiczne zdarzenia niepożądane Zgony. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia. 	-
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ibrutynibu w analizowanej populacji chorych (wcześniej nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa).</p> <p>Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i the Cochrane Library oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków, Doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań) 	-
Inne kryteria	Publ kacje w językach: angielskim i polskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in: Medline (przez PubMed), Embase i The Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 26 stycznia 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 13.12.2021 r.

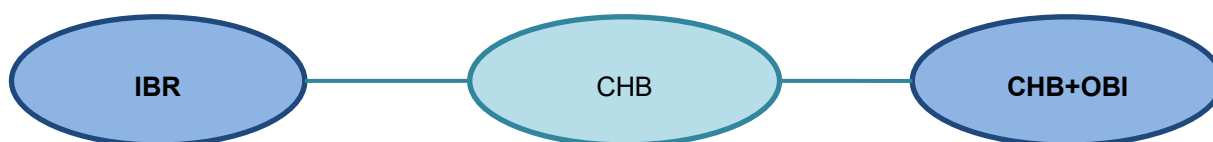
W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe badania, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Badania te zostały przez wnioskodawcę opisane w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania RCT bezpośrednio porównujące stosowanie IBR z:
 - Bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (schemat BR; badanie Alliance),
 - Chlorambucylem w monoterapii (CHB; badanie RESONATE-2).
- 1 badanie porównujące stosowanie CHB vs CHB+OBI (badanie CLL11), które umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI, wg. poniższego schematu:

Ryc. 8. Schemat porównania pośredniego IBR z CHB+OBI.



Badanie CLL11 umożliwiło również przeprowadzenie porównania pośredniego IBR vs CHB+R, dlatego wyniki te zostały uzupełnione w AWA.

W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził dodatkowo zestawienie wyników dla porównania IBR vs WEN+OBI.

Do analizy włączono też 5 badań dotyczących skuteczności praktycznej ibrutynibu i 14 opracowań wtórnych (Alrawashdh 2021, Ball 2020, Bartoli 2021, CADTH 2016, Caldeira 2019, David 2020, Farooqui 2020, Sardar 2019, Vidal 2016, Wang 2020, Xu 2018, Yun 2017, Zhou 2019). Badania te zostały opisane w rozdziałach 7 i 4.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań, znajduje się w rozdziale 4.2 i 13.13 AKL wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Alliance (Woyach 2018)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> The National Cancer Institute, Pharmacyclics (AbbVie), Abbott Molecular and Leica Biosystems</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label</p> <p><u>Hipoteza: brak danych (domyślnie: superiority)</u></p> <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u> 38 miesięcy</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa IBR: ibrutynib doustnie w dawce 420 mg dziennie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Grupa BR: 6 28-dniowych cykli bendamustyny (w dawce 90 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego cyklu) i rytuksymabu (w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała w dzień poprzedzający 1. dzień 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała w 1. dniu cykli 2-6).</p> <p>Według uznania badacza, dawka bendamustyny w 1 cyklu mogła wynosić 70 mg/m² powierzchni ciała.</p> <p>U pacjentów z grupy BR ze stwierdzoną progresją choroby możliwy był cross-over do grupy IBR w ciągu 1 roku od progresji.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 65 lat, wcześniej nieleczona* CLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r., umiarkowane lub wysokie ryzyko wg skali Rai, ECOG $\leq 2^{**}$, całkowita liczba neutrofilii ≥ 1000 komórek/μl, aminotransferaza asparaginowa lub alaninowa $\leq 2,5x$ górna granica bilirubina $\leq 1,5x$ górna granica, klirens kreatyniny ≥ 40 ml/min liczba płytek krwi $\geq 30\ 000/\mu$l <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wirusowe zapalenie wątroby typu B określone przez dodatni poziom antygenu powierzchniowego lub rdzeniowego zapalenia wątroby typu B w obecności DNA wirusowego[^], stosowanie ogólnoustrojowych leków przeciwzakrzepowych (heparyna i warfaryna), niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA, niestabilna dławica piersiowa lub niekontrolowana arytmia, HIV (jeśli nie są spełnione kryteria: liczba CD4 ≥ 350 komórek/m³ i niestosowanie zakazanych leków), transformacja Richtera lub białaczka prolimfocytowa, stosowanie prednizonu w dawce większej niż 20 mg dziennie lub odpowiadającej dawki kortykosteroidów, niekontrolowana czynna infekcja ogólnoustrojowa wymagająca podania dożylnego antybiotyku, alergia na mannitol, nadwrażliwość na rytuksymab, poważna operacja w ciągu 10 dni lub drobne zabiegi w ciągu 7 dni przed włączeniem do badania <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=547, w tym: Grupa IBR: 182 Grupa BR: 183</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS) – zgodnie z kryteriami IWCLL <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) odpowiedź na leczenie całkowita odpowiedź na leczenie bezpieczeństwo
RESONATE-2	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 65 lat, 	<u>Pierwszorzędowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclics</p>	<p><u>Hipoteza:</u> brak danych (domyślnie: <i>superiority</i>)</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana, miesiące):</u> publikacja Burger 2015 - 18,4 mies., publikacja Barr 2018 - 29 mies., publikacja Burger 2018 - 55 mies., publikacja Burger 2020 - 60 mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa IBR: ibrutynib doustnie w dawce 420 mg, 1 × dzień do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Grupa CHB: do 12 cykli chlorambucylu w dawce 0,5 mg/kg masy ciała podawanego w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Możliwość zwiększenia dawki do 0,8 mg/kg jeżeli nie wystąpiła niedopuszczalna toksyczność.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczona CLL lub SLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL z 2008 r., ECOG ≤2**, całkowita liczba neutrofilii ≥1 000 komórek/m³, liczba płytek krwi ≥50 000/m³, prawidłowe funkcje wątroby i nerek, pisemna zgoda <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> delecja chromosomu 17p13.1 <p><u>Liczba pacjentów</u> N=269, w tym: Grupa IBR: 136 Grupa CHB: 133</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji (PFS) – zgodnie z kryteriami IWCLL <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) odpowiedź na leczenie jakość życia bezpieczeństwo
<p>CLL-11</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label</p> <p><u>Hipoteza:</u> brak danych (domyślnie: <i>superiority</i>)</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana, miesiące):</u> publikacja Goede 2014 - 23 mies., abstrakty Follows 2016 i Goede 2015 - 42,4 mies., abstrakt Goede 2018 - 62,5 mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> Grupa CHB: chlorambucyl doustnie akalabrutynib doustnie w dawce 100 mg, 2 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Grupa IBR: ibrutynib doustnie w dawce 420 mg, 1 × dzień do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. U pacjentów z grupy CHB ze stwierdzoną progresją choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia możliwy był cross-over do grupy CHB+OBI.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat, udokumentowana wcześniej nieleczona, wymagająca leczenia CLL z pozytywną ekspresją antygenu CD20 (CD20+), CIRS>6 i/lub klirens kreatyniny <70 ml/min, liczba neutrofilii ≥1,5*10⁹/l i liczba płytek krwi ≥75*10⁹/l, jeśli nie wystąpiła cytopenia spowodowana chorobą podstawową, tj. nie ma dodatkowych dowodów na dysfunkcję szpiku kostnego, oczekiwana długość życia >6 miesięcy, pisemna zgoda i przestrzeganie protokołu <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie innej terapii CLL, transformacja Richtera (transformacja CLL w agresywnego chłoniaka nieziarniczego), CIRS=4 dla co najmniej jednego organu, z wykluczeniem oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, nieprawidłowe funkcjonowanie nerek: klirens kreatyniny <30 ml/min, nieodpowiednia czynność wątroby, występowanie w przeszłości innych nowotworów złośliwych, które mogą mieć wpływ na zgodność z protokołem i interpretację wyników, aktywna infekcja bakteryjna, wirusowa lub grzybicza wymagająca leczenia systemowego, zakażenie HIV lub HTLV, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji odpowiedź na leczenie zgodnie z wytycznymi iwCLL przeżycie całkowite (OS) jakość życia bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • dodatni wynik serologiczny w kierunku zapalenia wątroby^{^^}, • wystąpienie w przeszłości ciężkiej alergii lub reakcji anafilaktycznej na humanizowane lub mysie przeciwciała monoklonalne; wrażliwość lub alergia na produkty pochodzenia mysiego, • nadwrażliwość na chlorambucyl lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze, • kobiety w ciąży lub karmiące piersią, • kobiety i mężczyźni płodni, z wyjątkiem: 1) osób po sterylizacji chirurgicznej lub ≥ 2 lata po wystąpieniu menopauzy, 2) stosowania wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie leczenia oraz przez 12 miesięcy od zakończenia leczenia przeciwciałami u kobiet i 6 miesięcy po zakończeniu leczenia chlorambucylem u mężczyzn, • szczepienie (żywą szczepionką) minimum 28 dni przed randomizacją <p><u>Liczba pacjentów</u> N=781, w tym: Grupa CHB: 118 Grupa CHB+OBI: 238/333† Grupa CHB+R: 233/330†</p>	

Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic Lymphocytic Leukemia), ECOG – skala Eastern Cooperative Oncology Group służąca do oceny stanu sprawności, IWCLL-International Workshop on CLL, CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (ocena chorób współistniejących u chorych na nowotwory), IBR–brutyn b; BR-bendamustyna+rytuksymab, CHB-chlorambucyl; NYHA-New York Heart Association, HIV (z ang. human immunodeficiency virus), HTLV (z ang. human T-cell leukemia virus-1)

*z wyjątkiem steroidów paliatywnie lub leczenia autoimmunologicznych powikłań CLL rytuksymabem lub steroidami); leczenie rytuksymabem i (lub) kortykosteroidami w dużych dawkach w przypadku powikłań autoimmunologicznych CLL musiało być ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją; sterydy paliatywne musiały być w dawce nie większej niż 20 mg/dobę prednizonu lub równoważnego kortykosteroidu w czasie rejestracji;

**w skali od 0 do 5, gdzie 0 wskazuje brak objawów, a wyższe objawy wskazują większą niesprawność;

^pacjenci z dodatni poziomem antygeny rdzeniowego bez obecności DNA wirusowego mogą uczestniczyć w badaniu, ale muszą mieć okresowe badania prowadzone przez lekarza prowadzącego;

^^pacjenci z dodatnim wynikiem serologicznym w kierunku zapalenia wątroby typu B mogli zostać włączeni do badania, jeśli DNA wirusa zapalenia wątroby typu B nie było wykrywalne, pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C byli wykluczani z badania jeśli wynik obecności RNA nie był negatywny.

†w badaniu CLL22 przeprowadzono 2 etapy randomizacji (badanie dwuetapowe), w pierwszej chorych randomizowano do CHB, CHB+OBI i CHB+R (w stosunku 1:2:2), w 2 randomizowano chorych do CHB+OBI i CHB+R (w stosunku 1:1).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych randomizowanych badań z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego.

We wszystkich badaniach zastosowano randomizację stratyfikowaną, przy czym nie opisano dokładnie procesu randomizacji. Wszystkie badania prowadzone były bez zaślepienia, jednak ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych (przeżycie całkowite, ocena progresji choroby i odpowiedzi na leczenie według zdefiniowanych kryteriów) ryzyko popełnienia błędu systematycznego z tego powodu oceniono jako nieznane.

Nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego, a ocena analityków Agencji pokrywa się z oceną przedstawioną w AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration na podstawie AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Alliance	RESONATE-2	CLL11
	Ocena ryzyka		
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie	Niskie	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Niskie	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie	Niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozd. 9 AKL):

- Wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte). Warto jednak zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a więc zaślepienie lub jego brak nie ma wpływu na jej przeprowadzenie. Wydaje się również, że brak zaślepienia próby nie zmniejsza wiarygodności wyników w przypadku progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji choroby).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Mimo długich okresów obserwacji (mediana około 5 lat), wyniki włączonych do AKL badań są niedojrzałe – nie osiągnięto median OS dla żadnej z analizowanych interwencji, a medianę PFS osiągnięto jedynie dla komparatorów (BR w badaniu Alliance oraz CHB+OBI i CHB+R w badaniu CLL11).
- Populacja we włączonych badaniach jest szersza niż populacja wnioskowana. W badaniu Alliance oznaczanie IgHV nie było rutynowo wykonywane. Spośród 360 pacjentów, u których sprawdzano status IgHV, był on niezmutowany u 61% osób. W badaniu RESONATE-2 jedynie około 45% badanych miało niezmutowany IgHV. Ponadto obecność delekcji chromosomu 17p13.1 stanowiła kryterium wykluczenia z analizy. W badaniu CLL11 pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (niezmutowane IgHV) stanowili 61% w grupie OBI+CHB i 62% w CHB+R. Nie odnaleziono informacji o odsetku pacjentów z obecnością del17p.
- Jakość życia badano jedynie w RESONATE-2, które porównywało skuteczność IBR w porównaniu do CHB, który nie stanowi głównego komparatora dla IBR. Dla porównania z głównymi komparatorami nie ma danych dotyczących jakości życia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozd. 9 AKL):

- Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną ibrutynibu w analizowanej populacji chorych, tj. dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do stosowania schematu FCR. W analizie uwzględniono zatem publikacje dotyczące stosowania ibrutynibu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową.
- Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). Porównanie pośrednie ze schematem CHB+OBI było możliwe poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11). Pomimo różnic w kryteriach włączenia w zakresie wieku w analizowanych badaniach

(w badaniu RESONATE-2 ≥ 65 lat, a w badaniu CLL11 ≥ 18 lat), mediana wieku chorych była porównywalna i wynosiła 72-74 lata (w zależności od ramienia).

- Ograniczenie przeprowadzonego porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI stanowią różnice w schematach leczenia chlorambucylem w poszczególnych badaniach – pod względem długości trwania leczenia (..) oraz dawkowania (...). Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizowanych badaniach, mediana czasu trwania leczenia w grupie CHB w badaniu RESONATE-2 wyniosła 7,1 miesiący, a mediana liczby podanych cykli CHB w badaniu CLL11 wyniosła 6, co po uwzględnieniu długości cyklu w badaniu (28 dni) oraz średniej liczby dni w miesiącu (30 dni) daje czas trwania leczenia równy około 5,6 miesiący. Zbliżone czasy trwania leczenia CHB w obu badaniach podnoszą wiarygodność przeprowadzonej analizy.
- Ograniczenie porównania pośredniego stanowią również różnice w raportowaniu i definiowaniu odpowiedzi na leczenie. W badaniu CLL11 raportowano częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (z uwzględnieniem całkowitej odpowiedzi na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie, która obejmowała również węzłową częściową odpowiedź na leczenie. Nie przedstawiono wyników dla ogólnej odpowiedzi na leczenie (w analizie odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie przyjęto jako sumę odsetków dla całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie). Z kolei w badaniu RESONATE-2 raportowano wyniki w zakresie częstości występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (z uwzględnieniem całkowitej odpowiedzi na leczenie z niepełną regeneracją morfologii krwi), częściową odpowiedź na leczenie i węzłową częściową odpowiedź na leczenie (oddzielnie).
- Analiza skuteczności klinicznej w badaniach RESONATE-2 i CLL11 została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. intention-to-treat), a w badaniu Alliance zgodnie z protokołem badania ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, z wykluczeniem chorych, którzy nie spełnili kryteriów włączenia do badania po randomizacji, natomiast ocenę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji ITT. W badaniu RESONATE-2 ocenę skuteczności w zakresie zmiennych hematologicznych przeprowadzono również w populacji oceny bezpieczeństwa, tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W ocenie bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączonych do analizy uwzględniono chorych, którzy otrzymali leczenie.
- W badaniu RESONATE-2 w grupie ibrutynibu było więcej chorych z mutacją TP53 niż w grupie chlorambucylu (10% vs 3%) – obserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetkach w obu grupach w odniesieniu do parametru bezwzględnego. Poza wymienioną różnicą proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Przeprowadzenie porównania bezpośredniego możliwe było jedynie dla porównania IBR vs BR. Dla porównania IBR vs CHB+OBI konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które charakteryzuje się większą niepewnością.
- Wśród komparatorów wnioskodawca nie uwzględnił refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów HDMP+R (duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab) oraz CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) argumentując to faktem, iż zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów klinicznych nie są to schematy najczęściej stosowane w I linii leczenia PBL [REDACTED]
- Analizę przeprowadzono w populacji ogólnej, bez względu na występowanie del17p i/lub mutacji TP53 i/lub niezmutowanego statusu IgHV. Ponadto wnioskodawca nie przeanalizował populacji włączonej do badań pod kątem występowania wysokiego ryzyka cytogenetycznego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach oceny skuteczności uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach, tj. Alliance: 38 miesięcy (Woyach 2018), RESONATE-2: 60 miesięcy (Burger 2020) i CLL11: 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

Tam, gdzie było to możliwe przedstawiono dane odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej, tj. dotyczące podgrup wyróżnionych ze względu na status delekcji 17p, mutacji *TP53* oraz mutacji *IgHV*, jednak dane te były bardzo ograniczone.

Wyniki dla porównania IBR vs CHB+R zostały uzupełnione przez analityków Agencji, ponieważ wnioskodawca odmówił uwzględnienia CHB+R jako komparatora.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

Przeżycie całkowite

W okresie obserwacji o medianie 38 miesięcy oszacowano odsetek przeżycia całkowitego po 2 latach na 90% (95% CI: 85; 94) w grupie IBR i 95% (95% CI: 91; 98) w grupie BR. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy przeżycia całkowitego po 2 latach.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania IBR vs BR (Alliance) – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	IBR (N=182)		BR (N=183)		OR (95% CI) p
		Mediana [mies.]	Liczba zdarzeń	Mediana [mies.]	Liczba zdarzeń	
OS po 2 latach	38	Nie osiągnięto	163	Nie osiągnięto	173	0,50 (0,22; 1,1) p = 0,084

Skróty: IBR – ibrutynib, BR – Bendamustyna + rytuksymab

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R.

W okresie obserwacji o medianie 5 lat (Burger 2020) mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu IBR. 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 83%. U pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność mutacji *TP53*, *del11q* i/lub niezmutowanego genu *IgHV*) 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 84% w grupie IBR.

Mediany OS nie zostały również osiągnięte w grupach CHB+OBI oraz CHB+R w okresie obserwacji o medianach odpowiednio 62,5 oraz 42,4 miesiąca.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI i CHB+R – przeżycie całkowite (OS)

Punkt końcowy	Komparator	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie
		IBR vs CHB		Komparator vs CHB		IBR vs komparator
		Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR (95% CI) mediana OS	Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR (95% CI) mediana OS	HR (95% CI)
OS	CHB+OBI	66	0,45 (0,27; 0,76) NO	62,5	0,68 (0,49; 0,94) NO	0,66 (0,36; 1,23)
	CHB+R	55	0,43 (0,21; 0,86) NO	42,4	0,60 (0,38; 0,94) NO	0,72 (0,31; 1,66) [^]

Skróty: IBR – ibrutynib, CHB – chlorambucyl, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab, NO – nie osiągnięto

[^] Obliczenia własne Agencji

Jakość życia

Brak danych dla porównania IBR vs BR, IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R.

Przeżycie wolne od progresji choroby

W okresie obserwacji o medianie 38 miesięcy wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR w porównaniu do grupy BR, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie BR wyniosła 43 miesiące.

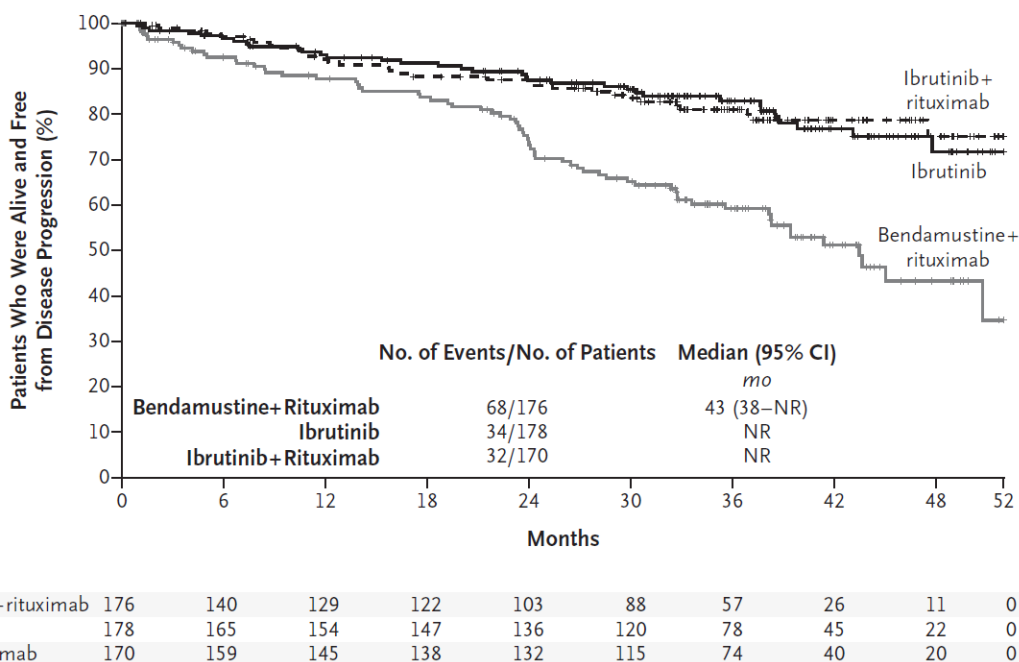
Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania IBR vs BR (Alliance) – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Subpopulacja (N _{IBR} /N _{BR})	Mediana okresu obserwacji [mies.]	IBR	BR (N=176)	HR (95% CI) p
			Mediana [mies.] (zakres)	Mediana [mies.] (zakres)	
PFS	Ogólna (178/176)	38	Nie osiągnięto	43 (38; nie osiągnięto)	0,39 (0,26; 0,58) p < 0,001
	Del 17p lub 11q (102/35)		Bd.	Bd.	0,26 (0,12; 0,56) bd.
	Ekspresja ZAP70* (191/61)		Bd.	Bd.	0,19 (0,11; 0,35) bd.

*Okolo 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV. Oznaczanie statusu IgHV nie było konieczne w badaniu Alliance.

Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności dla porównania IBR vs BR (Alliance) – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

A Primary Analysis



Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji dla porównania IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R.

W okresie obserwacji o medianie 5 lat (Burger 2020) mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IBR. 5-letnie przeżycie bez progresji choroby w grupie IBR oszacowano na 70%. Mediany PFS w grupach CHB+OBI oraz CHB+R (CLL-11) wyniosły odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI i CHB+R – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Punkt końcowy	Komparator	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie
		IBR vs CHB		Komparator vs CHB		IBR vs komparator
		Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR (95% CI) mediana PFS	Mediana okresu obserwacji [mies.]	HR (95% CI) mediana PFS	HR (95% CI)
PFS	CHB+OBI	66	0,15 (0,10; 0,29) NO	62,5	0,21 (0,16; 0,28) 31,1 m-cy	0,71 (0,39; 1,32)
	CHB+R	55	0,43 (0,21; 0,86) NO	42,4	0,44 (0,34; 0,56) 16,3 m-ca	0,98 (0,46; 2,06) [^]

Skróty: IBR – ibrutynib, CHB – chlorambucyl, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab

[^] Obliczenia własne Agencji**Odpowiedź na leczenie**

W badaniu Alliance wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR. Jednocześnie szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR niż w grupie BR.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania IBR vs BR (Alliance) – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	IBR (N=182)	BR (N=183)	OR (95% CI) p
		n (%)	n (%)	
Ogólna odpowiedź na leczenie	38	169 (93)	148 (81)	3,12 (1,58; 6,14) p < 0,001
Odpowiedź całkowita		13 (7)	47 (26)	0,22 (0,12; 0,43) p < 0,001

Skróty: IBR – ibrutynib, BR – Bendamustyna + rytuksymab

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi ogólnej i odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.

Dla porównania IBR vs CHB+R porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi ogólnej i odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie IBR niż w grupie komparatora.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI i CHB+R – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy	Komparator	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie
		IBR vs CHB		Komparator vs CHB		IBR vs komparator
		Mediana okresu obserwacji [mies.]	OR (95% CI)	Mediana okresu obserwacji [mies.]	OR (95% CI)	OR (95% CI) [^]
Ogólna odpowiedź na leczenie	CHB+OBI	66	19,48(9,58; 39,93)	23	7,46 (4,56; 12,22)	2,61 (1,10; 6,22)
	CHB+R				2,89 (1,83; 4,56)	6,74 (2,91; 15,59)
Odpowiedź całkowita*	CHB+OBI	18,4	14,04 (3,25; 60,70)		67,20 (4,11; 1098,90)	0,21 (0,01; 4,90)
	CHB+R				4,85 (1,73; 13,58)	2,89 (0,48; 17,34)
Odpowiedź częściowa	CHB+OBI	18,4	7,15 (4,14; 12,34)		2,68 (1,68; 4,27)	2,67 (1,68; 4,27)
	CHB+R				2,12 (1,35; 3,33)	3,37 (1,66; 6,85)

Skróty: IBR – ibrutynib, CHB – chlorambucyl, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab

*Całkowita odpowiedź na leczenie lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją morfologii krwi/szpiku kostnego (w zależności od badania)

^ Obliczenia własne Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono wyniki z najdłuższego okresu obserwacji w badaniu Alliance, natomiast dla badania RESONATE-2 uwzględniono wyniki dla okresu obserwacji równego 18,4 mies. na podstawie publikacji Burger 2015, w której zestawiono wyniki dla ibrutynibu i chlorambucylu. W publikacjach do badania RESONATE-2 z dłuższych okresów obserwacji, przedstawione zostały jedynie zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych ibrutynibem, a sposób raportowania zdarzeń niepożądanych w publikacjach uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

Zgony

W badaniu Alliance odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR. Różnice w ryzyku zgonu w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia nie były istotne statystycznie.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IBR vs BR (Alliance) – zgony

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	IBR (N=180)	BR (N=176)	OR (95% CI) p
		n (%)	n (%)	
Zgon*	38	13 (7)	2 (1)	6,77 (1,51; 30,47) p=0,013
Zgon (6 cykli)**		3 (2)	2 (1)	1,47 (0,24; 8,93) p=0,673

Skróty: IBR – ibrutynib, BR – Bendamustyna + rytuksymab

*występujące w trakcie leczenia lub 30 dni po przerwaniu leczenia

**występujące w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia lub 30 dni po 6 cyklu, w tym 30 dni po przerwaniu leczenia u chorych, którzy nie ukończyli 6 cyklu

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI i CHB+R.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI i CHB+R – zgony

Punkt końcowy	Komparator	OR (95% CI)		
		Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
		IBR vs CHB*	Komparator vs CHB**	IBR vs komparator [^]
Zgony	CHB+OBI	0,15 (0,04; 0,54)	0,41 (0,17; 1) [^]	0,37 (0,08; 1,77)
	CHB+R		0,31 (0,12; 0,81)[^]	0,48 (0,10; 2,43)

Skróty: IBR – ibrutynib, CHB – chlorambucyl, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab

* Burger 2015. Mediana okresu obserwacji 18,4 miesiąca

** Goede 2014. Mediana okresu obserwacji 23 miesiące

[^] Obliczenia własne Agencji

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Alliance częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3 była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu z BR, natomiast częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu z BR.

Spośród hematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie IBR niż w grupie BR raportowano występowanie zmniejszonej liczby neutrofilii i zmniejszonej liczby płytek krwi.

Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie IBR niż w grupie BR raportowano występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia. Istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych IBR w porównaniu z BR występowały migotania przedsionków ≥ 3 stopnia i nadciśnienie ≥ 3 stopnia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IBR vs BR (Alliance)

Punkt końcowy	n (%)		OR [95% CI] p	NNT/NNH [95% CI]
	IBR (N=180)	BR (N=176)		
Nowotwór wtórny	23 (13)	23 (13)	0,97 [0,52; 1,81] p=0,935	-
Hematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, n (%)				
Hematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥3	74 (41)	107 (61)	0,45 [0,29; 0,69] p<0,001	6 [4; 11]
Anemia stopnia ≥3	21 (12)	22 (12)	0,92 [0,49; 1,75] p=0,809	-
Zmniejszona liczba neutrofilii stopnia ≥3	27 (15)	71 (40)	0,26 [0,16; 0,43] p<0,001	4 [3; 7]
Zmniejszona liczba płytek krwi stopnia ≥3	12 (7)	26 (15)	0,41 [0,20; 0,85] p=0,016	13 [7; 59]
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, n (%)				
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane łącznie stopnia ≥3	133 (74)	93 (63)	2,53 [1,62; 3,94] p<0,001	5 [4; 9]
3 stopnia	97 (54)	76 (43)	1,54 [1,01; 2,34] p=0,044	10 [5; 261]
4 stopnia	12 (7)	20 (11)	0,56 [0,26; 1,18] p=0,125	-
5 stopnia	24 (13)	15 (9)	1,65 [0,84; 3,26] p=0,149	-
Zgony o nieznanym przyczynie (stopień 5)	7 (4)	2 (1)	3,52 [0,72; 17,18] p=0,12	-
Krwawienie ^{AA} stopnia ≥3	3 (2)	0	7,31 [0,76; 70,72] p=0,086*	-
Gorączka neutropeniczna 3 stopnia	3 (2)	13 (7)	0,21 [0,06; 0,76] p=0,017	18 [10; 71]
Migotanie przedsionków stopnia ≥3	17 (9)	5 (3)	3,57 [1,29; 9,89] p=0,015	16 [9; 60]
Nadciśnienie stopnia ≥3	53 (29)	25 (14)	2,52 [1,48; 4,29] p<0,001	7 [5; 15]
Nowotwory wtórne stopnia ≥3	10 (6)	7 (4)	1,42 [0,53; 3,82] p=0,487	-
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane – zakażenia stopnia ≥3, n (%)				
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane – zakażenia łącznie, stopnia ≥3	37 (20)	26 (15)	1,49 [0,86; 2,59] p=0,154	-
3 stopnia	29 (16)	17 (10)	1,80 [0,95; 3,40] p=0,072	-
4 stopnia	6 (3)	6 (3)	0,98 [0,31; 3,09] p=0,968	-
5 stopnia	2 (1)	3 (2)	0,65 [0,11; 3,93] p=0,637	-
Infekcje brzucha: zapalenie wyrostka robaczkowego lub zapalenie jelit, 3 stopnia	2 (1)	0	7,27 [0,45; 116,66] p=0,161*	-
Inne zakażenia lub zarażenia: zapalenie spojówek, zapalenie wątroby, zakażenie wirusem, zapalenie ucha środkowego lub zakażenie z udziałem kości, stawów, węzłów chłonnych, moszny, zęba, skóry lub rana, 3 stopnia	14 (8)	8 (5)	1,77 [0,72; 4,33] p=0,211	-

Punkt końcowy	n (%)		OR [95% CI] p	NNT/NNH [95% CI]
	IBR (N=180)	BR (N=176)		
Infekcje dróg oddechowych: oskrzeli, płuc, lub infekcja górnych dróg oddechowych, stopnia ≥ 3	12 (7)	14 (8)	0,83 [0,37; 1,84] p=0,641	-
Infekcje centralnego układu nerwowego: zapalenie mózgu lub zapalenie opon mózgowych, stopnia ≥ 3	2 (1)	1 (1)	1,97 [0,18; 21,88] p=0,582	-
Sepsa, stopnia ≥ 3	6 (3)	8 (5)	0,72 [0,25; 2,13] p=0,0,558	-
Infekcje dróg moczowych, w tym infekcja pęcherza moczowego, 3 stopnia	4 (2)	3 (2)	1,31 [0,29; 5,94] p=0,726	-

*Obliczenia własne z zastosowaniem metody Peto

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia i trombocytopenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI – zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 i ciężkie zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	IBR vs CHB*		CHB+OBI**		IBR vs CHB+OBI
	Porównanie bezpośrednie				Porównanie pośrednie
	n/N (%)	OR (95% CI)	n/N (%)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Ciężkie AE					
Zapalenie płuc	5/135 (4) vs 2/132 (2)	2,50 (0,48; 13,12)	10/241 (4) vs 4/116 (3)	1,21 (0,37; 3,95)	2,07 (0,27; 15,80)
Rak podstawnokomórkowy	5/135 (4) vs 0/132 (0)	11,17 (0,61; 204,02)	3/241 (1) vs 0/116 (0)	3,42 (0,18; 66,75)	3,27 (0,05; 206,50)
AE ≥ 3 stopnia					
Neutropenia	14/135 (10) vs 24/132 (18)	0,52 (0,26; 1,06)	84/241 (35) vs 18/116 (16)	2,91 (1,65; 5,14)	0,18 (0,07; 0,44)
Anemia	8/135 (6) vs 11/132 (8)	0,69 (0,27; 1,78)	11/241 (5) vs 5/116 (4)	1,06 (0,36; 3,13)	0,65 (0,16; 2,73)
Trombocytopenia	3/135 (2) vs 8/132 (6)	0,35 (0,09; 1,36)	27/241 (11) vs 5/116 (4)	2,8 (1,05; 7,47)	0,13 (0,02; 0,67)
Zapalenie płuc	5/135 (4) vs 2/132 (2)	2,5 (0,48; 13,12)	8/241 (3) vs 4/116 (3)	0,96 (0,28; 3,26)	2,60 (0,33; 20,43)
Gorączka neutropeniczna	3/135 (2) vs 3/132 (2)	0,98 (0,19; 4,93)	4/241 (2) vs 5/116 (4)	0,37 (0,1; 1,42)	2,65 (0,32; 21,63)

Skróty: IBR – ibrutynib, CHB – chlorambucyl, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab

* Burger 2015. Mediana okresu obserwacji 18,4 miesiąca

** Goede 2014. Mediana okresu obserwacji 23 miesiące

^ Obliczenia własne Agencji

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+R, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+R. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+R.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania pośredniego IBR vs CHB+R – zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 i ciężkie zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	IBR vs CHB*		CHB+R**		IBR vs CHB+OBI	
	Porównanie bezpośrednie					Porównanie pośrednie
	n/N (%)	OR (95% CI)	n/N (%)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	
Ciężkie AE						
Zapalenie płuc	5/135 (4) vs 2/132 (2)	2,50 (0,48; 13,12)	12/225 (5) vs 4/116 (3)	1,58 (0,5; 5,0)	1,58 (0,21; 11,87)	
Rak podstawnokomórkowy	5/135 (4) vs 0/132 (0)	11,17 (0,61; 204,02)	1/225 (1) vs 0/116 (0)	4,55 (0,07; 285,0)	2,45 (0,03; 215,09)	
AE ≥ 3 stopnia						
Neutropenia	14/135 (10) vs 24/132 (18)	0,52 (0,26; 1,06)	60/225 (27) vs 18/116 (16)	1,98 (1,11; 3,55)	0,26 (0,11; 0,65)	
Anemia	8/135 (6) vs 11/132 (8)	0,69 (0,27; 1,78)	10/225 (4) vs 5/116 (4)	1,03 (0,34; 3,09)	0,67 (0,16; 2,86)	
Trombocytopenia	3/135 (2) vs 8/132 (6)	0,35 (0,09; 1,36)	8/225 (4) vs 5/116 (4)	0,82 (0,26; 2,56)	0,43 (0,07; 2,52)	
Zapalenie płuc	5/135 (4) vs 2/132 (2)	2,5 (0,48; 13,12)	11/225 (5) vs 4/116 (3)	1,44 (0,45; 4,62)	1,74 (0,23; 13,12)	
Gorączka neutropeniczna	3/135 (2) vs 3/132 (2)	0,98 (0,19; 4,93)	4/225 (2) vs 5/116 (4)	0,4 (0,11; 1,53)	2,45 (0,30; 19,88)	

Skróty: IBR – ibrutynib, CHB – chlorambucyl, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab

* Burger 2015. Mediana okresu obserwacji 18,4 miesiąca

** Goede 2014. Mediana okresu obserwacji 23 miesiące

^ Obliczenia własne Agencji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie IBR.

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

Wybrane informacje na podstawie ChPL Imbruvica

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, krwotok (np. siniaki), trombocytopenia, nudności, gorączka, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc i nadciśnienie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości [...].

Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem Imbruvica.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciwplatekcyjne) jednocześnie z produktem Imbruvica zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciwplatekcyjnych [...].

Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.

Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

- Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica
- Zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii produktem leczniczym Imbruvica. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia produktem leczniczym Imbruvica zostanie przerwana lub zakończona.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, neutropenii i zakażenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwnieinfekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg. standardów postępowania.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica występowały przypadki działania toksycznego na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica stwierdzano, związane z leczeniem, cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc.
- U pacjentów leczonych produktem leczniczym Imbruvica stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków i przypadki tachyarytmii komorowej oraz niewydolności serca. Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie.
- U pacjentów leczonych produktem Imbruvica zgłaszano występowanie incydentów naczyniomózgowych, przemijających napadów niedokrwienych mózgu i udaru niedokrwienego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich.
- Podczas leczenia produktem leczniczym Imbruvica stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza.
- Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3.
- U pacjentów leczonych produktem Imbruvica stwierdzano nadciśnienie tętnicze.
- U pacjentów leczonych produktem Imbruvica zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne).
- Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym Imbruvica może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt Imbruvica, a tym samym do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego stosowania produktu Imbruvica z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem.

EMA FDA URPL

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Imbruvica.

4.3. Komentarz Agencji

Celem przedmiotowej analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w pierwszej linii leczenia w ramach proponowanego programu lekowego „leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Jako komparatory wnioskodawca wskazał bendamustynę + rytuksymab (B+R) i obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB). Nie uwzględniono natomiast refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów HDMP+R (duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab) oraz CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) argumentując to faktem, iż zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów klinicznych nie są to schematy najczęściej stosowane w I linii leczenia PBL (

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT bezpośrednio porównujące stosowanie IBR ze schematem BR (Alliance) i CHB w monoterapii (RESONATE-2), a także 1 RCT porównujące stosowanie CHB vs CHB+OBI (CLL11), które umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI. Ponieważ badanie CLL11 zawierało również ramię CHB+R, wyniki dla porównania pośredniego IBR vs CHB+R zostały uzupełnione przez analityków Agencji.

Wyniki analizy (skuteczność i bezpieczeństwo)

W analizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy przeżycia całkowitego po 2 latach pomiędzy grupami IBR a BR (porównanie bezpośrednie) ani pomiędzy grupami IBR vs CHB+OBI (porównanie pośrednie) i IBR vs CHB+R (porównanie pośrednie). Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup (IBR, BR, CHB+OBI, CHB+R).

Ryzyko progresji choroby w grupie IBR w porównaniu do grupy BR jest istotnie statystycznie niższe (porównanie bezpośrednie), zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji dla porównania IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R. Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR (w okresie obserwacji o medianie 5 lat), w grupie BR wyniosła 43 miesiące (mediana okresu obserwacji 38 miesięcy), w grupach CHB+OBI oraz CHB+R wyniosła odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).

Ponadto w analizie wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR (porównanie bezpośrednie), CHB+OBI (porównanie pośrednie) i CHB+R (porównanie pośrednie).

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR (porównanie bezpośrednie) i brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI (porównanie pośrednie) i CHB+R (porównanie pośrednie).

Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3 , w tym występowanie zmniejszonej liczby neutrofilii i zmniejszonej liczby płytek krwi, była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu z BR, natomiast częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, w tym migotania przedsionków ≥ 3 stopnia i nadciśnienia ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu z BR. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie IBR niż w grupie BR raportowano występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI i CHB+R, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i CHB+R. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i niż w grupie CHB+R. Szansa wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.

Zgodnie z ChPL Imbruvica najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, krwotok (np. siniaki), trombocytopenia, nudności, gorączka, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc i nadciśnienie.

Porównanie z WEN+OBI

Ponieważ od 1.11.2021 (czyli po dacie złożenia wniosku) w I linii leczenia CLL objęto refundacją schemat wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI), który obecnie stanowi komparator dla IBR, wnioskodawca na etapie uzupełnienia wymagań minimalnych wykonał zestawienie wyników porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej i wyników badania Fischer 2019 porównującego skuteczność WEN+OBI vs CHB+OBI. Z zestawienia wynika, że wykazano istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS, podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Zestawienie wyników dla porównania IBR vs WEN+OBI.

Punkt końcowy	IBR vs CHB+OBI*	WEN+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)	<u>18,4 m-cy (RESONATE-2) i 23 m-ce (CLL11)</u> HR=0,89 [95%CI: 0,47; 1,69], p=ns <u>60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11)</u> 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)	<u>18,4 m-cy (RESONATE-2) i 23 m-ce (CLL11)</u> HR=0,39 [95%CI: 0,10; 1,49], p=ns <u>60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11)</u> 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); Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

*na podstawie porównania pośredniego IBR vs CHB (RESONATE-2) i CHB vs CHB+OBI (CLL11)

Badania wtórne

Włączone do analizy badania wtórne potwierdzają wnioski z analizy klinicznej.

W opracowaniu wtórnym Bartoli 2021 (bez cech przeglądu systematycznego), którego celem była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu do terapii standardowych, analizowano wartości ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time*, RMST) z 95% przedziałem ufności określone na podstawie włączonych badań.

W grupie ibrutynibu 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 ibrutynibem 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]).

Porównanie wyników dla ibrutynibu (IBR) i akalabrutynibu (AKA)

Dodatkowo poniżej przedstawiono porównanie wyników dla IBR i AKA (produkt leczniczy Calquence), który był oceniany (w I i II linii leczenia CLL) w Agencji w 2021 roku i otrzymał pozytywną rekomendację RP oraz Prezesa AOTMiT.

AKA w I linii leczenia był porównywany bezpośrednio z OBI+CHB oraz pośrednio z BR, CHB+R i ze schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Ponieważ do leczenia IBR mają być kwalifikowani pacjenci, u których nie można zastosować schematu FCR (a więc populacja wnioskowana dla IBR jest węższa niż wnioskowana dla AKA), pominięto wyniki dla porównania AKA vs FCR.

Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania z OBI+CHB i BR. W okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w grupie AKA.

Jakość życia oceniano jedynie dla porównania AKA vs OBI+CHB, a przedstawione w analizie wnioskodawcy dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego. W obu ramionach GFS (FACIT-Fatigue Global Fatigue Score) i GHS (EORTC QLQ-C30 Global Health Status) uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy, jednak autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku. Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była

istotnie statystycznie dłuższa podczas monoterapii AKA (16,9 miesiąca) w porównaniu do OBI+CHB (5,7 miesiąca).

W analizie wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji (lub zgonu) choroby w porównaniu do grupy OBI+CHB zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupach z wysokim ryzykiem genetycznym (porównanie bezpośrednie; w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca nie osiągnięto mediany PFS w ocenie niezależnej komisji w grupie AKA, a w grupie OBI+CHB wynosiła ona 22,6 miesiąca). Wykazano również, że stosowanie AKA w populacji ogólnej i podgrupie pacjentów z niezmutowanymi genem IGHV wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu z CHB+R i BR. W populacji z potwierdzoną delecją 17p i/lub mutacją TP53 stosowanie AKA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu wyłącznie w porównaniu do CHB+R.

W zakresie ryzyka wystąpienia odpowiedzi ogólnej na leczenie wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB w subpopulacji z niezmutowanym IgHV (porównanie bezpośrednie) i istotnie statystycznie niższe ryzyko w grupie AKA w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R (porównanie pośrednie). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami AKA i OBI+CHB w populacji ogólnej i w subpopulacji z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53, dla porównania z BR.

Podsumowanie wyników skuteczności dla IBR i AKA w populacji ogólnej przedstawiono w tabeli poniżej. Warto mieć jednak na uwadze, że wyniki dla AKA były częściowo (tj. [REDACTED])

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

Tab. 2. Podsumowanie wyników skuteczności z AKL IBR i AKL AKA. Opracowanie własne

Punkt końcowy	Komparator	IBR	AKA*
Przeżycie całkowite (OS)	BR	38 m-cy (Alliance) OR=0,50 (95%CI: 0,22; 1,1)	HR=0,40 (95% CrI: 0,13; 1,22)
	CHB+OBI	60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11) HR=0,66 (95%CI: 0,36; 1,23)	46,9 m-ca (ELEVATE-TN) HR=0,95 (95%CI: 0,52; 1,74)
	CHB+R	60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11) HR=0,72 (95%CI: 0,31; 1,66)	HR=0,39 (95% CrI: 0,16; 0,96)
Jakość życia	BR	Brak danych	Brak danych
	CHB+OBI		W obu ramionach GFS i GHS uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA (autorzy nie podali znamienności statystycznej wyników) niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy.
	CHB+R		Brak danych
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	BR	38 m-cy (Alliance) HR=0,39 (0,26; 0,58)	HR=0,12 (95% CrI: 0,07; 0,21)
	CHB+OBI	60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11) HR=0,70 (95%CI: 0,43; 1,13)	46,9 m-ca (ELEVATE-TN) HR=0,19 (95%CI: 0,13; 0,28)
	CHB+R	60 m-cy (RESONATE-2) i 62,5 mies. (CLL11) HR=0,98 (95%CI: 0,46; 2,06)	HR=0,08 (95% CrI: 0,05; 0,13)
Ogólna odpowiedź na leczenie	BR	38 m-cy (Alliance) OR=3,12 (95%CI: 1,58; 6,14)	OR=1,09 (95% CrI: 0,43; 2,77)
	CHB+OBI	60 m-cy (RESONATE-2) i 23 mies. (CLL11) OR=2,61 (95%CI: 1,10; 6,22)	46,9 m-ca (ELEVATE-TN) RR=1,09 (95%CI: 0,99; 1,20)
	CHB+R	60 m-cy (RESONATE-2) i 23 mies. (CLL11) OR=6,74 (95%CI: 2,91; 15,59)	OR=2,75 (95% CrI: 1,39; 5,47)

*Wyniki dla AKA pochodzą z AWA Calquence 2021

GFS – kwestionariusz FACIT-Fatigue Global Fatigue Score (skala 0-52, niższa wartość oznacza większe zmęczenie, klinicznie znacząca poprawa $\geq+3$);

GHS – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 Global Health Status (skala 0-100, niższa wartość oznacza gorszą jakość życia, klinicznie znacząca poprawa $>+8$).

Podsumowanie najważniejszych (dla których osiągnięto istotne statystycznie różnice między grupami) wyników bezpieczeństwa dla IBR i AKA w populacji ogólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa z AKL IBR i AKL AKA. Opracowanie własne

Punkt końcowy	Komparator	IBR	AKA*
Bezpieczeństwo	BR	<p>Stosowanie IBR wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie większym niż w grupie BR ryzykiem zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu); istotnie statystycznie mniejszą w porównaniu z BR częstością występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3, w tym zmniejszonej liczby neutrofilii i zmniejszonej liczby płytek krwi; istotnie statystycznie większą w porównaniu z BR częstością występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, w tym migotania przedsionków ≥ 3 stopnia i nadciśnienia ≥ 3 stopnia; istotnie statystycznie mniejszą w porównaniu z BR częstością występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia. 	Porównanie niemożliwe do przeprowadzenia.
	CHB+OBI	<p>Stosowanie IBR wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie niższą niż w grupie CHB+OBI szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia i trombocytopenii ≥ 3. 	<p>Stosowanie AKA wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie większym niż w grupie OBI+CHB ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3. stopniu nasilenia); istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (ogółem oraz ≥ 3. stopniu nasilenia); Najczęściej występującymi w badaniu ELEVATE-TN w grupie AKA zdarzeniami niepożądanymi były bóle głowy i biegunka.
	CHB+R	<p>Stosowanie IBR wiąże się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie niższą niż w grupie CHB+R szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia. 	<p>Stosowanie AKA wiąże się z (metaanaliza sieciowa):</p> <ul style="list-style-type: none"> istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie CHB+R; istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia.

*Wyniki dla AKA pochodzą z AWA Calquence 2021

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

Cel analizy

Określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Imbruvica (ibrutynib) u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów w słabym stanie zdrowia, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Ibrutynib (IBR) wnioskodawca porównał ze schematami: obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) i bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz z monoterapią chlorambucylem (CHB). Ponieważ wg opinii eksperta klinicznego chlorambucyl w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu stosowany jest rzadko (<5% pacjentów) w ramach niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dotyczących porównania IBR vs CHB.

Dodatkowo, na prośbę analityków Agencji, wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów stosowania ibrutynibu i schematu wenetoklaks + obinutuzumab, który został objęty refundacją 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 we wnioskowanym wskazaniu.

Perspektywa

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej wnioskodawca przedstawił jedynie w ramach analizy wrażliwości ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach dalszych linii leczenia.

Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

Długość 1 cyklu wynosi 28 dni.

Poniżej przedstawiono schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Rysunek 2.



W modelu przyjęto, że w przypadku wystąpienia progresji choroby, w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks (WEN), a 40% inne opcje terapeutyczne (w ramach analizy wrażliwości testowano założenie iż 50% lub 40% chorych będzie stosować wenetoklaks, a 50% lub 60% inne opcje terapeutyczne). Założenie to przyjęto na podstawie „doświadczeń rynkowych wnioskodawcy”. W ramach innych opcji terapeutycznych zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTOK 2020 uwzględniono: ibrutynib, rytuksymab, wysokie dawki metyloprenizolonu (HDMP), bendamustynę i schemat BR zakładając, że podawane będą schematy niestosowane w I linii.

Przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości schematy leczenia w II linii CLL (w zależności od terapii I linii) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Schematy II linii przyjęte w modelu w zależności od ramienia

I linia	I linia	Odsetek chorych		
		BC	SA1	SA2
IBR	wenetoklaks	7,20%	6,0%	4,8%
	wenetoklaks + rytuksymab	52,80%	44,0%	35,2%
	rytuksymab	20,00%	25,0%	30,0%
	HDMP	20,00%	25,0%	30,0%
	SUMA	100%	100%	100%
BR	wenetoklaks + rytuksymab	60,0%	50,0%	40,0%
	ibrutynib	8,3%	10,4%	12,5%
	rytuksymab	15,8%	19,8%	23,8%
	HDMP	15,8%	19,8%	23,8%
	SUMA	100%	100%	100%
CHB+OBI	wenetoklaks + rytuksymab	60,0%	50,0%	40,0%
	ibrutynib	8,3%	10,4%	12,5%

I linia	I linia	Odsetek chorych		
		BC	SA1	SA2
	rytuksymab	7,9%	9,9%	11,9%
	HDMP	7,9%	9,9%	11,9%
	bendamustyna	7,9%	9,9%	11,9%
	BR	7,9%	9,9%	11,9%
	SUMA	100%	100%	100%

Skróty: BR - schemat bendamustyna + rytuksymab, IBR - ibrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, HDMP - wysokie dawki metyloprednizolonu, BC - wariant analizy podstawowej, SA - wariant przyjęty w analizie wrażliwości

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu wnioskodawcy przyjęto dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) na podstawie wyników badania RESONATE dla okresu obserwacji 16 miesięcy oraz RESONATE-2 dla okresu obserwacji 48 miesięcy (mediana). Dla komparatorów uwzględniono wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (badania RESONATE-2 i Alliance),

oraz wyników porównania pośredniego przedstawionego w analizie klinicznej.

Ekstrapolację wyników zdrowotnych poza okres uwzględnionych badań (dla krzywych PFS i OS z badania RESONATE-2 (I linia) oraz krzywej PFS z badania RESONATE (II linia)) przeprowadzono poprzez dopasowanie wg sześciu rozkładów parametrycznych: Weibulla, Gompertza, wykładniczego, uogólnionego gamma, log-logistycznego i log-normalnego. Następnie zbadano kryterium informacyjne Akaike (AIC), bayesowskie kryterium informacyjne (BIC) oraz przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania krzywej względem krzywej Kaplana-Meiera w odpowiednim horyzoncie.

Przeżycie całkowite

Jako referencyjną krzywą OS w modelu przyjęto ryzyko zgonu dotyczące ramienia chlorambucylu w badaniu RESONATE-2. Nie wykorzystano krzywej dla ibrutynibu ze względu na niewielką liczbę zgonów w tym ramieniu, natomiast dla innych terapii wnioskodawca nie odnalazł danych. Zatem ryzyko zgonu w I linii dla poszczególnych terapii oszacowano na podstawie parametrów HR przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 27. Parametry HR przyjęte dla ryzyka zgonu w I linii leczenia

Porównanie	HR [95%CI:]	Źródło
IBR vs CHB	0,37 [0,19; 0,72]	RESONATE-2
CHB+OBI vs CHB	0,68 [0,49; 0,94]	CLL11

Skróty: BR - schemat bendamustyna + rytuksymab, IBR - ibrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, CLL - przewlekła białaczka limfocytowa

Ryzyko zgonu w II linii leczenia przyjęto wg wyników w grupie chorych leczonych ibrutynibem w II i III linii w badaniu RESONATE. Ryzyko zgonu w II linii dla pozostałych terapii oszacowano na podstawie parametrów HR (przyjęto takie same parametry HR jak przy szacowaniu ryzyka zgonu w I linii). Przy oszacowaniu parametrów HR dla terapii II linii uwzględniono odsetki chorych stosujących poszczególne terapie.

Przeżycie wolne od progresji choroby

W przypadku ibrutynibu jako krzywą referencyjną uwzględniono PFS u chorych leczonych IBR w I linii na podstawie badania RESONATE-2. Najlepsze dopasowanie krzywej PFS, zgodnie z kryteriami AIC i BIC, uzyskano dla rozkładu wykładniczego (przyjęty w analizie podstawowej) oraz rozkładu Weibulla (uwzględniony jako jeden z wariantów deterministycznej analizy wrażliwości).

W celu oszacowania PFS dla schematu BR wykorzystano wyniki randomizowanego badania Alliance, w którym porównano zastosowanie ibrutynibu z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem wśród pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki

porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11).

W poniższej tabeli przedstawiono parametry HR dla PFS przyjęte w modelu wnioskodawcy.

Tabela 28. Parametry HR dla PFS w I linii leczenia uwzględnione w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Porównanie	PFS HR [95%CI]	Źródło
BR vs IBR	2,56 [1,72; 3,85]	Alliance (Woyach 2018)
CHB+OBI vs IBR (SA)	1,43 [0,88; 2,50]	porównanie pośrednie (AKL)

Skróty: BR - schemat bendamustyna + rytuksymab, IBR - ibrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, BC - wariant analizy podstawowej, SA - wariant przyjęty w analizie wrażliwości

U pacjentów leczonych w II linii jako krzywą referencyjną dla PFS u chorych leczonych ibrutynibem uwzględniono wyniki badania RESONATE. Aby ekstrapolować dane poza okres badania uwzględniono krzywą wg dopasowania wykładniczego, jako najlepszego zgodnie z kryteriami AIC i BIC. W celu oszacowania PFS w II linii leczenia dla komparatorów wykorzystano dane dotyczące parametrów HR przedstawione w publikacji Sorensen 2017. W oszacowaniu parametrów HR uwzględniono odsetki chorych stosujących poszczególne terapie w II linii leczenia.

Leczenie ostatniej linii

W modelu wnioskodawcy założono, że leczenie ostatniej linii nie będzie miało żadnego wpływu na przeżycie w poszczególnych ramionach, natomiast wpłynie jedynie na koszty i jakość życia. Na tym etapie przyjęto stałe ryzyko zgonu (23%) na podstawie wyników badania RESONATE.

Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3. i 4. stopnia nasilenia, które występowały u co najmniej 5% chorych. Częstości ich występowania wyznaczono na podstawie danych z badań RESONATE-2 (dla IBR), LeBlond 2012 (dla schematu BR) oraz Moreno 2019 (dla CHB+OBI). Dodatkowo uwzględniono nadciśnienie i migotanie przedsionków nawet jeśli nie spełniały kryterium występowania u $\geq 5\%$ pacjentów.

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane		BR (LeBlond 2012)	CHB+OBI (Moreno 2019)
Reakcje związane z podaniem leku		NR	7,8%
Neutropenia/ granulocytopenia		32,0%	46,1%
Anemia		NR	7,8%
Trombocytopenia		NR	10,6%
Leukopenia		19,0%	2,6%
Infekcja*		NR	9,6%
Limfopenia		9,0%	NR
Zmęczenie		NR	1,7%
Nadciśnienie tętnicze		NR	3,5%
Migotanie przedsionków		NR	0,0%

*obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc;

Skróty: BR - schemat bendamustyna + rytuksymab, IBR - ibrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, NR - nie zgłaszano (w modelu założono, że niezgłaszane zdarzenia niepożądane występują u 0% chorych)

Charakterystyka populacji

Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), z delecją 17p i/lub mutacją TP53 (del17p/mutTP53) i/lub bez mutacji rejonu zmiennego ciężkiego łańcucha immunoglobulin (IGHV).

Charakterystykę wejściową kohorty pacjentów w modelu oparto o charakterystykę populacji włączonej do badania RESONATE-2, czyli pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL. Średni wiek wejścia do modelu wyniósł 73 lat, odsetek kobiet 37%, średnia waga 77,9 kg, [REDACTED]

Użyteczności stanów zdrowia

Na potrzeby określenia użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny w bazie Medline (przez Pubmed).

Ostatecznie w scenariuszu podstawowym do określenia wartości użyteczności dla chorych rozpoczynających leczenie w modelu zdecydowano się wykorzystać dane z kwestionariuszy EQ-5D z badania RESONATE-2.

[REDACTED] W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne wartości użyteczności.

Tabela 30. Użyteczności przyjęte w scenariuszu podstawowym modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Podstawowa wartość użyteczności	0,780	RESONATE-2
Wartości użyteczności po progresji choroby		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: BSC - najlepsze leczenie wspomagające

Wnioskodawca w modelu uwzględnił zmiany użyteczności w zależności od ramienia leczenia i sposobu podawania. W przypadku stosowania leczenia w postaci infuzji przyjęto niewielki spadek użyteczności, a dla schematu CHB+OBI uwzględniono jednorazowo dodatkowo spadek użyteczności spowodowany intensywnymi wizytami szpitalnymi wynikającymi z leczenia obinutuzumabem. Dla terapii doustnych nie uwzględniono dodatkowej zmiany użyteczności.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono również dodatkowy wzrost użyteczności dla ibrutynibu (niezależnie od zdarzeń niepożądanych) na podstawie badania RESONATE-2.

Przyjęte w modelu zmiany wartości użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Przyjęte w analizie podstawowej zmiany wartości użyteczności związane ze stosowanym leczeniem

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Zmiana użyteczności związana z leczeniem ibrutynibem	0,036	RESONATE-2
Zmiana użyteczności związana ze stosowaniem terapii doustnej (innej niż ibrutynib)	brak zmiany wartości użyteczności w stosunku do wartości podstawowej	-
Zmiana użyteczności związana ze stosowaniem leczenia dożylnego	-0,030	założenie*
Jednorazowy spadek użyteczności spowodowanymi intensywnymi wizytami szpitalnymi z powodu leczenia obinutuzumabem	-0,012	założenie*

* założenie przyjęte w modelu globalnym na podstawie raportu NICE dla obinutuzumabu

Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględniono jako jednorazową zmianę podstawowej wartości użyteczności na początku leczenia. Zmiany wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych. Założono, że zdarzenia niepożądane utrzymują się przez 2 tygodnie.

Tabela 32. Wartości obniżenia użyteczności związanego z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Zmiana wartości użyteczności	Źródło	Czas trwania	Całkowite obniżenie
Reakcja związana z podaniem	-0,195	bd	14 dni (założenie)	-0,007
Neutropenia/ granulocytopenia	-0,163	Tolley 2013		-0,006
Anemia	-0,090	Beusterien 2010		-0,003

Zdarzenie niepożądane	Zmiana wartości użyteczności	Źródło	Czas trwania	Całkowite obniżenie
Trombocytopenia	-0,108	Tolley 2013		-0,004
Leukopenia	-0,195	bd		-0,007
Infekcja	-0,195	Tolley 2013 (ciężka infekcja)		-0,007
Limfopenia	-0,195	bd		-0,007
Zmęczenie	-0,115	Beusterien 2010, Lloyd 2006		-0,004
Nadciśnienie tętnicze	-0,195	bd		-0,007
Migotanie przedsionków	-0,195	bd		-0,007

bd - brak danych (w modelu przyjmowano wartość taką samą jak dla zdarzenia niepożądanego związanego z największym spadkiem użyteczności).

Uwzględnione koszty

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (IBR i komparatorów),
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia ostatniej linii leczenia oraz opieki terminalnej.

Koszty wnioskowanej technologii

Cenę wnioskowanej terapii przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego. Uwzględniono dawkowanie zgodne z ChPL (i dawkowaniem z badania RESONATE-2), tj. 420 mg dziennie w 28-dniowych cyklach. Przyjęto, że leczenie będzie kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztowe wnioskowanej terapii.

Tabela 33. Koszty poszczególnych prezentacji leku Imbruvica

Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Cena z 1 mg [PLN]

Koszty komparatorów

W modelu wnioskodawcy w kosztach schematów uwzględnionych jako komparatory przyjęto koszt:

- chlorambucylu, obinutuzumabu oraz wenetoklaksu wg danych z AWA Calquence 2021 (gdzie koszt tych substancji wyznaczono na podstawie przetargów publicznych);

- bendamustyny i rytuksymabu w oparciu o średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (dane za wrzesień 2021, komunikat DGL z dn. 29.11.2021);
- metyloprednizolonu 0,19 zł/mg w perspektywie NFZ i 0,37 zł/mg w perspektywie wspólnej wg Obwieszczenia MZ z dn. 18 lutego 2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty poszczególnych substancji, które przyjęto w modelu wnioskodawcy.

Tabela 34 Koszt leków uwzględnionych w modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość [zł]	Źródło/założenie
Cena za miligram			Dane od wnioskodawcy
	Obinutuzumab	6,31	AWA Calquence 2021 (wg odnalezionych przetargów)
	Chlorambucyl	1,62	AWA Calquence 2021 (wg odnalezionych przetargów)
	Metyloprednizolon perspektywa NFZ / wspólna	0,19 / 0,37	Obwieszczenie MZ
	Bendamustyna	2,11	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (09.2021)
	Rytuksymab	3,31	Średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii (09.2021)
	Wenetoklaks	1,54	AWA Calquence 2021 (wg odnalezionych przetargów)

Dawkowanie uwzględnionych w modelu terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Dla pozostałym schematów założono względną intensywność dawki taką samą jak dla chlorambucylu. W analizie wrażliwości uwzględniono intensywność dawki zarówno dla interwencji, jak i komparatorów na poziomie 100%.

Tabela 35. Dawkowanie przyjęte w modelu wnioskodawcy

Substancja czynna/schemat	Cykl (28-dniowy)	Liczba podań w cyklu
IBR	od 1. cyklu do progresji choroby	28
CHB	12 cykli	2
BR	cykl 1	B: 2; R: 1
	cykle 2-6	
CHB+OBI	cykl 1	CHB: 2; OBI: 3
	cykle 2-6	CHB: 2; OBI: 1
WEN	cykl 1	28
	od 2. cyklu do progresji choroby	
WEN+R	cykl 1	WEN: 28
	cykl 2	WEN: 28; R=1
	cykl 3-7	WEN: 28; R=1
	Cykl 8-28	WEN: 28

B	6 cykli	2
R	cykl 1	3
	cykl 2	2
	cykle 3-5	1
HDMP	cykl 1	10
	cykl 2-3	5
	cykl 4	10

Skróty: IBR - ibrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, WEN - wenetoklaks, HDMP - wysokie dawki metyloprednizolonu

Koszty podania leków

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że leki podawane doustnie (ibrutynib, chlorambucyl, wenetoklaks) nie generują dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem, natomiast podanie leków dożylnych (bendamustyna, rytuksymab, obinutuzumab) będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków.

Tabela 36. Koszty podania przyjęte w modelu wnioskodawcy

Schemat	Liczba podań w cyklu	Koszt podania z obu perspektyw PLN/cykl
BR (cykl 1)	3	1 170
BR (cykle 2-6)	2	780
CHB+OBI (cykl 1)	3	1 170
CHB+OBI (cykle 2-6)	1	390
WEN+OBI	8	390

Skróty: IBR - ibrutynib, CHB - chlorambucyl, OBI - obinutuzumab, B- bendamustyna, R - rytuksymab, WEN - wenetoklaks,

Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania terapii ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego wnioskodawca przyjął na takim samym poziomie jak w istniejącym programie B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)” na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 190/2021/DGL. Podobnie koszt diagnostyki i monitorowania dla schematu CHB+OBI w I linii przyjęto jako koszt diagnostyki w obecnie finansowanym ze środków publicznych programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem.

Koszt diagnostyki i monitorowania dla wenetoklaksu (w monoterapii i w skojarzeniu; w ramach programu lekowego) w II linii przyjęto jako średni koszt diagnostyki w finansowanym ze środków publicznych programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem, wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaksu z obinutuzumabem.

W przypadku leków z katalogu chemioterapii koszty diagnostyki oraz monitorowania rozliczono w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z częstotliwością dwóch miesięcy.

Tabela 37. Koszty diagnostyki i monitorowania przyjęte w modelu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny [PLN]	Koszt [PLN/cykl]
5.08.08.0000087	Diagnostyka w programie leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem	2 207	2 207	169
5.08.08.0000127	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem – 1 rok terapii	3 242	3 242	249
5.08.08.0000128	Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem – 2 i kolejny rok terapii	1 090	1 090	84

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt roczny [PLN]	Koszt [PLN/cykl]
5.08.08.0000101	Diagnostyka w programie ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową	2 598	2 598	199
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*	270	1 622	124

*nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące; zgodnie z AWA Venclyxto 2020 przyjęto rozliczenie co 2 miesiące (6 razy w roku).

Koszty ostatniej linii leczenia oraz opieki terminalnej

W modelu wnioskodawcy jako koszt ostatniej linii leczenia przyjęto koszt allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego czyli średni koszt hospitalizacji rozliczany w ramach dwóch grup JGP: S22 i S23. Koszt ten oszacowano na poziomie 224 296,80 zł.

Koszt opieki terminalnej przyjęto jako średnią kosztów oszacowanych w czterech analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2020. Koszt ten wyniósł 5 581,55 zł na cykl.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wyznaczono wg danych NFZ (koszty rozliczenia JGP).

Koszty leków hipotensyjnych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z dn. 18 lutego 2021 r.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz związane z nimi założenia przyjęte w modelu przedstawiono poniżej.

Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia [zł]	Źródło
Reakcja związana z podaniem leku	Leczenie reakcji związanych z podaniem ma miejsce w ramach hospitalizacji związane z podaniem leku.	0,00	AWA Venclyxto 2020
Neutropenia/ granulocytopenia	Średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S05, S06 i S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach	1 306,21	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP
Anemia			
Trombocytopenia			
Leukopenia			
Limfopenia			
Infekcja (obejmuje gorączkę neutropeniczną i zapalenie płuc)	Średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S55E gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż., D48: zapalenie płuc bez powikłań i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach.	1 621,06	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ, Statystyki JGP
Zmęczenie	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	40,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ
Nadciśnienie tętnicze	Koszt wizyt – średnia kosztów świadczeń W11, W12, W13 i W17 Świadczenie specjalistyczne 1-go/2-go/3-go/7-go typu. Koszt leków: stosowane grupy leków wraz z częstościami ich stosowania w oparciu o badanie DETENT. Koszty poszczególnych leków w danej grupie na podstawie Obwieszczenia MZ.	koszt wizyt: 340,00 koszt leków: 214,12 (NFZ), 454,27 (NFZ + pacjent) łącznie: 554,12 (NFZ), 794,27 (NFZ + pacjent)	CEA Imbruvica 2019, Zarządzenie Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ, badanie DETENT, Obwieszczenie MZ,
Migotanie przedsionków	Hospitalizacja w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z powikłaniami.	2 065,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 4/2021/DSOZ

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 39. Zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych

Tabela 40. Inkrementalne wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Dodatkowo wnioskodawca zaprezentował zestawienie rocznych kosztów leczenia wnioskowanej technologii oraz terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zestawienie rocznych kosztów IBR vs WEN+OBI

5.3.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 42. Wyniki analizy progowej

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

W związku z wykazaniem wyższości wnioskowanej technologii nad jednym z komparatorów (schematem BR) w randomizowanych badaniach klinicznych, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.3.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) w ramach której testowano parametry modelu takie jak: perspektywę analizy, modelowanie OS, wyniki skuteczności (w przypadku porównania IBR vs CHB+OBI), rozkład PFS, udziałów poszczególnych terapii w II linii leczenia CLL, masę i powierzchnię ciała pacjentów, wartości stopy dyskontowej oraz intensywność dawkowania.

Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej dla porównania IBR vs CHB+OBI wystąpiła przy uwzględnieniu:

Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej dla porównania IBR vs BR wystąpiła przy uwzględnieniu:

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W analizie probabilistycznej (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne (500 iteracji) symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. 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?	NIE	W analizie pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematem: chlorambucylu z rytuksymabem (CHB+R). Natomiast dla objętego refundacją w I linii leczenia CLL od 1.11.2021 (czyli po dacie złożenia wniosku) schematu wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) przeprowadzono jedynie zestawienie kosztowe.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy wspólnej wnioskodawca przedstawił w ramach analizy wrażliwości ze względu na minimalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach dalszych linii leczenia.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach przeglądu systematycznego AE włączono badanie randomizowane RESONATE, RESONATE-2 oraz Alliance, z którego pochodziły dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). [Redacted text]
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 30-letni horyzont czasowy.
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	Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Ograniczeniem danych klinicznych (badanie RESONATE-2) jest niepełna dojrzałość danych i konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając dożywni horyzont analizy. W tym celu testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do

obserwowanych PFS i OS. Odpowiednie rozkłady wybrano uwzględniając wiarygodność kliniczną dopasowania oraz kryteria informacyjne AIC i BIC, a rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.

- W analizie podstawowej, zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto podejście oparte o sekwencję leczenia, co powoduje większą złożoność modelu oraz wymaga wielu źródeł danych, a więc wprowadza niepewność i brak możliwości weryfikacji poprzez porównanie z jednym źródłem danych. Ścisłe powiązanie OS i PFS w wyniku szacowania OS na podstawie sumowania czasu PFS w stanie zdrowia może nie być klinicznie wiarygodne. Należy jednak zaznaczyć, że wybrane podejście uwzględnia skuteczność nowych leków w odpowiedniej linii leczenia oraz pozwala na długoterminową prognozę OS na podstawie badań klinicznych i badań efektywności praktycznej, co zmniejsza niepewność bezpośredniej projekcji na podstawie niedojrzałych danych OS.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto założenie, że w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks (WEN+R), a 40% inne opcje terapeutyczne (w ramach analizy wrażliwości testowano 40% udział wenetoklaksu i 60% innych terapii). W opinii analityków Agencji głównym lekiem stosowanym obecnie w II linii leczenia jest ibrutynib, który powinien stanowić zdecydowaną większość kosztów leczenia w ramionach komparatorów (schematów CHB+OBI oraz BR) na tym etapie leczenia. Należy zwrócić uwagę, że [REDACTED]
- W modelu uwzględniono koszt bendamustyny i rytuksymabu w oparciu o średni koszt rozliczenia substancji refundowanych w ramach chemioterapii za miesiąc wrzesień 2021. W najnowszym komunikacie DGL z dn. 28.12.2021 r. uwzględniono już ceny za miesiąc październik, w oparciu o które koszty w ramionach schematu BR uległy obniżeniu, jednak zmiana jest na tyle mała, że ma marginalny wpływ na ICUR (<0,1%).
- W modelu wnioskodawcy nie wyjaśniono przyjęcia kosztu 1 mg ibrutynibu [REDACTED]
- Modelowania krzywej OS nie oparto na wynikach dla ibrutynibu ze względu na niewielką liczbę zgonów w tym ramieniu. W związku z tym ryzyko zgonu w I linii dla poszczególnych terapii oszacowano na podstawie parametrów HR względem referencyjnej krzywej OS opartej na ramieniu chlorambucylu w badaniu RESONATE-2. Ponadto ryzyko zgonu w II linii oszacowano na podstawie parametrów HR wykorzystanych przy szacowaniu ryzyka zgonu w I linii.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (schemat CHB+OBI). [REDACTED] oraz wyniki porównania pośredniego poprzez badania IBR vs CHB (RESONATE-2) oraz CHB vs CHB+OBI (CLL11) w oparciu o przeprowadzoną Analizę kliniczną. [REDACTED]

Komentarz analityka:

- Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w porównaniu z bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR) i chlorambucylem (CHB), co stanowi ograniczenie analizy, ze względu na brak możliwości odniesienia wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wątpliwości analityków budzi uwzględnienie w analizie ekonomicznej dodatkowego wzrostu użyteczności (+0,036) wśród pacjentów leczonych ibrutynibem (niezależnie od zdarzeń niepożądanych i niezależnie od sposobu podania leku). Założenie to przyjęto na podstawie wyników badania RESONATE-2. Wg wnioskodawcy: „Specyficzny wzrost użyteczności w badaniu uzyskano podczas kontrolowanego wpływu zdarzeń niepożądanych, dlatego odzwierciedla korzyści niezależnie od rozważań dotyczących toksyczności.” Zdaniem analityków istnieje jednak obawa, że założenie to może powodować podwójne naliczenie tego samego efektu wyższej użyteczności dla IBR w porównaniu z komparatorami. Należy zwrócić uwagę, że w analizie ekonomicznej przedstawionej w AWA Imbruvica 2019 (II linia leczenia CLL), gdzie wartości użyteczności przyjmowano m.in. na podstawie badania RESONATE, nie naliczono dodatkowego efektu wzrostu użyteczności wśród chorych leczonych ibrutynibem.

Ponadto wyniki dotyczące jakości życia przyjęto z badania RESONATE-2, w którym wnioskowaną terapię porównywano z chlorambucylem (komparatorem dodatkowym). Nie ma natomiast danych dotyczących jakości życia dla pacjentów stosujących komparatory główne (schematy BR i CHB+OBI).

Założenie to nie było testowane w ramach analizy wrażliwości.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- Testowanie wyników przez eksperta ds. modelowania, który nie był zaangażowany w tworzenie modelu.
- Testowanie powtarzalności wyników poprzez wprowadzenie wartości skrajnych i równych w różnych ramionach leczenia. W przypadku występowania różnic w wynikach rzeczywistych i oczekiwanych, przeprowadzono proces badania i usuwania rozbieżności.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji modelu poprzez wykonanie przeglądu systematycznego nakierowanego na odnalezienie analiz ekonomicznych dla leku Imbruvica we wnioskowanej populacji pacjentów. Do 18.02.2021 r. wnioskodawca zidentyfikował 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu: Barnes 2018, Sinha 2018 i Harkins 2019.

W analizie Barnes 2018 zawarto ocenę opłacalności stosowania ibrutynibu (z modelem Markova) jako terapii początkowej CLL w populacji pacjentów bez del 17p w USA. Ze względu na brak bezpośrednich badań ze schematem CHB+OBI wnioskowaną technologię porównano ze skutecznością monoterapii chlorambucylem, jednak jako koszt komparatora przyjęto koszt schematu CHB+OBI. Dane dotyczące skuteczności dla ibrutynibu oraz komparatora pochodziły z badania RESONATE-2 (uwzględniono wyniki dla mediany okresu obserwacji 29 miesięcy). Ibrutynib jako terapia pierwszego rzutu zapewniał korzyści w zakresie przeżycia i przeżycia bez progresji choroby, powodując tym samym wydłużenie oczekiwanej długości życia skorygowanej o jakość, ale biorąc pod uwagę wysoką cenę leku nie osiągnął kosztowej użyteczności.

Celem analizy Sinha 2018 (również z modelem Markova) była ocena opłacalności stosowania ibrutynibu w porównaniu ze schematem CHB+OBI w I linii leczenia chorych z CLL z perspektywy opieki zdrowotnej w Wielkiej Brytanii. Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane terapie, wyniki dla ibrutynibu oszacowane na podstawie parametrów HR uzyskanych z badania Van Sanden 2017, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie IBR vs CHB+OBI na podstawie wyników badań RESONATE-2 i CLL11. W analizie uwzględniono tę samą stopę dyskontową w wysokości 3,5% zarówno dla kosztów, jak i efektów zdrowotnych. Dodatkowy efekt ocenianej technologii względem schematu CHB+OBI

oszacowano na 1,49 QALY [redacted], jednak koszt QALY przewyższał próg kosztowej użyteczności.

W publikacji Harkins 2019 przedstawiono przegląd dostępnych dowodów dotyczących kosztów i opłacalności nowych terapii doustnych w leczeniu CLL. Efektywność kosztową ibrutynibu w pierwszej linii leczenia CLL przedstawiono na podstawie analiz Barnes 2018 i Sinha 2018 opisanych powyżej.

Walidacja zewnętrzna

Na potrzeby walidacji zewnętrznej model ekonomiczny przygotowany przez wnioskodawcę został zatwierdzony przez panel sześciu ekspertów klinicznych oraz radę doradczą ekspertów w dziedzinie ekonomii zdrowia z doświadczeniem w modelowaniu onkologicznym. Wyniki modelu porównano również z danymi z badań obserwacyjnych o długim okresie obserwacji oraz w przypadku kiedy było to możliwe z populacjami europejskimi.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z nieuwzględnieniem przez wnioskodawcę jako komparatora dla wnioskowanej technologii terapii chlorambucylu w połączeniu z rytuksymabem, analitycy Agencji zaprezentowali poniżej zestawienie rocznych kosztów obu tych interwencji.

Dodatkowo w zestawieniu ujęto roczny koszt stosowania akalabrutynibu, który był oceniany (w I i II linii leczenia CLL) w Agencji w 2021 roku i otrzymał pozytywną rekomendację RP oraz Prezesa AOTMiT. Cenę akalabrutynibu przyjęto wg wniosku refundacyjnego dla leku Calquence (AWA Calquence 2021), natomiast koszt diagnostyki i monitorowania założono taki sam jak dla ibrutynibu.

Do oszacowań przyjęto założenie dotyczące dawkowania oraz koszty poszczególnych substancji zawarte w modelu wnioskodawcy.

Tabela 46. Obliczenia własne AOTMiT - zestawienie kosztów IBR vs CHB+R i AKA

Kategoria kosztowa	IBR [zł]	CHB+R [zł]	AKA [zł]
Koszty lekowe [redacted]	[redacted]	18 457	[redacted]
Koszt podania	0	2 340	0
Koszt diagnostyki i monitorowania	2 598	1 622	2598
Koszty całkowite	[redacted]	22 419	[redacted]
Koszt inkrementalny [redacted]	-	[redacted]	[redacted]

5.5. Komentarz Agencji

W celu określenia opłacalności stosowania leku Imbruvica (ibrutynib) u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w słabym stanie zdrowia, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR, wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów gdzie IBR porównano ze schematami: obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) i bendamustyna + rytuksymab (BR).

Wyniki analizy wskazują, że ibrutynib [redacted]

[redacted] W opinii analityków Agencji w ramach przedstawionej analizy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Największy wzrost wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia w modelu [REDACTED]

[REDACTED]. Największy spadek wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia w modelu [REDACTED]

W związku z objęciem refundacją od 1 listopada 2021 roku terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” wnioskodawca (na prośbę analityków wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych) przedstawił zestawienie rocznych kosztów leczenia wnioskowanej technologii oraz terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem. [REDACTED]

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili zestawienie rocznych kosztów stosowania ibrutynibu oraz schematu chlorambucyl+rytuksymab (CHB+R). Wnioskodawca pominął ten schemat przy wyborze komparatorów [REDACTED]

W ramach obliczeń własnych porównano również koszty stosowania ibrutynibu i akalabrutynibu, który był oceniany przez AOTMiT w 2021 roku w analogicznym wskazaniu. Z zestawienia rocznych kosztów stosowania obu substancji wynika, że leczenie ibrutynibem jest [REDACTED].

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem. W celu uwzględnienia skuteczności tego schematu w analizie [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowym ograniczeniem danych klinicznych przyjętych z badania RESONATE-2 jest również niepełna dojrzałość tych danych i konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania.

Ponadto wątpliwości analityków budzi założenie analizy podstawowej, iż w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks, a 40% inne opcje terapeutyczne. Wg analityków Agencji głównym lekiem stosowanym obecnie w II linii leczenia jest ibrutynib, który powinien stanowić zdecydowaną większość kosztów leczenia w ramionach komparatorów (schematów CHB+OBI oraz BR) na tym etapie leczenia. Należy zwrócić uwagę, że koszt leczenia ibrutynibem jest niższy niż schematu WEN+R, zatem uwzględnienie IBR w kosztach II linii leczenia spowodowałoby obniżenie kosztów po stronie komparatorów.

Wątpliwości budzi również uwzględnienie w analizie ekonomicznej dodatkowego wzrostu użyteczności (+0,036) wśród pacjentów leczonych ibrutynibem. Zdaniem analityków istnieje obawa, że założenie to może powodować podwójne naliczenie tego samego efektu wyższej użyteczności dla IBR w porównaniu z komparatorami (niezależnie od zdarzeń niepożądanych).

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 papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia za lek ze strony pacjentów analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy z perspektywy wspólnej w ramach analizy wrażliwości, ze względu na ponoszone częściowo przez pacjenta koszty stosowania terapii metyloprednizolonem (przyjęto jego stosowanie w ramach II linii) oraz koszty leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, które są finansowane w ramach refundacji aptecznej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023-2024).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada brak refundacji produktu leczniczego Imbruvica w rozważanej populacji docelowej chorych wcześniej nieleczonych z przewlekłą białaczką limfocytową.
W scenariuszu tym u pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których potwierdzono obecność del17p lub mTP53 lub niezmutowany status genów IgHV i którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, stosowane są:
 - schemat immunochemioterapii B+R (bendamustyna, rytuksymab), CHB (chlorambucyl w monoterapii) oraz w ramach programu lekowego B.79 OBI+CHB (obinutuzumab, chlorambucyl);
- nowy, który zakłada refundację produktu leczniczego Imbruvica w monoterapii, w ramach wnioskowanego programu „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. W scenariuszu tym lek będzie finansowany w ramach obecnej grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib.

Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym zostały określone

Szczegóły założeń wnioskodawcy dotyczące struktury rynku leczenia populacji docelowej, w scenariuszu istniejącym i nowym przedstawiono poniżej.

Tabela 47. Struktura rynku w scenariuszu istniejącym i nowym leczenia populacji docelowej w latach 2023-2024 (wariant podstawowy)

Skróty: BR – bendamustyna, rytuksymab, OBI+CHB – obinutuzumab, chlorambucyl, IBR – ibrutynib

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową przedmiotowej analizy stanowią pacjenci dorośli z przewlekłą białaczką limfocytową:

- wcześniej nieleczeni systemowo z obecnością delekcji 17p lub mutacji w genie TP53 bądź niezmutowanym statusem genu IgHV, u których występują wskazania do rozpoczęcia leczenia, ze stanem sprawności wg ECOG 0-2 oraz z przeciwwskazaniami do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane NFZ dotyczące liczby leczonych pacjentów z rozpoznaniem C91.1 w latach 2012-2015 (na podstawie danych z AWA Ibrutynib 2016) oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczące odsetka pacjentów z białaczkami limfatycznymi w wieku 15+, w oparciu o które przeprowadził prognozę liczby pacjentów z PBL kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia w przyjętym horyzoncie analizy.

Natomiast odsetek pacjentów, u których stwierdza się obecność niezmutowanych genów IgHV oszacowano na podstawie badania Putkowski 2017, przyjmując, że wynosi on 52,3%. W celu uniknięcia dwukrotnego uwzględniania tych samych pacjentów, liczebność pacjentów z brakiem mutacji IgHV skorygowano o odsetek pacjentów, u których jednocześnie występuje del17p i/lub TP53 na podstawie danych z populacji duńskiej (Rotbain 2020). Zgodnie z zawartymi w tej publikacji informacjami, 7% pacjentów z brakiem mutacji IgHV miało jednocześnie del17p. Nie odnaleziono natomiast danych dotyczących odsetka pacjentów posiadających jednocześnie mutację TP53 i niezmutowany status genów IgHV, z tego względu liczebność populacji skorygowano jedynie o 7%.

Następnie, aby oszacować liczbę pacjentów niekwalifikujących się do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny, w oszacowaniach wnioskodawcy skorzystano z opinii ekspertów klinicznych, którzy odnieśli się do częstości stosowania poszczególnych schematów leczenia PBL w I linii.

Tabela 48. Liczba chorych na PBL – etapy szacowania populacji docelowej (AWB wnioskodawcy)

Parametr	2023	2024
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C91.1 leczonych w dowolnej linii	3 456	3 463
Liczba pacjentów leczonych z rozpoznaniem C91.1 w wieku 15+ (przyjęto, iż odsetek pacjentów >15 r.ż. wynosi ok. 92%)*	3 169	3 180
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

*ze względu na brak dostępu do danych KRN w grupie wiekowej 18+, wnioskodawca wykorzystał dane raportowane w grupie 15+, co stanowi założenie konserwatywne

**liczebność pacjentów z brakiem mutacji IgHV skorygowano o (7%) odsetek pacjentów, u których jednocześnie występuje del17p, w celu uniknięcia dwukrotnego uwzględniania tych samych pacjentów

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty tożsame do analizy ekonomicznej, tj:

- koszty leków (IBR, komparatory: BR, OBI+CHB, CHB oraz leki stosowane w kolejnych liniach: WEN, WEN+R, BR, HDMP+R, bendamustyna w monoterapii);
- koszty podania leków (uwzględniono koszty hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem schematów BR i OBI+CHB);
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty ostatniej linii leczenia (przyjęto koszt allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego);
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min; max)	II rok (min; max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	572*	
Pacjenci z populacji docelowej nowo kwalifikujący się, stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

* zgodnie z danymi NFZ za 2020 r., ponieważ w analizie wnioskodawcy zostały przedstawione nieaktualne dane za 2019 r.

^ w oszacowaniu uwzględnieni są pacjenci nowo kwalifikujący się

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa, oszacowania wnioskodawcy

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* w koszty pozostałe wchodzi koszty lekowe schematów: BR, OBI+CHB, CHB, koszty: podania, diagnostyki i monitorowania, zdarzeń niepożądanych, leków stosowanych w kolejnych liniach (IBR, WEN, WEN+R, BR, HDMP+R oraz bendamustyna w monoterapii), koszty ostatniej linii leczenia oraz opieki terminalnej

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. 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?	TAK/?	Założenia wnioskodawcy zostały oparte na danych epidemiologicznych, opiniach ankietyowanych ekspertów klinicznych, [REDAKTOWANE] Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie. Otrzymano opinię od prof. Dariusza Wołowca, specjalisty chorób wewnętrznych, hematologii i transplantologii klinicznej, do opinii odniesiono się w rozdziale 6.3.1
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca w swojej analizie uwzględnił 2-letni horyzont czasowy.
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	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Ponadto wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych uwzględnił ceny obinutuzumabu i chlorambucylu na podstawie danych z przetargów.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[REDAKTOWANE]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Zaznaczyć należy jednak, że zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ od 11.2021 r. refundacją w tej linii leczenia objęty został schemat WEN+OBI (wenetoklaks + obinutuzumab), który nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w analizie. Może to wpłynąć na różnice w przyjętym przez wnioskodawcę, a rzeczywistym udziale w rynku IBR. Uzyskano opinię prof. Dariusza Wołowca na temat struktury rynku leków po objęciu refundacją IBR we wnioskowanym wskazaniu, do której odniesiono się w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Wnioskodawca jako komparatory dla IBR w analizowanej populacji wskazał: bendamustynę + rytuksymab (BR), chlorambucyl + obinutuzumabem (CHB+OBI) oraz chlorambucyl w monoterapii (CHB). Ponadto w ramach uzupełnień przedstawił zestawienie wyników klinicznych i kosztów terapii IBR z WEN+OBI, który nie został uwzględniony w oszacowaniach analizy wpływu na budżet.
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	Określona we wniosku refundacyjnym łączna dwuletnia wielkość dostaw wystarcza na zaspokojenie popytu oszacowanego w AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

- Oszacowania kosztów terapii IBR, oraz przyjętych komparatorów (schematy: BR, CHB+OBI i chlorambucyl w monoterapii) w ramach analizy wpływu na budżet zostały oparte na wynikach analizy ekonomicznej. Ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej odnoszą się również do niniejszej analizy.

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano [redacted], co może wiązać się z niepewnością. Ponadto w oszacowaniach populacji docelowej [redacted]. Oszacowania wnioskodawcy zostały zweryfikowane z opinią otrzymaną od prof. Dariusza Wołowca, specjalisty w dziedzinie hematologii. Zgodnie z opinią prof. do populacji docelowej (niekwalifikującej się do terapii opartej na pełnej dawce fludarabiny) należy zaliczyć pacjentów z chorobami współistniejącymi, upośledzeniem funkcji nerek lub w podeszłym wieku, stanowią oni ok. 50-60% pacjentów z PBL z del17p/mutTP53 lub niezmutowanym statusem genów IgHV i nie powinni być oni określani jako pacjenci FIT. W jego opinii liczba nowo kwalifikujących się pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wyniosłaby ok. 500 pacjentów rocznie, z czego 150-200 pacjentów stosowałoby IBR. [redacted] z tego też względu odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń własnych Agencji uwzględniających alternatywną liczebność populacji docelowej wskazanej przez eksperta klinicznego. Biorąc pod uwagę

opinię eksperta klinicznego, liczebność populacji docelowej oszacowanej w wariancie maksymalnym wnioskodawcy można uznać za bardziej wiarygodną.

Prognozowanie struktury rynkowej w scenariuszu istniejącym

Jednakże w opinii eksperta klinicznego prof. Dariusza Wołowca, od którego uzyskaliśmy opinię, udział w rynku IBR po objęciu go refundacją w docelowej populacji chorych wyniesie ok. 55%.

- Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ od 11.2021 r. refundacją w pierwszej linii leczenia objęty został schemat WEN+OBI (wenetoklaks + obinutuzumab), który nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w analizie, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Może to wpłynąć na różnice w przyjętym przez wnioskodawcę, a rzeczywistym udziale w rynku IBR. W opinii eksperta klinicznego prof. Dariusza Wołowca schemat WEN+OBI obecnie jest stosowany u ok. 15% pacjentów, natomiast po objęciu refundacją IBR we wnioskowanym wskazaniu odsetek ten może wynieść ok. 5%. Ekspert dodatkowo zaznaczył, iż schemat ten jest refundowany od niedawna i pacjentów w najbliższym czasie go stosujących może być więcej. Biorąc pod uwagę przedstawione w AE zestawienie rocznych kosztów leczenia IBR oraz WEN+OBI,

- Wnioskodawca nie uwzględnił przejęcia udziałów w rynku od schematów: HDMP+R oraz CHB+R argumentując to faktem, iż nie są to schematy najczęściej stosowane w I linii leczenia PBL, zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów klinicznych.

Należy jednak podkreślić, że schematy te są refundowane oraz rekomendowane przez polskie wytyczne kliniczne PTOK 2020, jako opcje I linii terapii dla pacjentów z PBL, z del17p/mutTP53 w przypadku braku dostępności do terapii celowanych.

Uwzględnienie przez wnioskodawcę jako jednej z technologii alternatywnych dla IBR, monoterapii CHB (), podczas braku uwzględnienia schematu CHB+R z większymi udziałami jest niekonsekwentne i może prowadzić do przeszacowania kosztów komparatorów. Ponadto opinia prof. Dariusza Wołowca ankietowanego przez Agencję, wskazuje że u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu stosowane są schematy: BR (u 35% pacjentów), OBI+CHB (35%), WEN+OBI (15%), CHB+R (10%) oraz inne np. CHB w monoterapii (5%).

- Koszty diagnostyki terapii ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego zostały przyjęte na takim samym poziomie, co w istniejącym programie B.92. Wskazać należy, iż diagnostyka w ramach wnioskowanego programu lekowego w porównaniu do aktualnie finansowanego różni się dodatkowymi zapisami 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. Koszt tych badań nie został uwzględniony w oszacowaniach wnioskodawcy, co prowadzi do niedoszacowania kosztów w ramieniu IBR.
- Zgodnie z aktualnymi danymi przedstawionymi w Komunikacie DGL z dnia 28 grudnia 2021 r. dotyczącymi średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2021 r. zmianie uległy ceny za 1 mg substancji czynnych: rytuksymab i bendamustyna. Koszt tych substancji za 1 mg wyniósł w październiku 2021 r. odpowiednio 3,33 zł i 1,95 zł, co wiąże się z niewielką zmianą kosztów odpowiednio o +0,02 zł i - 0,16 zł w porównaniu z wartościami (3,31 i 2,11 zł) przyjętymi w analizie wnioskodawcy. Prowadzi to do obniżenia kosztów terapii schematem BR, jednak ze względu na niewielkie zmiany odstąpiono od obliczeń własnych.

W modelu wnioskodawcy nie wyjaśniono przyjęcia kosztu 1 mg ibrutynibu

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę z perspektywy wspólnej, analizę wartości skrajnych (minimalnego i maksymalnego) dla [redacted] oraz dodatkowo 13 wariantów w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, [redacted]. Oprócz odsetka pacjentów z przeprowadzoną diagnostyką genetyczną przed I linią leczenia testowano zmienność parametrów dotyczących: udziałów docelowych IBR, modelowania OS, [redacted] struktury leczenia w II linii (stosunek pacjentów stosujących WEN vs chemioimmunoterapii), rodzaju rozkładu PFS dla IBR i CHB, masy oraz powierzchni ciała pacjentów oraz intensywności dawkowania.

[redacted]

[redacted]

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono największy wzrosty wydatków inkrementalnych.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość testowana parametru	[redacted]		[redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy podstawowej	n/d	n/d	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa analizy	Płatn ka publicznego	Wspólna, tj. NFZ i pacjenta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Struktura modelu (modelowanie OS)	Podjęcie złożone w oparciu o sekwencję leczenia na podstawie założeń modelu globalnego	Podjęcie bezpośrednie w oparciu o dane z badań klinicznych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Struktura leczenia w II linii (stosunek WENE vs CIT)	60% vs 40%	50% vs 50%				
		40% vs 60%				
Rodzaj rozkładu PFS dla IBR	Rozkład wykładniczy	Rozkład Weibulla				
Rodzaj rozkładu PFS dla CHB	Rozkład wykładniczy	Rozkład log-normalny				
Masa ciała pacjentów	77,9 kg (AWA Venclyxto 2020)	+20%				
		-20%				
Powierzchnia ciała pacjentów		+20%				
		-20%				
Intensywność dawkowania	IBR: 94,5% (RESONATE-2) CHB: 95,6% (RESONATE-2) BR: 95,6% (założenie)	IBR, CHB, BR: 100% (założenie)				

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują,

prof. Dariusza Wołowca, specjalistę w dziedzinie hematologii, od którego analitycy Agencji uzyskali opinię. W jego opinii liczba nowokwalifikujących się pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wyniosłaby ok. 500 pacjentów rocznie.

W opinii analityków głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest fakt, iż nie zostało uwzględnione przejście udziałów w rynku w I linii leczenia od schematów HDMP+R oraz CHB+R oraz WEN+OBI, które są refundowane oraz rekomendowane przez wytyczne kliniczne. W przypadku schematów HDMP+R oraz CHB+R polskie wytyczne kliniczne PTOK 2020 rekomendują je jako opcje terapii pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Może to wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku oraz wydatkami płatnika publicznego. Warto zaznaczyć, iż schemat WEN+OBI zgodnie z Obwieszczeniem MZ został objęty refundacją w I linii leczenia PBL od 11.2021 r., czyli po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Dodatkowo analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić zestawienie kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją AKA oraz IBR.

Ocena leku Calquence dotyczyła objęcia refundacją

Natomiast zgodnie z założeniami niniejszej analizy dla leku IBR populacja docelowa

Porównanie oszacowanych przez wnioskodawców wydatków inkrementalnych związanych z wprowadzeniem do refundacji AKA i IBR wskazuje,

natomiast wydanie pozytywnej decyzji dla leku IBR we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie

Należy podkreślić, iż założenia przyjęte w analizie dla AKA i IBR

oraz

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników substancji czynnej cetuksymab (Erbitux, grupa limitowa 1057.0, Cetuximab). Wybór leku wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej. Preparaty biopodobne dla cetuksymabu są w fazie badań. Wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika, oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku Erbitux.



Tabela 53. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (PLN)

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert kliniczny ankietowany przez analityków Agencji, specjalista w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. Dariusz Wołowicz zgłosił uwagę dotyczącą monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, w jego opinii: *po uzyskaniu stabilizacji limfocytozy (np. po roku stosowania leku) nie ma już najczęściej potrzeby kontrolowania morfologii co miesiąc, najczęściej wystarczy co 3 miesiące*.

W toku analizy otrzymano również informację z Ministerstwa Zdrowia z wyjaśnieniem, że na obecnym etapie procedowania wniosków Minister Zdrowia nie jest w stanie jednoznacznie stwierdzić czy zapisy wnioskowanego programu lekowego będą rozszerzeniem istniejącego programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, czy będą stanowić odrębny program lekowy. Dodatkowo przedstawiono informację, iż wolą Organu jest, aby zapisy wnioskowanego programu lekowego nie stanowiły odrębnego programu lekowego.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że aktualnie refundowana prezentacja leku Imbruvica – kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., dostępna jest jedynie w leczeniu opornej i nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PL B.92). Umieszczenie dodatkowych prezentacji leku we wspólnej grupie limitowej i wspólnym programie lekowym spowoduje prawdopodobnie, że będą one również dostępne w leczeniu opornej i nawrotowej PBL.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: nieleczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Imbruvica” oraz „ibrutinib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne 8 agencji HTA. Wśród tych agencji 4 wydało rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.). Natomiast agencja walijska AWMSG nie wydała rekomendacji ze względu na niezłożenie wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na duże korzyści kliniczne ibrutynibu, które przeważały nad wysokimi kosztami terapii. Rekomendacje negatywne podkreślały brak efektywności kosztowej leku oraz niepewność odnośnie korzystnych efektów klinicznych w porównaniu do terapii, które są obecnie standardem postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W obu warunkowych rekomendacjach zalecenia uzależniono od zapewnienia odpowiedniej ceny leku.

Dodatkowo australijska agencja PBAC w 2020 roku wydała zalecenie refundacji leku Imbruvica w postaci tabletek na takich samych warunkach jak w przypadku ibrutynibu w postaci kapsułek, jednocześnie akceptując biorównoważność obu postaci leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Komitet HAS rekomenduje utrzymanie pozytywnej opinii o refundacji w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), wyłącznie u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia fludarabiną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek oferuje poprawę terapeutyczną w porównaniu ze schematem bendamustyna/rytuksymab. Stosunek skuteczności ibrutynibu do jego toksyczności jest wysoki.</p>
HAS 2015 (Francja)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> Imbruvica jest rekomendowana u chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową z delecją 17p lub mutacją TP53.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Faktyczną korzyść ze stosowania leku Imbruvica oceniono jako znaczną, natomiast kliniczną wartość dodaną jako umiarkowaną.</p>
PBAC 2020 (Australia)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u> PBAC rekomenduje umieszczenie ibrutynibu (Imbruvica) w postaci tabletek (140 mg, 280 mg, 420 mg and 560 mg) do leczenia pacjentów z PBL na takich samych warunkach jak preparatów zawierających kapsułki (140 mg).</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	Komitet zaakceptował dowody na biorównoważność obu prezentacji leku. W rekomendacji zawarto również opinię Fundacji „Leukaemia Foundation”, której przedstawiciele stwierdzili, że nowe dawki leku zapewnią wygodniejszy schemat dawkowania.
PBAC 2019 (Australia)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC rekomenduje umieszczenie ibrutynibu (Imbruvica) na liście leków refundowanych w I linii PBL u chorych z delecją 17p.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stwierdzono wyższość ibrutynibu w porównaniu ze schematem CHB+OBI, który został zidentyfikowany jako najczęściej stosowany komparator.</p>
ZIN 2020 (Holandia)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Zorginstituut Nederland zaleca włączenie ibrutynibu (Imbruvica) do pakietu ubezpieczeniowego tyko u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową. Sugerowane są negocjacje odpowiedniej umowy cenowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie ibrutynibem zapewnia klinicznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji w porównaniu ze standardowym leczeniem stosowanym u tych pacjentów. Nadal nie jest jasne, czy ibrutynib doprowadzi również do zwiększenia przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem. Działania niepożądane ibrutynibu są akceptowalne. Ibrutynib ma tę przewagę nad obecnymi terapiami, że może być podawany doustnie.</p>
NICE 2017 (Wlk. Brytania)	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>Ibrutynib jest zalecany w monoterapii jako opcja leczenia osób dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową pod warunkiem obniżki ceny leku zgodnie z umową handlową, u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią, lub • z mutacją TP53 lub delecją 17p, niekwalifikujących się do chemioterapii. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zdaniem komitetu oceniającego ibrutynib oferuje korzystniejszy profil toksyczności i prawdopodobnie zapewnia korzyści w zakresie przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego w porównaniu z komparatorem (idelalizybem z rytuksymabem), podkreślając jednocześnie, że zakres tej korzyści jest niepewny.</p> <p>W obu populacjach objętych oceną oraz przy programie dostępu pacjentów oferowanym przez firmę, ICER dla ibrutynibu mieściły się w zakresie uważanym za efektywny kosztowo.</p>
SMC 2016 (Szkocja)	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Ibrutynib jest zalecany w monoterapii jako opcja leczenia u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią, lub • z mutacją TP53 lub delecją 17p, niekwalifikujących się do chemioterapii. <p>Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące z programu dostępu pacjenta (PAS), który poprawia efektywność kosztową ibrutynibu.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W przypadku dorosłych pacjentów, którzy nie byli dotychczas leczeni i mieli delecję 17p lub mutację TP53, ibrutynib porównano z ofatumumabem i terapią skojarzoną idelalizybu z rytuksymabem.</p> <p>Komitet rozważył korzyści i niepewności związane z oceną ibrutynibu, a także wysokie wskaźniki opłacalności i zgodził się, że ponieważ ibrutynib jest lekiem sierocym, SMC może zaakceptować większą niepewność w tym przypadku.</p>
CADTH 2016 (Kanada)	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie ibrutynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową wcześniej nieleczonych, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na fludarabinie pod warunkiem modyfikacji kosztów terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Ibrutynib wykazał korzyść w badaniach klinicznych w porównaniu do chlorambucylu (istotną statystycznie poprawę PFS oraz poprawę w zakresie OS i jakości życia). Komitet zwrócił uwagę, że wnioskowana terapia nie została porównana z terapiami stanowiącymi obecnie standard leczenia we wnioskowanym wskazaniu dlatego istnieje niepewność odnośnie potencjalnych korzyści ibrutynibu w porównaniu do właściwych komparatorów. Komitet zwrócił również uwagę, że IBR nie jest kosztowo-efektywny w porównaniu do CHB, a potencjalny wpływ na budżet w przypadku refundacji tego leku może być znaczny.</p>
IQWiG 2016 (Niemcy)	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Niemiecki Komitet IQWiG nie rekomenduje ibrutynibu w leczeniu chorych na PBL wcześniej nieleczonych, z delecją 17p lub mutacją TP53, dla których zastosowanie chemioimmunoterapii nie jest odpowiednie.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych ze stosowania ibrutynibu w monoterapii w analizowanej grupie pacjentów wobec wybranych komparatorów (idelalizybu lub najlepszej terapii wspomagającej).</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2021 (Walia)	Odstąpiono od wydania rekomendacji dot. ibrutynibu (Imbruvica) w leczeniu chorych na PBL wcześniej nieleczonych z delecją 17p lub mutacją TP53, dla których zastosowanie chemioimmunoterapii nie jest odpowiednie, ze względu na brak wniosku od podmiotu odpowiedzialnego..
NCPE 2015 (Irlandia)	<u>Rekomendacja negatywna</u> Komitet NCPE nie rekomenduje ibrutynibu (Imbruvica) w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych z delecją 17p lub mutacją TP53 niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii. <u>Uzasadnienie</u> Rekomendacja jest negatywna z uwagi na niski współczynnik korzyści klinicznych i korzyści związanych z jakością życia w stosunku do poniesionych kosztów. Skuteczność kliniczna ibrutynibu została oceniona w porównaniu do ofatumumabu w badaniu RESONATE.

Skróty: PBL – przewlekła białaczka limfocytowa, IBR – ibrutynib, CHB - chlorambucil, OBI - obinutuzumab, CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, HAS - Haute Autorite de Sante, IQWiG - Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC - Scottish Medicines Consortium

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 19.11.2021 r., znak: PLR.4500.916.2021.16.APR, PLR.4500.917.2021.14.APR, PLR.4500.918.2021.17.APR, PLR.4500.919.2021.17.APR (data wpływu do AOTMiT 30.11.2021 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 2021 r. poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137,
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011,
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL; kod ICD-10 C91.1) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Jest to 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

Jako komparatory główne dla wnioskowanej terapii wskazano schematy obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) i bendamustynę + rytuksymab (B+R) oraz chlorambucyl w monoterapii (CHB) jako komparator dodatkowy. Wnioskodawca nie uwzględnił schematów chlorambucyl z rytuksymabem CHB+R oraz wysokich dawek metylprednizolonu z rytuksymabem (HDMP+R) uzasadniając to faktem, iż zgodnie z opinią ekspertów klinicznych schematy te nie są jednymi z najczęściej stosowanych schematów w I linii leczenia CLL w Polsce.

W ramach uzupełnień do analiz wnioskodawca przedstawił również zestawienie wyników klinicznych i kosztów terapii ze schematem WEN+OBI, który po objęciu refundacją, od 1 listopada 2021 roku, będzie jednym z głównych komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania RCT bezpośrednio porównujące stosowanie IBR ze schematem BR (Alliance) i CHB w monoterapii (RESONATE-2), a także 1 RCT porównujące stosowanie CHB vs CHB+OBI (CLL11), które umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R. W ramach oceny skuteczności uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach, tj. Alliance: 38 miesięcy (Woyach 2018), RESONATE-2: 60 miesięcy (Burger 2020) i CLL11: 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018).

W analizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy przeżycia całkowitego po 2 latach pomiędzy grupami IBR a BR (porównanie bezpośrednie) ani pomiędzy grupami IBR vs CHB+OBI (porównanie pośrednie) i IBR vs CHB+R (porównanie pośrednie). Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup (IBR, BR, CHB+OBI, CHB+R).

Ryzyko progresji choroby w grupie IBR w porównaniu do grupy BR jest istotnie statystycznie niższe (porównanie bezpośrednie), zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70

(około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji dla porównania IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R. Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR (w okresie obserwacji o medianie 5 lat), w grupie BR wyniosła 43 miesiące (mediana okresu obserwacji 38 miesięcy), w grupach CHB+OBI oraz CHB+R wyniosła odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).

Ponadto w analizie wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR (porównanie bezpośrednie), CHB+OBI (porównanie pośrednie) i CHB+R (porównanie pośrednie).

Zestawienie wyników porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI przeprowadzonego w ramach AKL i wyników badania Fischer 2019 porównującego skuteczność WEN+OBI vs CHB+OBI wykazało istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS, podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS.

W rozdziale 4.3 AWA przedstawiono porównanie wyników dla IBR i akalabrutynibu (produkt leczniczy Calquence), który był oceniany (w I i II linii leczenia CLL) w Agencji w 2021 roku i otrzymał pozytywną rekomendację RP oraz Prezesa AOTMiT.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR (porównanie bezpośrednie) i brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI (porównanie pośrednie) i CHB+R (porównanie pośrednie).

Częstość występowania hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3 , w tym występowania zmniejszonej liczby neutrofilów i zmniejszonej liczby płytek krwi była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu z BR, natomiast częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, w tym migotania przedsionków ≥ 3 stopnia i nadciśnienia ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu z BR. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie IBR niż w grupie BR raportowano występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia.

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI i CHB+R, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i CHB+R. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i niż w grupie CHB+R. Szansa wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.

Zgodnie z ChPL Imbruvica najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, krwotok (np. siniaki), trombocytopenia, nudności, gorączka, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc i nadciśnienie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej ibrutynib okazał się być terapią

Ponadto wyniki zestawienia kosztów wnioskowanej interwencji oraz objętej refundacją od 1 listopada 2021 roku terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem wskazują, że

Największy wzrost wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia w modelu

[REDAKCYJA]. Największy spadek wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej wystąpił w przypadku uwzględnienia w modelu [REDAKCYJA]

Analitycy Agencji przeprowadzili również zestawienie rocznych kosztów stosowania ibrutynibu oraz schematu chlorambucyl+rytuksymab (CHB+R) i akalabrutynibu. Wynika z niego, że [REDAKCYJA]

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem i w związku z tym wykorzystanie w AE [REDAKCYJA]

[REDAKCYJA] Dodatkowym ograniczeniem jest również niepełna dojrzałość danych klinicznych z badania RESONATE-2 oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania.

Wątpliwości budzi również założenie analizy podstawowej, iż w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks, a 40% inne opcje terapeutyczne (wg analityków Agencji głównym lekiem stosowanym obecnie w II linii leczenia jest ibrutynib) oraz uwzględnienie w analizie ekonomicznej dodatkowego wzrostu użyteczności (+0,036) wśród pacjentów leczonych ibrutynibem (istnieje obawa, że założenie to może powodować podwójne naliczenie tego samego efektu wyższej użyteczności dla IBR).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, [REDAKCYJA]

[REDAKCYJA] prof. Dariusza Wołowca, specjalistę w dziedzinie hematologii, od którego analitycy Agencji uzyskali opinię. W jego opinii liczba nowo kwalifikujących się pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wyniosłaby ok. 500 pacjentów rocznie.

W opinii analityków głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest fakt, iż nie zostało uwzględnione przejście udziałów w rynku w I linii leczenia od schematów HDMP+R oraz CHB+R oraz WEN+OBI. Może to wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku oraz wydatkami płatnika publicznego.

Dodatkowo analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić zestawienie kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją AKA oraz IBR. Ocena leku Calquence dotyczyła objęcia refundacją [REDAKCYJA]

[REDAKCYJA] Porównanie oszacowanych przez wnioskodawców wydatków inkrementalnych związanych z wprowadzeniem do refundacji AKA [REDAKCYJA] oraz IBR we wnioskowanym wskazaniu, [REDAKCYJA]

[REDAKCYJA] natomiast wydanie pozytywnej decyzji dla leku IBR we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie [REDAKCYJA]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wg. eksperta klinicznego prof. dr hab. Dariusza Wołowca: *po uzyskaniu stabilizacji limfocytozy (np. po roku stosowania leku) nie ma już najczęściej potrzeby kontrolowania morfologii co miesiąc, najczęściej wystarczy co 3 miesiące*”.

Zgodnie z informacją otrzymaną z Ministerstwa Zdrowia na obecnym etapie procedowania wniosków Minister Zdrowia nie jest w stanie jednoznacznie stwierdzić czy zapisy wnioskowanego programu lekowego będą rozszerzeniem istniejącego programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, czy będą stanowić odrębny program lekowy. Wola Organu jest, aby zapisy wnioskowanego programu lekowego nie stanowiły odrębnego programu lekowego.

Analitycy zwracają uwagę, że aktualnie refundowana prezentacja leku Imbruvica – kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., dostępna jest jedynie w leczeniu opornej i nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PL B.92). Umieszczenie dodatkowych prezentacji leku we wspólnym programie lekowym i we wspólnej grupie limitowej prawdopodobnie spowoduje, że będą one również dostępne w leczeniu opornej i nawrotowej PBL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.).

W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na duże korzyści kliniczne ibrutynibu, które przeważały nad wysokimi kosztami terapii. Rekomendacje negatywne podkreślały brak efektywności kosztowej leku oraz niepewność odnośnie korzystnych efektów klinicznych w porównaniu do terapii, które są obecnie standardem postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W obu warunkowych rekomendacjach zalecenia uzależniono od zapewnienia odpowiedniej ceny leku.

Dodatkowo odnaleziono australijską rekomendację PBAC z 2020 roku, w której wydano zalecenie refundacji leku Imbruvica w postaci tabletek na takich samych warunkach jak w przypadku ibrutynibu w postaci kapsułek, jednocześnie akceptując biorównoważność obu postaci leku.


12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwagi do całości analiz:</p> <p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	-	-
<p>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.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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.</p>	TAK	Uzupełniono.
<p>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).</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Nie uzupełniono. Szczegółowe omówienie ograniczeń związanych z nieuwzględnieniem wszystkich komparatorów zostało uwzględnione w AWA.
<p>II. w ramach Analizy Ekonomicznej (AE):</p> <p>1. Analiza podstawowa nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	-	-
	NIE	
	TAK	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
c. [redacted] 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.	TAK	Uzupełniono.
d. Koszty diagnostyki terapii ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego należy przyjąć na takim samym poziomie co w istniejącym programie B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutyn bem (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.	TAK	Koszty diagnostyki terapii ibrutynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto na takim samym poziomie jak w istniejącym programie B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. Nie uwzględniono kosztów badań dodatkowych w grupie ibrutynibu.
e. Brak dodatkowej poprawy użyteczności wśród pacjentów stosujących ibrutynib. Założenie to nie jest uzasadnione, w szczególności biorąc pod uwagę uwzględniony w modelu brak pogorszenia użyteczności związany z doustną formą podania ibrutynibu.	NIE	Zdaniem wnioskodawcy: „wzrost użyteczności w badaniu uzyskano podczas kontrolowanego wpływu zdarzeń niepożądanych, dlatego odzwierciedla korzyści niezależnie od rozważań dotyczących toksyczności”.
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). 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).	TAK	Uzupełniono.
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). <u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono co wykazało porównanie z danymi z odnalezionych badań obserwacyjnych w ramach walidacji zewnętrznej modelu (str. 57 AE wnioskodawcy).	TAK	Uzupełniono.
III. w ramach Analizy Wpływu na Budżet (AWB): 1. AWB nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W ramach [redacted] [redacted] Zasadnym byłoby przetestowanie tego parametru w analizie wrażliwości, w ramach wartości skrajnych opartych na danych literaturowych.	TAK	[redacted]
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).	TAK	Dostarczono dokument elektroniczny, w którym dokonano kolejnych kalkulacji dot. liczebności populacji docelowej.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p>		
<p>3. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy przyjęto, iż refundacja technologii wnioskowanych rozpocznie się od stycznia 2022 r., co nie jest realne ze względu na etap toczącego się procesu refundacyjnego. Założenie to powoduje niedoszacowanie rzeczywistej liczebności populacji docelowej oraz kosztów dla budżetu NFZ w przypadku późniejszego niż założono terminu objęcia refundacją technologii wnioskowanej. Dlatego zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego analizy rozpoczynającego się w późniejszym terminie.</p>	TAK	Przyjęto, że refundacja technologii wnioskowanej rozpocznie się od stycznia 2023 r. Przedstawiono zaktualizowane oszacowania liczebności populacji w latach 2023-2024 i wyniki analizy na budżet.
<p>IV. W ramach Analizy Racjonalizacyjnej (AR):</p> <p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie dostarczył arkusza kalkulacyjnego zawierającego model analizy racjonalizacyjnej.</p>	TAK	Udostępniono arkusz kalkulacyjny z obliczeniami analizy racjonalizacyjnej, w których uwzględniono zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet.
<p>IV Inne:</p> <p>1. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	TAK/NIE	

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybór komparatorów nie został uzasadniony w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Omówienie tego zagadnienia jest dostępne w rozdz.3.6. AWA.

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku. We włączonych badaniach nie zawężano populacji do tej z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Ponadto w badaniu RESONATE-2 obecność delecji 17p stanowiła kryterium wyłączenia z badania.

Analiza ekonomiczna:

Analizy ekonomicznej nie oparto na wynikach analizy klinicznej

Analiza wpływu na budżet:

- Nie uwzględniono przejęcia udziałów w rynku w I linii leczenia od schematów: HDMP + rytuksymab, CHB + rytuksymab;
- W związku z objęciem refundacją od 11.2021 r. schematu WEN+OBI w I linii leczenia PBL, prognozowana przez wnioskodawcę w AWB struktura rynku oraz wydatki płatnika publicznego mogą różnić się od rzeczywistości. Schemat ten nie został uwzględniony przez wnioskodawcę w oszacowaniach, ponieważ został objęty refundacją po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Abdel-Qadir 2021** Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, Nanthakumar K, Calvillo-Arguëlles 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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34464154/>)
- 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 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34274291/>)
- 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. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33300864/>)
- Burger 2015** Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Bairey O, Hillmen P, Bartlett NL, Li J, Simpson D, Grosicki S, Devereux S, McCarthy H, Coutre S, Quach H, Gaidano G, Maslyak Z, Stevens DA, Janssens A, Offner F, Mayer J, O'Dwyer M, Hellmann A, Schuh A, Siddiqi T, Polliack A, Tam CS, Suri D, Cheng M, Clow F, Styles L, James DF, Kipps TJ. Ibru-tinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2425-2437.
- Burger 2020** Burger JA, Barr PM, Robak T et. al. Long-term efficacy and safety of first-line brutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study, *Leukemia*, 2020, 34:787-798.
- Byrd 2014** Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, Tam CS, Mulligan SP, Jaeger U, Devereux S, Barr PM, Furman RR, Kipps TJ, Cymbalista F, i in. (2014) Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 371(3):213–223.
- 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.
- LeBlond 2012** Leblond V, Larbi K, Ilhan O, Aktan M, Unal A, et al. Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study (MaBLE). Paper presented at: 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 2012; Atlanta, GA, USA.
- 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.
- Woyach 2018** Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutin b Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2517-2528.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2016a** All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Ibrutinib (Imbruvica). <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/ibrutin-b-imbruvica/>

CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Ibrutinib (Imbruvica). https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_cll-sll_fn_rec.pdf
ESMO 2020	Eichhorst B. et al., ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup†, Annals of Oncology (2020) volume 32, issue 1, 2021, doi: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019
HAS 2015	Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutin b (Imbruvica).
HAS 2020	Haute Autorité de Santé (HAS). Ibrutin b (Imbruvica).
IQWiG 2016b	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A16-04] Ibrutinib - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-04-ibrutinib-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7200.html
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1.2022 – Spetember 8, 2021.
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Ibrutin b (Imbruvica®) for CLL. http://www.ncpe.ie/news/ibrutin-b-imbruvica/
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. Technology appraisal guidance [TA429]. Published date: 25 January 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta429
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Lymphoid leukemia. NICE Pathway last updated: 22 września 2021 r.. Dostępne online pod adresem: http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/ibrutinib-psd-november-2019.pdf
PBAC 2020	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ibrutin b (Imbruvica®). https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/ibrutin-b-tablet-140-mg-tablet-280-mg-tablet-420-mg-tablet
PTHIT_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.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium (SMC). Ibrutinib (Imbruvica®). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutin-b-imbruvica-cll-fullsubmission-115116/
ZIN 2020	Zorginstituut Nederland. Imbruvica (ibrutynib). https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/07/03/pakketadvies-ibrutinib-imbruvica

Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica	Imbruvica. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
AWA Imbruvica 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib). Analiza weryfikacyjna 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf
AWA Calquence 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib). Analiza weryfikacyjna 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AWA/2021%2011%2017%20OT%20AWA%200T.4231.45.2021_Calquence%20BIP_REOPTR.pdf

AWA Venclyxto 2020 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2020
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclyxto_PBL.pdf

15. Załączniki

- Zał. 1. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Zał. 2. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza kliniczna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Zał. 3. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Zał. 4. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Zał. 5. Ibrutynib (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED]. Healthquest, Warszawa 2021
- Zał. 6. Odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań zawartych w piśmie OT.4231.59.2021.AS.4 z dnia 15.12.2021 r.