



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

---

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Imbruvica (ibrutynib)**  
**we wskazaniu:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.34.2022

Data ukończenia: 20.10.2022 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 AbbVie Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców AbbVie Polska Sp. z o.o., Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane AbbVie Polska Sp. z o.o., 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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

<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKA</b>	Akalabrutynib
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>allo-HSCT</b>	Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BCL2i</b>	Inhibitory BCL2 (ang. B-cell lymphoma-2 inhibitors)
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BEN</b>	Bendamustyna
<b>BR</b>	Bendamustyna + rytuksymab
<b>BSH</b>	British Society for Haematology
<b>BTKi</b>	Inhibitory BTK (ang. Bruton tyrosine kinase inhibitors)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCR</b>	Kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	Chemioterapia
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLL</b>	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FCR</b>	Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDMP</b>	Wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone)
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IBR</b>	Ibrutynib
<b>IDE</b>	Idelalizyb
<b>IR</b>	Idelalizyb + rytuksymab
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)

<b>Me</b>	Mediana
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OFA</b>	Ofatumumab
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PALG-CLL</b>	Polish Adult Leukemia Group-CLL
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>PTHiT</b>	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RIT</b>	Rytuksymab
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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)
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SLL</b>	Chłoniak z małych limfocytów (ang. small lymphocytic lymphoma)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>VEN</b>	Wenetoklaks
<b>VR</b>	Wenetoklaks + rytuksymab

---

<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
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 .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
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 .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
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 .....	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39
4.3.	Komentarz Agencji .....	39
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	47
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	48
5.4.	Komentarz Agencji .....	48
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	55
6.4.	Komentarz Agencji .....	55
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>56</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>60</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>67</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>69</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>70</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>73</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.08.2022 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1248.2022.15.PRU  
PLR.4500.1249.2022.14.PRU  
PLR.4500.1250.2022.14.PRU  
PLR.4500.1251.2022.15.PRU

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod GTIN: 05909991195137
    - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028
    - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011
    - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (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:

- Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps.:
  - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl.:
  - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl.:
  - Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl.:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

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

Pismem z dnia 16.08.2022 r., znaki PLR.4500.1248.2022.15.PRU, PLR.4500.1249.2022.14.PRU, PLR.4500.1250.2022.14.PRU, PLR.4500.1251.2022.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.08.2022 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.09.2022 r., znak OT.4231.34.2022.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2022 r. pismem znak JC/MEA/83/09/2022 z dnia 20.09.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Warszawa, 2022 r.
- Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza kliniczna, ██████████, Warszawa, 2022 r.
- Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza ekonomiczna, ██████████, Warszawa, 2022 r.
- Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza wpływu na budżet, ██████████, Warszawa, 2022 r.
- Ibrutinib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, ██████████, Warszawa, 2022 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod GTIN: 05909991195137,</li> <li>• Imbruvica, tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028,</li> <li>• Imbruvica, tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011,</li> <li>• Imbruvica, tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01EL01 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
<b>Substancja czynna</b>	Ibrutinibum
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka w leczeniu CLL (przewlekła białaczka limfocytowa, z ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i> ) w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę.
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ibrutynib jest silnym, małowiązującym 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 częścią sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> ) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> ), 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. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro. W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.

Źródło: ChPL Imbruvica

Dopuszczone do obrotu są także następujące opakowania produktu leczniczego Imbruvica<sup>1</sup>:

- Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps.,
- Imbruvica, tabletki powlekane, 280 mg, 28 tabl.,
- Imbruvica, tabletki powlekane, 140 mg, 28 tabl.,
- Imbruvica, tabletki powlekane, 420 mg, 28 tabl.,
- Imbruvica, tabletki powlekane, 560 mg, 28 tabl.,
- Imbruvica, tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/imbruvica-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/imbruvica-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf)  
(dostęp: 2.09.2022 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	21.10.2014 r. (przedłużenie pozwolenia: 25.06.2019 r.), EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL).</p> <p>Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL).</p> <p><u>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.</u></p> <p>Produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy Imbruvica w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy (produkt leczniczy został wycofany ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych w październiku 2021 r.)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzony symbolem czarnego trójkąta).</p> <p>Wymagane przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.</p>

Źródło: ChPL Imbruvica

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wcześniejszych ocen produktu leczniczego Imbruvica we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 13/2022 z dnia 8 lutego 2022 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137;</li> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011;</li> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;</li> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035.</li> </ul> <p>w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”, (...) na proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W uzasadnieniu rekomendacji powołano się na ograniczenia przedstawionych dowodów klinicznych oraz analizy ekonomicznej i wpływu na budżet. Wskazano, że <i>głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest nieuwzględnienie części komparatorów (CHB+R, [chlorambucyl z rytuksymabem] i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego dla porównania z CHB+OBI, [chlorambucyl z obinutuzumabem], co zwiększa niepewność wyników. Ponadto pomimo długich okresów obserwacji (mediana około 5 lat), wyniki włączonych badań są niedojrzałe – nie osiągnięto median OS dla żadnej z analizowanych interwencji, a medianę PFS osiągnięto jedynie dla komparatorów (BR, [bendamustyna z rytuksymabem], w badaniu Alliance oraz CHB+OBI i CHB+R w badaniu CLL11). Warto zwrócić uwagę, że analiza została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana (bez ograniczenia względem cytogenetycznego ryzyka wystąpienia progresji).</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137,</li> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011,</li> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;</li> <li>• Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod następującymi warunkami: obniżenia CZN produktu leczniczego w postaci tabletek (...), zabezpieczenia budżetu płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><i>Aktualnie ibrutynib jest refundowany w ramach programu lekowego B 92 tj. we wskazaniu opornej i nawrotowej białaczki limfocytowej. Rozpatrywany wniosek dotyczy zastosowania ibrutynibu w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (...). Refundacja miałaby dotyczyć także innych postaci ibrutynibu niż dotychczas refundowane w programie B.92 (kapsułki 140 mg), tj. 30 tabl. tabletki powlekane 140 mg, 30 tabl. tabletki powlekane 280 mg, 30 tabl. tabletki powlekane 420 mg.</i></p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 24 maja 2019 roku</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p><i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p.</i></p> <p><i>Zgodnie z wynikami badania RESONATE ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem istotnie statystycznie wydłużył zarówno przeżycie całkowite jak i przeżycie wolne od progresji. Dodatkowo (w ocenie niezależnej komisji) zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.</i></p> <p><i>W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem zwiększał ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ryzyko wystąpienia zakażeń ogółem. Zmniejszył natomiast ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją. Dla pozostałych punktów nie wykazano różnic istotnych statystycznie.</i></p> <p><i>Wszystkie z odnalezionych rekomendacji klinicznych potwierdzają i zalecają skuteczność stosowania ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p.</i></p> <p><i>Powyższe znajduje uzasadnienie w Rekomendacji nr 23/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” dotyczącej tego samego wskazania, odnoszącej się pozytywnie do wnioskowanego wskazania.</i></p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 133/2019 z dnia 20 maja 2019 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków, leku Imbruvica (brutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, pod warunkiem zastosowania terapii wyłącznie u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p><i>Za udzieleniem rekomendacji pozytywnej w trybie ratunkowego dostępu do leków przemawia skuteczność interwencji. Aktualna decyzja Rady jest zgodna z jej wcześniejszym pozytywnym stanowiskiem z dnia 1 kwietnia 2019.</i></p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutyn b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CD-10: C91.1)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p><i>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa. (...) W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową. Wnioski płynące z analizy wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia bez progresji choroby. (...) Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego.</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”; w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><i>(...) Terapia jest efektywna kosztowo (...) Ibrutynib jest terapią przełomową i powszechnie akceptowaną w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.</i></p>
<p><b>Opinia rady Przejrzystości nr 156/2017 z dnia 19 czerwca 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje zawężenie populacji w drugiej linii leczenia do chorych z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53. Szczegółowa analiza dowodów naukowych przeprowadzona przez AOTMiT wskazuje, zdaniem Rady, na zasadność zweryfikowania wcześniejszego stanowiska i rekomendowania stosowania ibrutynibu w drugiej linii leczenia chorych na białaczkę limfocytową, bez proponowanych ograniczeń. Rada nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Finansowanie leku wymagałoby ponownej analizy ekonomicznej w populacji z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53 oraz bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i wprowadzenia bardziej efektywnego instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu do propozycji wnioskodawcy.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137 z kategorią dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Ibrutyn b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p><i>(...) Zaprezentowane dowody kliniczne są niskiej jakości i na obecnym etapie rozwoju leku nie ma wystarczających przesłanek, na podstawie których można by mówić o udowodnionej skuteczności ibrutynibu. (...) Wyniki analizy ekonomicznej, bazującej na niskiej jakości dowodach klinicznych, są skrajnie niepewne i mało wiarygodne. (...) Złożony wniosek dotyczy pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową niezależnie od ich genotypu. Zasadne byłoby rozważenie ograniczenia wnioskowanej populacji docelowej do pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53.</i></p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p><i>(...) Ze względu na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, brak bezpośrednich porównań z terapiami stosowanymi w Polsce w leczeniu PBL oraz znacznie wyższe koszty w porównaniu z terapiami obecnie stosowanymi (przekraczające znacznie próg ustawowy dla ICUR) lek Imbruvica (ibrutynib) nie powinien na obecnym etapie jego rozwoju być finansowany ze środków publicznych.</i></p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Imbruvica ( brutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps.: ██████████</li> <li>• Imbruvica ( brutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl.: ██████████</li> <li>• Imbruvica ( brutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl.: ██████████</li> <li>• Imbruvica ( brutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl.: ██████████</li> </ul>
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	<p>W ramach programu lekowego</p>
<p><b>Poziom odpłatności</b></p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p><b>Grupa limitowa</b></p>	<p>Istniejąca grupa limitowa: 1166.0, Ibrutynib</p>

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

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową brutyn bem
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wykluczające udział w programie	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Imbruvica obejmuje leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53). Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Imbruvica będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”, o odpowiednio zmienionych zapisach.

Proponowany poziom odpłatności jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

#### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają finansowanie leku Imbruvica w ramach istniejącej grupy limitowej „1166.0, Ibrutynib”. Wnioskodawca wskazuje w analizach, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych leku Imbruvica.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie refundowana jest jedna prezentacja leku Imbruvica – kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps. Jak wskazano w AWA Imbruvica nr OT.4231.59.2021<sup>1</sup> w opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT nie ma danych mogących sugerować istnienie różnic pomiędzy skutecznością ibrutynibu w postaci kapsułek i tabletek. Ponadto w australijskich rekomendacjach refundacyjnych (patrz rozdz. 9 AWA) uznano biorównoważność tabletek i kapsułek Imbruvica.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

**Przewlekła białaczka limfocytowa** – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich nacieki do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziona w wyniku opóźnionego 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 rąbkim 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 delekcji 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 2019 r. na stronie internetowej KRN zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 wynosiła 2023. 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 delekcja 13q14, głównie ze zmutowaną konfiguracją IgHV. Natomiast najrzadziej u pacjentów występuje delekcja 17p, zwykle z postacią niezmutowaną IGvH), stwierdza się ją u około 7% pacjentów przy rozpoznaniu choroby. Częstość występowania delekcji 17p zwiększa się do 30–40% wraz z progresją PBL.

<sup>1</sup>  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/173/AWA/2022\\_01\\_28\\_OT\\_AWA\\_OT.4231.59.2021\\_Imbruvica\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AWA/2022_01_28_OT_AWA_OT.4231.59.2021_Imbruvica_BIP_REOPTR.pdf)  
(dostęp: 17.10.2022 r.)



## 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.4231.59.2021 Imbruvica

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2014-2021 odnotowano odpowiednio 15 711, 16 668, 17 945, 18 866, 19 764, 20 772, 19 996, 20 464 pacjentów  $\geq 18$  r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10 w roku:	liczba pacjentów $\geq 18$ r.ż. (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa
2014	15 711
2015	16 668
2016	17 945
2017	18 866
2018	19 764
2019	20 772
2020	19 996
2021	20 464

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Do dnia zakończenia raportu nie otrzymano opinii ekspertów.

### 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](https://ptok.pl/strona-glowna)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.10.2022 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: chronic lymphocytic leukaemia, chronic lymphocytic leukemia, przewlekła białaczka limfocytowa. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2019-2022, w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2022, brytyjskie 2022 oraz europejskie ESMO 2020.

W przypadku choroby odpornej lub nawrotowej dobór leczenia zależy od wielu czynników takich jak czas od zakończenia poprzedniej terapii, rodzaj wcześniej stosowanej terapii, czy ogólny stan pacjenta.

O ile w pierwszej linii leczenia na wybór terapii istotny wpływ ma obecność (lub brak stwierdzenia) mutacji TP53 lub delecji 17p, o tyle w kolejnych liniach proponowane terapie są takie same, a ich dobór zależy od stosowanych uprzednio terapii.

Zalecane są: inhibitory BTK (akalabrutynib, **ibrutynib**), inhibitor BCL2 (wenetoklaks±rytuksymab), inhibitory PI3K (idelalizyb+rytuksymab), chemioimmunoterapia (bendamustyna+rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab). Należy zauważyć, że w najnowszych wytycznych NCCN 2022 ibrutynib nie jest lekiem preferowanym (został wskazany jako jeden z pozostałych zalecanych schematów, ale ma najwyższy poziom rekomendacji – 1).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2022 wersja 1.2023</b> (Stany Zjednoczone) Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie:</u></b> <b><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p (druga i kolejne linie terapii):</u></b> Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib (1)</li> <li>• wenetoklaks ± rytuksymab (1)</li> <li>• wenetoklaks</li> <li>• zanubrutynib</li> </ul> <p>Pozostałe zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ibrutynib</b> (1)</li> <li>• alemtuzumab ± rytuksymab</li> <li>• duwelizyb</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• idelalizyb ± rytuksymab</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab</li> </ul> <p><b><u>Brak mutacji TP53 lub delecja 17p (2 lub 3 linia terapii):</u></b> Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BTKi: akalabrutynib (1) lub zanubrutyn b</li> <li>• Inhibitor BCL-2: wenetoklaks + rytuksymab (1)</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ibrutynib</b> (1)</li> <li>• wenetoklaks</li> </ul> <p>Przydatne w szczególnych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzenie terapii wenetoklaksem + obinutuzumab</li> </ul> <p>Inne terapie zalecane w przypadku nawrotów (do zastosowania po terapiach opartych na BTKi i wenetoklaksie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory PI3K: duwelizyb lub idelalizyb ± rytuksymab</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioimmunoterapia lub immunoterapia: bendamustyna + rytuksymab (2B dla pacjentów <math>\geq 65</math> r.ż. lub <math>&lt; 65</math> r.ż. z poważnymi chorobami współistniejącymi); FCR; lenalidomid <math>\pm</math> rytuksymab; obinutuzumab; HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab (2B)</li> </ul> <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p><b>BSH 2022</b> (Wielka Brytania)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> BSH</p>	<p><b><u>Terapie zalecane w przypadku choroby nawrotowej/opornej</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>terapię w drugiej linii: BTKi (akalabrutynib, <b>ibrutynib</b>), wenetoklaks <math>\pm</math> rytuksymab,</li> <li>terapię w trzeciej linii: wenetoklaks <math>\pm</math> rytuksymab, BTKi (akalabrutynib, <b>ibrutynib</b>), PI3Ki (idelalizyb + rytuksymab)</li> <li>inhibitory celowane są leczeniem z wyboru w przypadku nawrotu CLL (BTKi lub BCL2i <math>\pm</math> rytuksymab) (GRADE IB)</li> <li>u pacjentów z nawrotem po BTKi zaleca się schematy oparte na wenetoklaksie, niezależnie od statusu TP53 (GRADE IIB)</li> <li>u pacjentów z nawrotem po schemacie opartym na wenetoklaksie (leczenie o określonym czasie) należy rozważyć ponowne leczenie <b>BTKi</b> (GRADE III) lub wenetoklaksem w zależności od trwania PFS (GRADE III)</li> <li>u pacjentów z nawrotem, którzy nie tolerują ibrutynibu, zaleca się schematy oparte na wenetoklaksie lub akalabrutyn b, w zależności od przyczyny nietolerancji (GRADE IIB)</li> <li>u pacjentów z nawrotem na BTKi należy kontynuować leczenie do momentu rozpoczęcia terapii alternatywnej (GRADE III)</li> <li>u pacjentów, u których nie można zastosować BTKi lub BCL2i, zaleca się idelalizyb + rytuksymab (GRADE IIB)</li> <li>pacjenci z podwójnie oporną CLL po BTKi i BCL2i powinni zostać skierowani do badań klinicznych</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>B – średni, kolejne badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na decyzję</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>I silna</p> <p>II słaba</p>
<p><b>PTHIT PALG-CLL 2021</b> (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></b></p> <p>Terapia z pierwszej linii może zostać powtórzona, jeśli do nawrotu doszło po 3 latach od zakończenia poprzedniej terapii. W przypadku objawowego nawrotu w ciągu 3 lat po terapii ograniczonej w czasie należy zmienić schemat leczenia, niezależnie od typu leczenia.</p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory BCR (<b>ibrutynib</b>, akalabrutynib),</li> <li>skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab,</li> <li>wenetoklaks w monoterapii,</li> <li>skojarzenie idelalizyb + rytuksymab,</li> <li>allo-HSCT (u pacjentów z opornością na immunochemioterapię, z dobrą odpowiedzią na nowe terapie celowane lub pacjentów z opornością na immunochemioterapię i nowe terapie celowane lub transformacja do zespołu Richtera, klonalnie związana z CLL po uzyskaniu remisji po leczeniu farmakologicznym).</li> </ul> <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>skojarzenie wenetoklaks + rytuksymab (przez 24 miesiące),</li> <li>inhibitory BCR (<b>ibrutynib</b>, akalabrutynib jako leczenie ciągłe),</li> <li>alternatywą jest zastosowanie skojarzenia idelalizyb + rytuksymab (leczenie ciągłe).</li> </ul> <p>Immunochemioterapia może być zastosowana u chorych z brakiem del17p/mutacji TP53 wyłącznie, jeśli nie są dostępne inne opcje leczenia.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> nie podano.</p>
<p><b>PTOK 2020</b> (Polska)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></b></p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory BCR (<b>ibrutynib</b>, idelalizyb + rytuksymab) [2, A]</li> <li>wenetoklaks (chorzy na CLL z del17p/mutTP53, u których leczenie inhibitorem BCR jest nieodpowiednie lub się nie powiodło) [2, B] <math>\pm</math> rytuksymab (do 24 mies.)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą [4, C]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• rytuksymab</li> <li>• alemtuzumab</li> <li>• badania kliniczne</li> <li>• allo-HSCT (u osób z grupy wysokiego ryzyka (obecność delecji 17p/mutacji TP53 i/lub złożonego kariotypu) jest zalecany po niepowodzeniu 2. linii terapii i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorem BCR lub lekiem w badaniu klinicznym. Należy również go stosować u chorych z opornością lub progresją po leczeniu inhibitorami BCR, którzy otrzymali leczenie w postaci antagonisty BCL2, niezależnie od tego, czy uzyskano obiektywną odpowiedź) [4, B].</li> </ul> <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p:</u></p> <p>a. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie wynosi &gt; 24–36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory BCR</li> <li>• schematy z lekami niestosowanymi wcześniej (np. BR)</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• wenetoklaks (chorzy bez del17p/mutTP53 po niepowodzeniu leczenia immunochemioterapią i inhibitorem BCR)</li> <li>• badania kliniczne</li> <li>• allo-HSCT (u pacjentów z grupy standardowego ryzyka (brak delecji 17p/mutacji TP53, brak złożonego kariotypu, delecji 11q) procedura ta jest zalecana przy braku odpowiedzi lub progresji po leczeniu inhibitorami BCR) [4, B].</li> </ul> <p>b. gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie nie wynosi &gt; 24–36 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzenie schematu stosowanego w poprzedniej linii leczenia, np. FCR/CCR (ew. w zmniejszonych dawkach)</li> <li>• BR</li> <li>• inhibitory BCR</li> <li>• HDMP + rytuksymab</li> <li>• badania kliniczne</li> </ul> <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>Sila 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><b>ESMO 2020</b> (Europa)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Leczenie choroby nawrotowej/opornej</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ibrutynib</b> lub akalabrutynib [I, A]</li> <li>• wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowaniu wcześniej ibrutynibu - preferowana terapia) [I, A]</li> <li>• wenetoklaks (po zastosowanym wcześniej chemioimmunoterapia i BCRi) [III, B]</li> <li>• Idelalizyb + rytuksymab [II, B]</li> <li>• rozważenie zastosowania allo-HSCT u pacjentów w grupie fit</li> </ul> <p><u>Wczesny nawrót (&lt;36 miesięcy):</u> <b>ibrutynib</b> lub akalabrutynib [I, A], wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutynibu, preferowana terapia) [I, A], wenetoklaks (po zastosowaniu wcześniej chemioimmunoterapii i BCRi) [III, B], Idelalizyb + rytuksymab [II, B].</p> <p><u>Późny nawrót (&gt;36 miesięcy):</u> powtórzenie terapii pierwszej linii [II, B] lub zmiana na <b>ibrutynib</b> lub akalabrutynib, wenetoklaks + rytuksymab (po zastosowanym wcześniej ibrutynibu, preferowana terapia), idelalizyb + rytuksymab, chemioimmunoterapia (nie zaleca się powtarzania FCR).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</p> <p>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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><i>Siła rekomendacji:</i></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: allo-HSCT – przeszczepienie allogeniczných krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); BCL2i – inhibitory BCL2 (ang. *B-cell lymphoma-2 inhibitors*); BR – bendamustyna, rytuksymab; BTKi – inhibitory BTK (ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitors*); CCR – kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; HDMP – wysokie dawki metylprednizolonu (ang. *high-dose methylprednisolone*)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrowia z 2022 r. poz. 90), w leczeniu 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 co najmniej drugiej linii leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), w skojarzeniu z rytuksymabem,
    - w monoterapii, w co najmniej trzeciej linii leczenia u pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem.
  - Ibrutynib (Załącznik B.92. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)) – do stosowania w opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczce limfocytowej u pacjentów:
    - z obecnością delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53,
    - bez delecji 17p lub mutacji TP53, jeśli dodatkowo wystąpiło jedno z poniższych kryteriów:
      - nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20
      - przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B.103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24. mies. od zakończenia poprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia poprzedniego leczenia)

- toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anti-CD20.
- W ramach katalogu chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna i bendamustyna.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem	<p>Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej (...) w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej w pierwszej kolejności, poza ibrutynibem, zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akalabrutynib,</li> <li>• wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem,</li> <li>• wenetoklaks w monoterapii,</li> <li>• idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem.</li> </ul> <p>Pośród wymienionych opcji terapeutycznych jedynie wenetoklaks, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wenetoklaks w monoterapii jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, z obecnością delekcji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem (Obwieszczenia MZ). Wskazanie refundacyjne dla wenetoklaksu w monoterapii nie pokrywa się więc z analizowanym wskazaniem. W związku z powyższym, akalabrutynib, wenetoklaks w monoterapii oraz idelalizyb w połączeniu z rytuksymabem nie stanowią komparatora dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych.</p> <p>Schemat stanowiący połączenie wenetoklaksu z rytuksymabem zgodnie z programem lekowym B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD 10: C.91.1), może być stosowany u dorosłych chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), a więc w populacji zbliżonej do wnioskowanej. Mając powyższe na uwadze, wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem stanowi komparator dla ibrutynibu w analizowanej populacji chorych.</p>	Wybór komparatora uznano za prawidłowy.

W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 2.09.2022 r. (znak OT.4231.34.2022.AZ.2) Agencja zasugerowała wnioskodawcy zasadność uwzględnienia w analizach dodatkowego komparatora – akalabrutynibu. W ww. piśmie wskazano, iż lek Calquence (akalabrutynib) podlegał ocenie Agencji w 2021 roku we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, a także jest zarejestrowany we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego. Lek ten otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa oraz stanowisko Rady Przejrzystości. Biorąc pod uwagę, że postępowanie refundacyjne dla leku Calquence jest w toku oraz mając na względzie, iż akalabrutynib i ibrutynib należą do tej samej grupy leków (inhibitory receptora limfocytu B), a także pozycjonowane są na tym samym miejscu w wytycznych klinicznych, w analizach należy przeprowadzić porównanie również względem tej terapii. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi wskazał, iż na podstawie analizy weryfikacyjnej dla leku Calquence (akalabrutynib) (...) można stwierdzić, że wnioskowana populacja dla akalabrutynibu w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej nie obejmowała wszystkich chorych i była zbliżona do zawężonej populacji, w której obecnie finansowany jest ibrutynib, a więc populacji, która nie jest analizowana w ramach niniejszego raportu. Raport HTA dotyczy rozszerzenia wskazań dla ibrutynibu, które nie są pokrywane przez spodziewane wskazanie dla akalabrutynibu. Biorąc pod uwagę powyższe uzasadnienie, w ramach niniejszej analizy uznano za zasadne uwzględnienie wyłącznie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem jako technologii alternatywnej dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.

## 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 klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) ibrutynibu stosowanego w *monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.*

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	<ul style="list-style-type: none"> <li>- populacji chorych z Chin lub Japonii;</li> <li>- populacja chorych inna 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)</li> </ul>	-
<b>Interwencja</b>	Ibrutynib w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z ChPL Imbruvica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia ibrutynbem;</li> <li>- brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce)</li> </ul>	-
<b>Komparatory</b>	Wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem (VR)	-	-
<b>Punkty końcowe</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> <li>- przeżycie całkowite (OS);</li> <li>- odpowiedź na leczenie.</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane;</li> <li>- zgony.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;</li> <li>- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia</li> </ul>	-
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Badania pierwotne (prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną);</li> <li>- Badania efektywności praktycznej;</li> <li>- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków;</li> <li>- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań)</li> </ul>	-
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje w językach polskim i angielskim	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba chorych leczonych ibrutynbem: &lt;100 (badania kliniczne), &lt;500 chorych (badania efektywności praktycznej);</li> <li>- nieadekwatny cel badania;</li> <li>- publikacje w językach innych niż polski i angielski</li> </ul>	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 23.02.2022 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*ibrutinib*) oraz wskazania (*chronic lymphocytic leukemia*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.10.2022 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

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

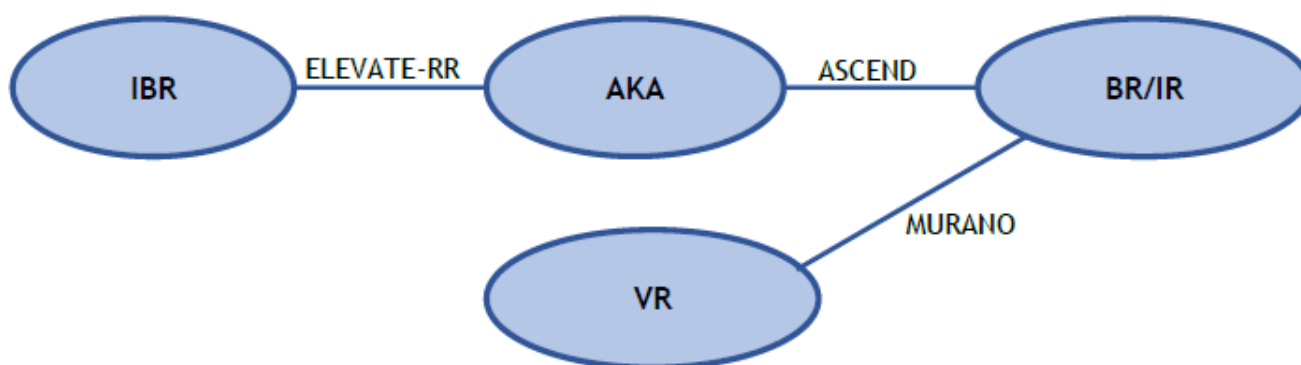
W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ibrutinib z wybranym komparatorem, tj. skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem, we wnioskowanej populacji. W związku z tym do przeglądu włączono niezależne badania pierwotne III fazy z randomizacją bez zaślepienia (open-label) dla interwencji i komparatora, których wyniki zestawiono:

- RESONATE, porównujące ibrutinib (IBR) z ofatumumabem (OFA),
- MURANO, porównujące wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (VR) z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR).

Ze względu na nieodnalezienie bezpośredniego porównania zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Nie było możliwości przeprowadzenia prostego porównania, dlatego wykonano podwójne porównanie z wykorzystaniem komparatorów pośrednich. Włączono do niego badania:

- ELEVATE-RR porównujące IBR z akalabrutynibem (AKA),
- ASCEND porównujące AKA z BR oraz idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (IR)

oraz wymienione powyżej badanie MURANO. Wykonano porównanie pośrednie wykorzystując metodę Buchera<sup>1</sup>, pod warunkiem akceptacji braku homogeniczności wybranych badań.



Rysunek 1. Schemat porównania pośredniego IBR vs VR (AKL wnioskodawcy s. 41)

Ponadto do przeglądu włączono dwa badania efektywności praktycznej, w których oceniano skuteczność ibrutinibu stosowanego u dorosłych z PBL, po co najmniej jednej linii leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej (publikacje Hillmen 2018 i Morabito 2021) oraz dwa opracowania wtórne: Chen 2019 (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w leczeniu opornej i nawrotowej CLL) i NICE 2018 (publikacja mająca na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności

<sup>1</sup> Metoda Buchera umożliwia porównanie skuteczności technologii, dla których nie ma dostępnych porównań bezpośrednich. Jest to metoda dostosowanego porównania pośredniego, wprowadzona w celu obliczania OR, gdy chcemy porównać A z C, mając do dyspozycji porównania bezpośrednie między A i B oraz B i C. Może być przekształcona do obliczania innych parametrów EBM. (na podst. Szwarz 2019)



kosztowej schematu VR, w której przedstawiono m.in. wyniki porównania z IBR; zaprezentowano wyniki porównania przeprowadzonego przez ekspertów NICE).

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

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<b>Badanie dla interwencji – IBR</b>			
<p><b>RESONATE</b> (Brown 2018, Barrientos 2018, Munir 2019; NCT01578707) <u>Źródło finansowania:</u> Pharmacyclis, Janssen</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (76 ośrodków w 10 krajach: USA, Australia, Austria, Belgia, Francja, Irlandia, Włochy, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania), - otwarte (niezaślepienie), randomizowane badanie kliniczne III fazy, - mediana czasu obserwacji: publ kacja Brown 2018: 19 mies.; publ kacja Munir 2019: 65,3 mies. - interwencje: IBR: 420 mg (3x 140 mg), doustnie<sup>1</sup>, 1x dziennie, do stwierdzenia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności; OFA: dożylnie, 12 dawek przez 24 tyg. lub do stwierdzenia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, tydz. 1.: 300 mg, tydz. 2.-8.: 2 000 mg 1x/tydz., tydz. 12., 16., 20., 24.: 2 000 mg (co 4 tyg.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagającym terapii, - chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, - nieodpowiedni kandydaci do leczenia analogami puryny (krótka przerwa bez progresji choroby po chemioimmunoterapii, choroby współistniejące, wiek <math>\geq 70</math> lat lub delecja chromosomu 17p13.1), - ECOG 0 1, - bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 750</math> komórek/<math>\mu</math>l, - liczba płytek krwi <math>\geq 30 000</math> komórek/<math>\mu</math>l, - odpowiednia czynność wątroby i nerek,  <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - pacjenci wymagający leczenia warfaryną lub silnymi inhibitorami CYP3A4/5  <u>Liczba pacjentów:</u> N=391 IBR: n=195 (w tym z SLL: 10 (5%)) OFA: n=196 (w tym z SLL: 8 (4%))</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS (wg oceny niezależnej komisji)  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS; - ORR; - jakość życia mierzona kwestionariuszem EORT-QLQ-C30</p>
<b>Badanie dla komparatora – VR</b>			
<p><b>MURANO</b> (Seymour 2018, Kater 2019, Kater 2020, abstrakty Kater 2020a, Wu 2021; NCT02005471) <u>Źródło finansowania:</u> Genentech (część grupy Roche) oraz AbbVie</p>	<p>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (111 ośrodków w 20 krajach: USA, Australia, Austria, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Kanada, Włochy, Polska, Korea Płd., Holandia, Nowa Zelandia, Niemcy, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania, Węgry, Rosja), - otwarte (niezaślepienie), randomizowane badanie kliniczne III fazy, - mediana czasu obserwacji: publ kacja Seymour 2018: 23,8 mies.; publ kacja Kater 2020: 48 mies.; abstrakty Kater 2020a: 59,2 mies. (0-71,5); Wu 2021: 59,2 mies. - interwencje: VR (VER+RIT): VER: tabletki, doustnie, początkowa dawka 20 mg 1x na dobę, zwiększana co tydzień do maksymalnej dawki 400 mg w ciągu 5 tyg., 400 mg na dobę od 6. tyg. do progresji choroby lub 2 lat RIT: dożylnie, 375 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia 1. cyklu, 500 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia cykli 2.-6. BR (BEN +RIT):</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - wiek <math>\geq 18</math> lat, - diagnoza opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej terapii, - chorzy, którzy otrzymali 1-3 wcześniejsze terapie (w tym co najmniej jeden schemat chemioterapii; pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie BEN, kwalifikowali się do badania pod warunkiem, że czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił co najmniej 24 mies.), - ECOG 0-1, - odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek i wątroby  <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - przekształcenie przewlekłej białaczki limfocytowej w postać agresywną lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego przez CLL, - wcześniejszy allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych, - duża dysfunkcja narządów, - czynna infekcja, - inny nowotwór złośliwy, - ciąża lub karmienie piersią,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS (wg oceny badacza)  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - PFS (wg oceny niezależnej komisji); - ORR; - OS; - jakość życia mierzona kwestionariuszem EORT-QLQ-C30</p>

<sup>1</sup> W publikacjach dot. badania RESONATE nie ma informacji o rodzaju postaci doustnej (kapsułki czy tabletki). Jedynie w publikacji Munir 2019 w bibliografii powołano się na ulotkę dla leku Imbruvica dotyczącą kapsułek. Jak wskazano w rozdz. 3.1.2.3 oraz 9 brutyn b w postaci tabletek uznano za postać biorównoważną kapsułkom i wprowadzono do refundacji w roku 2020 (w Australii i Francji).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	BEN: dożylnie, 70 mg/m <sup>2</sup> , dzień 1. i 2. w każdym 28-dniowym cyklu, 6 cykli; RIT: dożylnie, 375 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia 1. cyklu, 500 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia cykli 2. 6.	- przyjmowanie warfaryny (podczas zwiększania dawki wenetoklaksu) lub silnych inh bitorów/ induktorów CYP3A4  <u>Liczba pacjentów:</u> N=389 VR: n=194 BR: n=195	
<b>Badania włączone do porównania pośredniego – IBR vs VR</b>			
<b>ELEVATE-RR</b> (Byrd 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Acerta Pharma (Grupa Astra Zeneca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (132 ośrodki w 15 krajach),</li> <li>- otwarte (niezaślepienie), randomizowane badanie kliniczne III fazy,</li> <li>- hipoteza: non-inferiority;</li> <li>- mediana czasu obserwacji: 40,9 mies. (0,0-59,1)</li> <li>- interwencje:                AKA: AKA doustnie w dawce 100 mg, 2× dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.                IBR: ibrutynib doustnie w dawce 420 mg, 1 × dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej leczenia wg wytycznych iwCLL; - zastosowanie wcześniej ≥1 terapii CLL; - potwierdzona obecność delekcji 17p i/lub 11q; - wiek: ≥18 lat; - stan sprawności wg. ECOG 0-2  <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - rozpoznany chłoniak ośrodkowego układu nerwowego lub białaczka z zajęciem OUN; - rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera; - wcześniejsze leczenie IBR lub inhibitorem BCR lub inhibitorem BCL-2; - leczenie ChT, radioterapią wiązką zewnętrzną, przeciwciałami przeciwnowotworowymi lub lekiem eksperymentalnym w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki ocenianych leków; - chorzy z istotną chorobą sercowo-naczyniową, przebyłym udarem lub krwotokiem śródczaszkowym (w okresie 6 mies. przed randomizacją), niekontrolowaną autoimmunologiczną niedokrwistością hemolityczną lub idiopatyczną plamicą małopłytkową czy skazą krwotoczną w wywiadzie  <u>Liczba pacjentów:</u> N=533 AKA: 268 IBR: 265	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS w ocenie niezależnej komisji  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS - ORR - bezpieczeństwo
<b>ASCEND</b> (publikacja Ghia 2020 oraz abstrakt Jurczak 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Acerta Pharma (członek grupy AstraZeneca)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe, międzynarodowe (102 ośrodki w 25 krajach);</li> <li>- otwarte (niezaślepienie), randomizowane badanie kliniczne III fazy,</li> <li>- mediana okresu obserwacji: 16,1 mies. (0,03-22,4)</li> <li>- interwencje:                AKA: AKA doustnie w dawce 100 mg, 2× dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.                BR (BEN +RIT):                BEN: dożylnie, 70 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1. i 2. w każdym 28-dniowym cyklu, 6 cykli;                RIT: dożylnie, 375 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia 1. cyklu, 500 mg/m<sup>2</sup> 1. dnia cykli 2.-6.                IR (IDE+RIT):                IDE: doustnie, 150 mg 2x dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</li> </ul>	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej wymagającej leczenia wg wytycznych iwCLL; - zastosowanie wcześniej ≥1 terapii CLL, jeśli stosowano przeciwciało anti-CD20 pacjent musiał przyjąć ≥2 dawki; - wiek: ≥18 lat; - stan sprawności wg. ECOG 0-2  <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - rozpoznany chłoniak ośrodkowego układu nerwowego lub białaczka z zajęciem OUN; - rozpoznana białaczka prolimfocytowa lub zespół Richtera w wywiadzie lub podejrzenie zespołu Richtera; - wcześniejszy allogeniczny lub autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ciągu 6 mies. od przyjęcia 1. dawki terapii lub obecność lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi  <u>Liczba pacjentów:</u> N=310	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS w ocenie niezależnej komisji  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS - ORR - PFS w ocenie badacza

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	RIT: dożylnie, 375 mg/m <sup>2</sup> 1. dnia 1. cyklu, 500 mg/m <sup>2</sup> co 2 tyg. – 4 dawki, następnie co 4 tyg. – 3 dawki (łącznie 8 wlewów).	AKA: n=155 BR/BR+IR: n=155	
<b>Badania efektywności praktycznej</b>			
<b>Morabito 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> <sup>§</sup>	- wieloośrodkowe, międzynarodowe (23 ośrodki w 3 krajach: Włochy, Szwajcaria, Izrael); - badanie retrospektywne; - obserwacyjne; - kohortowe; - badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; - mediana okresu obserwacji: 1,8 roku (ok. 21,6 mies.) - interwencje: IBR, IR (IDE+RIT); nie podano dawkowania	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z oporną lub nawrotową CLL; - uprzednio leczeni jedynie ChT  <u>Liczba pacjentów:</u> N=675 IBR: n=563 IR: n=112	<u>Pierwszorzędowy:</u> - OS
<b>Hillmen 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC	- wieloośrodkowe, międzynarodowe (w 30 krajach); - badanie retrospektywne; - obserwacyjne; - bez grupy kontrolnej; - mediana okresu obserwacji: 5,78 mies. (0,03 - 18,73 mies.) - interwencja: IBR doustnie w dawce 420 mg, 1 × dziennie do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	<u>Kryteria włączenia:</u> - analogiczne do kryteriów włączenia w badaniu RESONATE  <u>Liczba pacjentów:</u> N=2 908	<u>Pierwszorzędowy:</u> Porównanie między wynikami badania klinicznego a stosowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej

<sup>§</sup> Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC), Grant/Award Number: 9980 and 21198; Fondazione CaRiCal co-financed Multi-Unit Regional Grant, Grant/Award Number: 16695; Investigator Grant, Grant/Award Number: IG-21687 and IG-5506; Progetto Ricerca Finalizzata, Grant/Award Number: PE 2016-02362756 and RF-2018-12365790; Ministero della Salute, Rome, Italy; Compagnia S. Paolo, Turin, Italy, Grant/Award Number: 2017.0526; Ministry of Health; BEAT Leukemia; GILEAD Sciences Srl, Grant/Award Number: ISR-17-10250

\* EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz składa się z 30 pozycji w 15 domenach: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach (zaangażowanie w sytuacje życiowe, związane z życiem rodzinnym, relacjami partnerskimi, obowiązkami domowymi, pracą zarobkową, studiami, życiem społecznym (w tym interakcjami z przyjaciółmi), spędzaniem czasu wolnego, zaangażowaniem społecznym (w tym wolontariatem) oraz życiem codziennym), funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, ogólna ocena QoL, zmęczenie, ból, nudności/wymioty, utrata apetytu, duszności, zaburzenia snu, biegunka, zaparcia i finansowe skutki choroby. Dla wszystkich domen sumuje się wyniki pozycji i przekształca liniowo w skalę od 0 do 100, gdzie wyższy wynik w skali funkcjonowania świadczy o lepszym funkcjonowaniu, zaś wyższy wynik w skali objawów świadczy o większym obciążeniu objawami. [Giesinger 2020]

Skróty: AKA – akalabrutynib; bd – brak danych; BEN – bendamustyna; BR – bendamustyna+rytuksymab; ChT – chemioterapia; CLL – przewlekła białaczka limfocytowa; IBR – brutyn b; IDE – idelalizyb; IR – idelalizyb+rytuksymab; OFA – ofatumumab; ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); RIT – rytuksymab; SLL – chłoniak z małych limfocytów (ang. *small lymphocytic lymphoma*); VEN – wenetoklaks; VR – wenetoklaks+rytuksymab

Szczegółowe opisy badań RESONATE, MURANO, badań efektywności praktycznej Morabito 2021 i Hillmen 2018 oraz opracowań wtórnych (Chen 2019 i NICE 2018) znajdują się w rozdziałach 4.1., 4.2., 7. i 13.11 AKL wnioskodawcy. Wnioskodawca nie przedstawił charakterystyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (ELEVATE-RR i ASCEND). Wskazano jedynie, że badania zostały opisane w rozdziale 16.17.1 i 16.17.2 AKL dołączonej do wniosku refundacyjnego dla leku Calquence (nr w BIP 143/2021).

Badania ELEVATE-RR, ASCEND i MURANO zostały włączone do porównania pośredniego pod warunkiem akceptacji ich heterogeniczności. W zakresie włączonej populacji badania różniły się m.in. akceptowanym poziomem ECOG (0-1 w badaniu MURANO; 0-2 w badaniach ELEVATE-RR i ASCEND); w badaniu ELEVATE-RR kryterium włączenia stanowiło obciążenie delecją 17p i/lub 11q (w pozostałych badaniach nie było warunków dotyczących obciążenia mutacjami); do badania MURANO włączano pacjentów, którzy przyjęli 1-3 wcześniejszych terapii (ostatecznie włączono 5 pacjentów, którzy otrzymali >3 terapie), w badaniach ELEVATE-RR i ASCEND akceptowano pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną linię leczenia. Badania różniły się również medianami czasu obserwacji: ELEVATE-RR 40,9 mies. (0,0-59,1), ASCEND 16,1 mies. (0,03-22,4) i MURANO 23,8 mies. (0,0-37,4). Dla niektórych punktów końcowych są dostępne dane dla dłuższych czasów obserwacji.

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

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań pierwotnych włączonych do przeglądu zgodnie ze skalą Cochrane. Zgodnie z oceną wnioskodawcy badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen. Nieznane ryzyko błędu wskazano dla domen: „ukrycie kodu randomizacji” i „zaślepienie badaczy i pacjentów”.

Analitycy Agencji ocenili ryzyko dla domeny „ukrycie kodu randomizacji” w badaniu MURANO jako niskie. W domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko dla obu badań (RESONATE i MURANO) analitycy Agencji ocenili jako wysokie – oba badania nie były zaślepione (open-label).

**Tabela 11. Ocena ryzyka błędu dla badań RESONATE i MURANO wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
<b>RESONATE</b>	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>MURANO</b>	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca nie przedstawił oceny jakości badań ELEVATE-RR i ASCEND wykorzystanych w porównaniu pośrednim. W ocenie analityków Agencji zgodnie ze skalą Cochrane badania te charakteryzowały się wysokim ryzykiem błędu jedynie w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” – oba badania nie były zaślepione (open-label).

**Tabela 12. Ocena ryzyka błędu dla badań ELEVATE-RR i ASCEND wg Cochrane przeprowadzona przez analityków Agencji**

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
<b>ELEVATE-RR</b>	niskie	nieznane	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>ASCEND</b>	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość publikacji Chen 2019 i NICE 2018 oceniono jako niską, ze względu na brak podania listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem oraz brak oceny wpływu błędu publikacji, a także braki w innych domenach.

W ocenie analityków Agencji jakość publikacji jest krytycznie niska, ze względu na negatywną ocenę w więcej niż jednej krytycznej domenie.

**Tabela 13. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 przeprowadzona przez wnioskodawcę**

Ocena krytycznych domen	Chen 2019	NICE 2018
<b>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</b>	+	+
<b>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</b>	+	±
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</b>	-	-
<b>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)</b>	+	+
<b>Adekwatność metod meta analitycznych (pozycja 11)</b>	+	+
<b>Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</b>	+	+
<b>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</b>	-	-
<b>Ocena końcowa</b>	niska	niska

Badania efektywności praktycznej oceniono w skali NICE służącej do oceny badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) oraz w skali Newcastle Ottawa Scale (NOS) służącej do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych.

Badanie Hillmen 2018 oceniono w skali NICE na 5/8 punktów, ze względu na brak jasnej definicji punktów końcowych, brak prospektywnego charakteru oraz brak informacji o kolejności włączania pacjentów. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

**Tabela 14. Ocena wiarygodności badania Hillmen 2018 w skali NICE przeprowadzona przez wnioskodawcę**

Pytanie	Hillmen 2018
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno sformułowany?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie miało charakter prospektywny?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	1
<b>SUMA</b>	<b>5/8</b>

Badanie Morabito 2021 oceniono w skali NOS na 8/9 punktów, ze względu na niewystarczający do oceny efektów zdrowotnych czas obserwacji. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Do badania RESONATE włączono dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) wymagających terapii, natomiast w badaniu MURANO populację stanowili dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową wymagającą terapii. Różnice w kryteriach włączenia m. in. w zakresie liczby wcześniejszych terapii (do badania RESONATE włączono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, a do badania MURANO chorych, którzy stosowali uprzednio od jednej do trzech linii leczenia) mają wpływ na wyjściową charakterystykę populacji w obu badaniach. W badaniu RESONATE 49% stanowili pacjenci, którzy otrzymali uprzednio co najmniej trzy terapie, natomiast w badaniu MURANO odsetek chorych po co najmniej trzech wcześniejszych terapiach wyniósł jedynie 16%. Ponadto, odsetek chorych wysokiego ryzyka według skali Rai (skali oceny stanu zaawansowania CLL) wyniósł 56% w badaniu RESONATE i 18% w badaniu MURANO. Podsumowując, do badania RESONATE włączono chorych w znacznie bardziej zaawansowanym stadium choroby nowotworowej, co może istotnie wpływać na wyniki uzyskane w badaniu.

#### Komentarz analityków Agencji:

Jak wskazano powyżej do badania RESONATE poza pacjentami z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) włączano również pacjentów z chłoniakiem z małych limfocytów (SLL); w grupie stosującej IBR było to 10 pacjentów (5%), zaś w grupie stosującej OFA: 8 pacjentów (4%).

- Badania włączone do analizy charakteryzują się umiarkowaną jakością w skali Jadada (2 punkty/ 5 punktów), co wynika z braku opisu procesu randomizacji oraz przeprowadzenia badań bez zaślepienia próby (badania otwarte).
- Procesy randomizacji w obu badaniach były skuteczne i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup z wyjątkiem odsetka pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby III IV wg klasyfikacji Rai (badanie MURANO), który był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów leczonych wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Poza wskazanymi powyżej różnicami w ocenie jakości badań między oceną wnioskodawcy i analityków Agencji dla badań RESONATE i MURANO (ocena wg Cochrane) oraz Chen 2019 i NICE 2018 (ocena w skali AMSTAR2) oraz ograniczeniami opisanymi przez wnioskodawcę, analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń badań włączonych do analizy klinicznej.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- (...) nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie analizowanej interwencji z wybranym komparatorem, jak również badań umożliwiających przeprowadzenie prostego (jednostopniowego) porównania pośredniego z wykorzystaniem zidentyfikowanych komparatorów pośrednich, tj. akalabrutynibu, ofatumumabu, rytuksymabu lub ibrutynibu w połączeniu z rytuksymabem.

- *Pozostałe badania dla ibrutynibu (Huang 2018, Burger 2019 i ELEVETE-RR) nie zostały uwzględnione w analizie i przeprowadzonym zestawieniu wyników, biorąc pod uwagę krótszy okres obserwacji w badaniach (mediana odpowiednio: 18 mies., 36 mies., 41 mies.) w porównaniu do badania RESONATE (mediana: 65 mies.) i MURANO (mediana: 59,2 mies.) oraz heterogeniczność populacji w porównaniu do badań RESONATE i MURANO (w badaniu Huang 2018 ponad 80% stanowili chorzy z Chin, co stanowiło kryterium wykluczenia z przeglądu; z kolei do badania ELEVETE-RR włączono chorych z ECOG=2 [ok. 8% chorych], w badaniach RESONATE i MURANO uwzględniono chorych z ECOG=0-1).*

#### Komentarz analityków Agencji:

Badania Huang 2018 i Burger 2019 zostały zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W badaniu Huang 2018 porównywano stosowanie IBR z rytuksymabem, jednak odrzucono je ze względu na włączoną populację, w której ponad 80% stanowili pacjenci z Chin, co zostało wskazane przez wnioskodawcę jako kryterium wykluczające. Dodatkowo mediana czasu obserwacji w tym badaniu wynosiła 18 mies. W badaniu Burger 2019 porównywano stosowanie IBR ze skojarzeniem IBR+rytuksymab. Wnioskodawca wskazuje, że to badanie zostało wykluczone ze względu na krótszy czas obserwacji (mediana czasu obserwacji wynosiła 36 mies.). W opinii analityków nie jest to dostateczny powód do wykluczenia badania, biorąc pod uwagę fakt, że wnioskodawca przytacza niektóre wyniki dla krótszych okresów obserwacji (19, 24 mies.). Jednak analiza własna analityków Agencji wykazała, że do badania włączano zarówno pacjentów uprzednio leczonych, jak i nieleczonych, a wyniki zostały przedstawione łącznie, w związku z czym odstąpiono od przytaczania wyników tego badania.

Badanie ELEVETE-RR nie zostało włączone do zestawienia ze względu na krótszy okres obserwacji (41 mies.) oraz różnice w populacji względem badań RESONATE i MURANO (do badania ELEVETE-RR włączano pacjentów z ECOG=2 (7,5% pacjentów w grupie AKA i 8,3% pacjentów w grupie IBR), w badaniach RESONATE i MURANO kryterium włączenia stanowił ECOG=0-1), ale zostało włączone do porównania pośredniego (patrz poniżej).

- *Dodatkowo, pomimo braku homogeniczności badań, przeprowadzono dwustopniowe porównanie pośrednie poprzez badania IBR vs AKA (ELEVETE-RR), AKA vs BR+IR (ASCEND) oraz VR vs BR (MURANO). Komparatory pośrednie uwzględnione w analizie stanowiły akalabrutynib i schemat BR. W badaniu ASCEND schemat BR podawano w ramieniu komparatora w zależności o wyboru badacza (drugą terapię stanowiło połączeniu idelalazybu z rytuksymabem). Bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem otrzymało 36 (23%) chorych w grupie kontrolnej. Ze względu na brak oceny przeżycia całkowitego (OS) i ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w podziale ze względu na otrzymaną terapię, w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki dla całego ramienia komparatora badania ASCEND.*
- *W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji w poszczególnych badaniach. Wyjątek stanowiła ocena przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego, w której uwzględniono wyniki na podstawie publikacji Kater 2020 (mediana okresu obserwacji 48 mies.) biorąc pod uwagę okresy obserwacji w pozostałych badaniach.*
- *Ograniczeniem obu typów przeprowadzonych analiz (zestawienia wyników i dwustopniowego porównania pośredniego) jest niepewność uzyskanych wyników, stąd wyniki i wnioski powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.*

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

- Zgodnie z proponowanym programem lekowym populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane wskazanie dla ibrutynibu, obecnie rozpatrywane rozszerzenie wskazania będzie obejmowało dorośliych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię, bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i bez przeciwwskazania do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

W badaniu RESONATE delecję 17p odnotowano u 32% pacjentów w grupie stosującej IBR i 33% w grupie stosującej OFA, co oznacza, że większość pacjentów była wolna od tego zaburzenia (odpowiednio 68% i 67%). Mutacje w genie TP53 stwierdzono u 51% pacjentów w grupie stosującej IBR i 46% w grupie stosującej OFA, przy czym należy zaznaczyć, że te dane nie były dostępne dla 41 pacjentów w grupie stosującej IBR i 47 pacjentów w grupie stosującej OFA. Nie podano informacji, czy pacjenci mieli przeciwwskazania do stosowania schematu VR. Wszyscy włączeni do badania

pacjenci przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia (przedział 1-12), w tym 18% jedną, 29% dwie i 53% trzy lub więcej.

W badaniu ELEVATE-RR delecję 17p odnotowano u 45,2% wszystkich pacjentów włączonych do badania. Mutacje w genie TP53 odnotowano u 10,6% pacjentów w grupie stosującej IBR i 16,4% pacjentów w grupie stosującej AKA. Oznacza to, że większość pacjentów była wolna od tych mutacji.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Wyniki badań pierwotnych – zestawienie wyników badań RESONATE i MURANO**

Jako punkty końcowe do zestawienia wyników dla IBR i VR wybrano: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) i jakość życia. W badaniu MURANO (VR) nie odnaleziono danych dotyczących mediany OS, dlatego wnioskodawca odstąpił od przedstawiania wyników dla tego punktu końcowego. Poniżej przedstawiono wyniki z badań RESONATE i MURANO dla PFS, ORR, HRQoL.

**Tabela 15. Zestawienie wyników z badań RESONATE (IBR) i MURANO (VR) dla PFS**

Punkt końcowy	Badanie publikacja	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Interwencja	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]
PFS	RESONATE Munir 2019	65	IBR	195	44,1 (38,5; 56,2)
	MURANO abstrakt Kater 2020a	59	VR	194	53,6 (48,4; 57,0)

Skróty: IBR – ibrutynib; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu wyniosła 44,1 mies. (95%CI: 38,5; 56,2), a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 53,6 mies. (95%CI: 48,4; 57,0).

**Tabela 16. Zestawienie wyników z badań RESONATE (IBR) i MURANO (VR) dla ORR**

Punkt końcowy	Badanie publikacja	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Interwencja	ORR, n/N (%)
ORR	RESONATE Munir 2019	65	IBR	178/195 (91)
	MURANO Seymour 2018*	24*	VR	181/194 (93)*

\* dane przytoczone przez analityków Agencji

Skróty: IBR – ibrutynib; ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie dla ibrutynibu wyniósł 91%, a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 93%. Należy zwrócić uwagę na różne mediany okresu obserwacji, która w badaniu RESONATE wynosiła 65 mies., natomiast w badaniu MURANO 24 mies.

##### Komentarz analityków Agencji:

W analizie wnioskodawcy w tabeli 21 przedstawiono wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) powołując się na publikację Wu 2021, w której mediana okresu obserwacji wynosiła 59 mies., jednak analitycy Agencji nie odnaleźli tych wyników we wspomnianej publikacji, dlatego w AWA przytoczono wyniki z publikacji Seymour 2018 (należy jednak zwrócić uwagę na znacznie krótszą medianę okresu obserwacji).

Analitycy Agencji w wyniku własnej analizy publikacji, na które powołuje się wnioskodawca, odnaleźli informacje dot. przeżycia całkowitego. W publikacji Munir 2019 dla badania RESONATE (IBR) mediana przeżycia całkowitego dla 6-letniego okresu obserwacji od momentu randomizacji wyniosła 67,7 mies. (95%CI: 61,0- nie do oszacowania).

Nie odnaleziono informacji dot. mediany przeżycia całkowitego w badaniu MURANO (VR). Odnaleziono natomiast dane dla 36-mies., 48-mies. i 60-mies. prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego. W publikacji Kater 2019

oszacowano prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia całkowitego dla VR na 87,9%, w publikacji Kater 2020 prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 85,3%, a w abstrakcie Kater 2020a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 82,1%.

**Tabela 17. Zestawienie wyników z badań RESONATE (IBR) i MURANO (VR) dla oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 – zmiana w 24 tyg. leczenia względem wartości początkowych**

Badanie, interwencja	RESONATE, IBR*		MURANO, VR**	
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)
<b>Domeny funkcjonalne<sup>^</sup></b>				
Funkcjonowanie fizyczne	118	6,4 (18,0)	64	4,53 (16,04)
Pełnienie ról społecznych	118	4,0 (28,2)	64	2,60 (25,58)
Funkcjonowanie emocjonalne	118	2,4 (19,4)	64	5,34 (18,69)
Funkcjonowanie poznawcze	118	0,6 (16,2)	64	1,04 (18,28)
Funkcjonowanie społeczne	118	7,5 (25,4)	64	1,04 (19,22)
<b>Ogólna jakość życia<sup>#</sup></b>				
Ogólny stan zdrowia	117	9,0 (24,1)	64	6,51 (23,22)

\* na podst. publikacji Barrientos 2018;

\*\* na podst. clinicaltrials.gov (NCT02005471);

<sup>^</sup> wartość dodatnia zmiany oznacza pogorszenie;

<sup>#</sup> wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę;

Skróty: IBR – ibrutynib; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

Zestawiono wyniki dotyczące zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych pochodzące z badań dla IBR i VR. Dla domen funkcjonalnych w przypadku obu terapii odnotowano pogorszenie. Dla ogólnego stanu zdrowia w przypadku obu terapii odnotowano poprawę. Odnotowane różnice nie były istotne klinicznie – dla kwestionariusza EORT-QLQ-C30 klinicznie istotne zmiany są definiowane jako zmiany wynoszące >10 punktów.

### Wyniki porównania pośredniego

Podwójne porównanie pośrednie między IBR a VR przeprowadzono dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR; w ocenie badacza oraz niezależnej komisji).

**Tabela 18. Wyniki porównania pośredniego między IBR a VR dla PFS i OS**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja, N	Komparator, N	Interwencja vs komparator, wyniki z publikacji HR (95%CI) [mies.], p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania HR (95%CI) [mies.], p
PFS	ELEVATE-RR*	IBR, 265	AKA, 268	0,90 (0,69; 1,16), p=ns	1,11 (0,86; 1,45), p=ns
	ASCEND**	AKA, 155	BR, 36	<b>0,25 (0,16; 0,40), p&lt;0,0001</b>	<b>0,25 (0,16; 0,40), p&lt;0,0001</b>
	MURANO***	VR, 194	BR, 195	<b>0,19 (0,15; 0,26), p&lt;0,0001</b>	<b>0,19 (0,14; 0,25), p&lt;0,0001</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR				1,46 (0,80; 2,67), p=ns
OS	ELEVATE-RR*	IBR, 265	AKA, 268	0,82 (0,59; 1,15), p=ns	1,22 (0,87; 1,69), p=ns
	ASCEND**	AKA, 155	BR+IR, 155	0,69 (0,43; 1,10), p=ns	0,69 (0,43; 1,10), p=ns
	MURANO***	VR, 194	BR, 195	<b>0,40 (0,26; 0,62), p&lt;0,0001</b>	<b>0,41 (0,26; 0,65), p&lt;0,0001</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR				2,05 (0,98; 4,29), p=ns

\* na podst. publikacji Byrd 2021, mediana czasu obserwacji: 41 mies.

\*\* na podst. abstraktu Jurczak 2021, mediana czasu obserwacji: 36 mies.; w badaniu ASCEND część danych przedstawiono dla schematu BR, część dla wszystkich komparatorów z badania wspólnie: BR+IR;



\*\*\* na podst. abstraktu Kater 2020a, mediana czasu obserwacji: 59 mies.

Skróty: AKA – akalabrutyn b; BR – bendamustyna+rytuksymabem; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); IBR – ibrutynib; IR – idelalizyb+rytuksymabem; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

W wyniku pośredniego porównania między IBR a VR poprzez komparatory pośrednie (AKA, BR/BR+IR) nie wykazano IS różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji ani przeżycia całkowitego. Otrzymane wyniki wskazują na nieistotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie stosującej IBR względem VR.

**Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego między IBR a VR dla ORR w ocenie badacza i niezależnej komisji**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja n/N (%) <sup>^</sup>	Komparator n/N (%) <sup>^</sup>	Interwencja vs komparator, wyniki porównania OR (95%CI), p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania RD (95%CI), p
ORR w ocenie badacza	ELEVATE-RR*	IBR 212/265 (80)	AKA 232/268 (87)	<b>0,62 (0,39; 0,99), p=0,04</b>	<b>-0,07 (-0,13; -0,002), p=0,04</b>
	ASCEND <sup>##</sup>	AKA 129/155 (83)	BR+IR 132/155 (85)	0,86 (0,47; 1,59), p=ns	-0,02 (-0,10; 0,06), p=ns
	MURANO <sup>**</sup>	VR, 181/194 (93)	BR, 132/195 (68)	<b>6,65 (3,51; 12,57), p&lt;0,0001</b>	<b>0,26 (0,18; 0,33), p&lt;0,0001</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			<b>0,08 (0,03; 0,22), p&lt;0,05</b>	<b>-0,34 (-0,47; -0,21), p&lt;0,05</b>
ORR w ocenie niezależnej komisji	ELEVATE-RR*	IBR 204/265 (77)	AKA 217/268 (81)	0,79 (0,52; 1,19), p=ns	-0,04 (-0,11; 0,03), p=ns
	ASCEND <sup>#</sup>	AKA 126/155 (81)	BR+IR 117/155 (75)	1,41 (0,82; 2,43), p=ns	0,06 (-0,03; 0,15), p=ns
	MURANO <sup>**</sup>	VR 179/194 (92)	BR 141/195 (72)	<b>4,57 (2,48; 8,44) p&lt;0,0001</b>	<b>0,20 (0,13; 0,27), p&lt;0,0001</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			<b>0,24 (0,10; 0,61), p&lt;0,05</b>	<b>-0,18 (-0,32; -0,05), p&lt;0,05</b>

<sup>^</sup> obliczenia własne wnioskodawcy na podst. odsetków z publikacji;

\* na podst. publikacji Byrd 2021, mediana czasu obserwacji: 41 mies.

# na podst. publikacji Ghia 2020, mediana czasu obserwacji: 16 mies.

## na podst. abstraktu Jurczak 2021, mediana czasu obserwacji: 36 mies.

\*\* na podst. abstraktu Seymour 2018, mediana czasu obserwacji: 24 mies.

Skróty: AKA – akalabrutynib; BR – bendamustyna+rytuksymabem; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); IBR – ibrutynib; IR – idelalizyb+rytuksymabem; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

Stwierdzono IS niższy odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów stosujących IBR niż VR zarówno w ocenie badacza (OR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,22), p<0,05; RD=-0,34 (95%CI: -0,47; -0,21), p<0,05), jak i w ocenie niezależnej komisji (OR=0,24 (95%CI: 0,10; 0,61), p<0,05; RD=-0,18 (95%CI: -0,32; -0,05), p<0,05).

## **Opracowania wtórne**

### Chen 2019

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Chen 2019 oceniano względną (w porównaniu do komparatora) skuteczność nowych leków celowanych w leczeniu odpornej lub nawrotowej CLL. Przeszukano PubMed, Embase, bazy LILACS, Cochrane oraz materiały z najważniejszych międzynarodowych konferencji poświęconych hematologii i onkologii (ASCO 2018, EHA 2018). W wyniku przeglądu systematycznego wybrano 7 randomizowanych badań klinicznych III fazy, na podstawie których wykonano metaanalizę sieciową. Porównano dziewięć schematów terapeutycznych, a jako komparator wybrano ofatumumab (OFA). Schematy IBR i VR okazały się korzystniejsze od pozostałych w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). IBR był skuteczniejszy niż OFA zarówno w ocenie przeżycia wolnego od progresji (HR=0,10 (95%CI: 0,07-0,14), IS), jak i w ocenie przeżycia całkowitego (HR=0,361 (95%CI: 0,208-0,627), IS). Podobnie schemat VR był skuteczniejszy niż OFA w ocenie przeżycia wolnego od progresji (HR= 0,10 (95%CI: 0,05-0,21), IS) i w ocenie przeżycia całkowitego (HR=0,335 (95%CI: 0,112-0,997), IS).

### NICE 2018

Raport NICE przedstawia wyniki analizy HTA złożonej w Wielkiej Brytanii dla wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (VR) stosowanego w populacji chorych z oporną lub nawrotową CLL. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schemat VR z IBR, przeprowadzono

porównanie pośrednie, w którym wykorzystano wyniki badań RESONATE i MURANO. Wyniki porównania zostały zaczerpnięte. Przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez ekspertów NICE na podstawie dowodów złożonych przez podmiot odpowiedzialny. Nie wykazano IS różnic między VR i IBR w zakresie PFS (VR vs IBR: HR=1,43 [95%CI: 0,78-2,61], p=ns) ani OS (VR vs IBR: HR=1,08 [95%CI: 0,42-2,73], p=ns).

### **Badania dotyczące skuteczności praktycznej**

#### **Morabito 2021**

W badaniu obserwacyjnym Morabito 2021 oceniano wpływ IBR i idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem (IR) na długość przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z CLL uprzednio leczonych chemioterapią. Badane grupy były zbliżone pod kątem częstości występowania mutacji del(17p), u pacjentów w grupie IBR u większej liczby pacjentów czas od ostatniej terapii wynosił  $\leq 24$  mies., natomiast w grupie IR istotnie wyższy odsetek pacjentów miał cechy wysokiego ryzyka, m.in. starszy wiek i liczba wcześniejszych terapii. Oceniane terapie stanowiły drugą linię leczenia dla 40,5% pacjentów w grupie IBR i 23,2% w grupie IR, mediana liczby linii leczenia dla grupy IBR wynosiła 2 (1-9 terapii), dla grupy IR 3 (1-9 terapii). Mediana czasu leczenia IBR wyniosła 18 mies. (1-71 mies.). Mediana czasu obserwacji wyniosła ok. 1,8 roku. Do tego czasu odnotowano 105 zgonów w grupie leczonej IBR (18,7%) oraz 38 zgonów w grupie leczonej IR (33,9%). Analiza OS wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia w grupie IBR względem grupy IR (HR=0,5 [95%CI: 0,34; 0,72], p<0,05). W grupie stosującej IBR 109 pacjentów (21,1%) przerwało leczenie z powodu toksyczności, 67 (11,9%) z powodu progresji CLL, 26 (4,6%) z powodu transformacji Richtera. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie IBR były infekcja (42 przypadki) i migotanie przedsionków (30 przypadków).

#### **Hillmen 2018**

W publikacji Hillmen 2018 przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy rzeczywistych danych klinicznych pacjentów leczonych IBR w ramach międzynarodowego programu dostępu do leczenia przed rejestracją krajową (ang. *named patient program*, NPP). Kryteria włączenia do badania NPP odpowiadały kryteriom włączenia do badania RESONATE. Pacjenci stosowali IBR w dawce 420 mg na dobę, do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania, szacowany odsetek pacjentów leczonych w 12. miesiącu oraz czas leczenia w analizie NPP były zbliżone do wyników badania RESONATE. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 5,78 mies. (0,03-18,73 mies.). Analiza wykazała, że do czynników istotnie wpływających na dłuższy czas trwania leczenia należały: młodszy wiek (<50 lat) i osiągnięcie odpowiedzi całkowitej lub częściowej (CR/PR) jako odpowiedzi na wcześniejszą terapię. Również posiadanie diagnozy przewlekłej białaczki limfocytowej dłużej niż 5 lat wskazywała na możliwy związek z dłuższym czasem leczenia. Odnotowano 332 przypadki (11,4%) przerwania leczenia, w tym 123 (4,2%) zgony, 55 przypadków (1,9%) progresji i 50 przypadków (1,7%) przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### **Wyniki badań pierwotnych – zestawienie wyników badań RESONATE i MURANO**

**Tabela 20. Zestawienie wyników z badań RESONATE (IBR) i MURANO (VR) dla zdarzeń niepożądanych**

Punkt końcowy	RESONATE, IBR		MURANO, VR**	
	Me okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)	Me okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	19*	13/195 (7)	24	25/194 (13)#
	65,3^	32/195 (16)		27/194 (14)#
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	65,3^	34/195 (17)		90/194 (46)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	bd^^	141/195 (72)		10/194 (5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	65,3^	13/195 (7)		
<b>Zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia</b>				
Biegunka	19*	105/195 (53)	24	77/194 (40)
Zmęczenie		67/195 (34)		34/194 (18)
Nudności		61/195 (31)		41/194 (21)
Gorączka		58/195 (30)		29/194 (15)

Punkt końcowy	RESONATE, IBR		MURANO, VR**	
	Me okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)	Me okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)
Kaszel		51/195 (26)		35/194 (18)
Neutropenia		50/195 (26)		118/194 (61)
Anemia		49/195 (25)		30/194 (16)
Infekcja górnych dróg oddechowych		49/195 (25)		43/194 (22)
Zaparcie		35/195 (18)		27/194 (14)
Ból głowy		33/195 (17)		21/194 (11)
Zapalenie płuc		33/195 (17)		18/194 (9)
Trombocytopenia		33/195 (17)		26/194 (13)
Wymioty		33/195 (17)		16/194 (8)
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.</b>				
Neutropenia	19*	38/195 (20)	24	112/194 (58)
Zapalenie płuc		20/195 (10)		10/194 (5)
Anemia		12/195 (6)		21/194 (11)
Trombocytopenia		11/195 (6)		11/194 (6)

\* na podst. publikacji Brown 2018

^ na podst. publikacji Munir 2019

^^ na podst. clinicaltrials.gov (NCT01578707) – brak informacji o medianie czasu obserwacji dla zaprezentowanych danych, zgodnie z publikacją Munir 2019 mediana czasu obserwacji w ostatecznej analizie wyniosła 65,6 mies. (0,1-73,9)

\*\* na podst. publikacji Seymour 2018

# wyniki podano osobno dla wenetoklaksu i rytuksymabu, przytoczono wynik dla wenetoklaksu

Skróty: IBR – ibrutynib; M – mediana; VR – wenetoklaks+rytuksymab

Analizując zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa pochodzących z badań dla IBR i VR należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji z jakich pochodzą poszczególne dane. Najbardziej zbliżone mediany to 19 mies. dla IBR (z badania RESONATE) i 24 mies. dla VR (z badania MURANO). Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (mniej przypadków w grupie IBR) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia (mniej przypadków neutropenii w grupie IBR) oraz w stopniu 3.-4. (mniej przypadków neutropenii i anemii w grupie IBR). Zbliżone odsetki przypadków w grupach IBR i VR odnotowano dla infekcji górnych dróg oddechowych oraz trombocytopenii, w pozostałych przypadkach więcej przypadków odnotowano w grupie IBR.

### Wyniki porównania pośredniego

**Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego między IBR a VR dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	Interwencja vs komparator, wyniki porównania OR (95%CI), p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania RD (95%CI), p
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	ELEVATE-RR*	IBR, 33/263 (13)	AKA, 28/266 (11)	1,22 (0,71; 2,08), p=ns	0,02 (-0,03; 0,07), p=ns
	ASCEND^	AKA, 8/155 (5)	BR, 4/35 (11)	2,35 (0,67; 8,31), p=ns	0,063 (-0,05; 0,17), p=ns
	MURANO**	VR, 10/194 (5)	BR, 11/188 (6)	0,87 (0,36; 2,11), p=ns	-0,01 (-0,05; 0,04), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			0,59 (0,11; 3,02), p=ns	-0,04 (-0,17; 0,10), p=ns
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ELEVATE-RR*	IBR, 154/263 (59)	AKA, 143/266 (54)	1,22 (0,86; 1,71), p=ns	0,05 (-0,04; 0,13), p=ns
	ASCEND^^	AKA, 59/155 (38)	BR, 9/35 (26)	0,56 (0,24; 1,27), p=ns	-0,13 (-0,29; 0,04), p=ns
	MURANO**	VR, 90/194 (46)	BR, 81/188 (43)	1,14 (0,76; 1,71), p=ns	0,03 (-0,07; 0,13), p=ns

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	Interwencja vs komparator, wyniki porównania OR (95%CI), p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania RD (95%CI), p
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			1,91 (0,72; 5,08), p=ns	0,14 (-0,07; 0,35), p=ns
Ciężkie zapalenie płuc	ELEVATE-RR*	IBR, 26/263 (10)	AKA, 27/266 (10)	0,97 (0,55; 1,71), p=ns	-0,002 (-0,05; 0,05), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 12/155 (8)	BR, 1/35 (3)	0,35 (0,04; 2,77), p=ns	-0,05 (-0,12; 0,02), p=ns
	MURANO <sup>**</sup>	VR, 16/194 (8)	BR, 15/188 (8)	1,04 (0,50; 2,16), p=ns	0,003 (-0,05; 0,06), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			2,69 (0,28; 26,12), p=ns	0,04 (-0,06; 0,15), p=ns
Gorączka o ciężkim przebiegu	ELEVATE-RR*	IBR, 5/263 (2)	AKA, 10/266 (4)	0,50 (0,17; 1,47), p=ns	-0,02 (-0,05; 0,01), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 3/155 (2)	BR, 1/35 (3)	1,48 (0,15; 14,67), p=ns	0,01 (-0,05; 0,07), p=ns
	MURANO <sup>**</sup>	VR, 5/194 (3)	BR, 13/188 (7)	0,36 (0,12; 1,02), p=ns	<b>-0,04 (-0,09; -0,001), p=0,046</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			0,94 (0,06; 14,68), p=ns	0,02 (-0,06; 0,09), p=ns
Ciężka anemia	ELEVATE-RR*	IBR, 13/263 (5)	AKA, 14/266 (5)	0,94 (0,43; 2,03), p=ns	-0,003 (-0,04; 0,03), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 1/155 (1)	BR, 1/35 (3)	2,24 (0,20; 25,37), p=ns	0,02 (-0,04; 0,07), p=ns
	MURANO <sup>**</sup>	VR, 3/194 (2)	BR, 5/188 (3)	0,57 (0,14; 2,44), p=ns	-0,01 (-0,04; 0,02), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			0,73 (0,04; 13,66), p=ns	-0,01 (-0,08; 0,07), p=ns

\* na podst. publikacji Byrd 2021, mediana czasu obserwacji: 41 mies.

^ na podst. publikacji Ghia 2020, mediana czasu obserwacji: 16 mies.

^ na podst. abstraktu Jurczak 2021, mediana czasu obserwacji: 36 mies.

\*\* na podst. abstraktu Seymour 2018, mediana czasu obserwacji: 24 mies.

Skróty: AKA – akalabrutynib; BR – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); IBR – brutynib; IR – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

Dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem, takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkie zapalenie płuc, gorączka o ciężkim przebiegu, ciężka anemia, nie odnotowano IS różnic między grupą IBR a grupą VR. Oszacowana szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zapaleń płuc i gorączki o ciężkim przebiegu była wyższa w grupie IBR względem grupy VR, a oszacowana szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz ciężkiej anemii była niższa w grupie IBR względem grupy VR, jednak w obu przypadkach wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

**Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego między IBR a VR dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	Interwencja vs komparator, wyniki porównania OR (95%CI), p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania RD (95%CI), p
Neutropenia	ELEVATE-RR*	IBR, 65/263 (25)	AKA, 56/266 (21)	1,23 (0,82; 1,85), p=ns	0,04 (-0,03; 0,11), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 36/155 (23)	BR, 12/35 (34)	1,71 (0,77; 3,77), p=ns	0,11 (-0,06; 0,28), p=ns
	MURANO <sup>**</sup>	VR, 118/194 (61)	BR, 83/188 (44)	<b>1,96 (1,31; 2,95), p=0,001</b>	<b>0,17 (0,07; 0,27), p=0,001</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			<b>0,37 (0,14; 0,98), p&lt;0,05</b>	<b>-0,24 (-0,45; -0,03), p&lt;0,05</b>

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	Interwencja vs komparator, wyniki porównania OR (95%CI), p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania RD (95%CI), p
Ból głowy	ELEVATE-RR*	IBR, 53/263 (20)	AKA, 92/266 (35)	<b>0,48 (0,32; 0,71), p&lt;0,001</b>	<b>-0,14 (-0,22; -0,07), p&lt;0,001</b>
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 36/155 (23)	BR, 0/35 (0)	<b>0,05 (0,00; 0,76), p=0,03</b>	<b>-0,23 (-0,31; -0,16), p&lt;0,0001</b>
	MURANO**	VR, 21/194 (11)	BR, 19/188 (10)	1,08 (0,56; 2,08), p=ns	0,01 (-0,05; 0,07), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			9,68 (0,52; 178,87), p=ns	0,08 (-0,03; 0,19), p=ns
Biegunka	ELEVATE-RR*	IBR, 121/263 (46)	AKA, 92/266 (35)	<b>1,61 (1,14; 2,29), p=0,01</b>	<b>0,11 (0,03; 0,20), p=0,01</b>
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 33/155 (21)	BR, 5/35 (14)	0,61 (0,22; 1,70), p=ns	-0,07 (-0,21; 0,06), p=ns
	MURANO**	VR, 77/194 (40)	BR, 31/188 (17)	<b>3,33 (2,06; 5,39), p&lt;0,0001</b>	<b>0,23 (0,15; 0,32), p&lt;0,0001</b>
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			0,79 (0,24; 2,58), p=ns	-0,05 (-0,23; 0,14), p=ns
Infekcja górnych dróg oddechowych	ELEVATE-RR*	IBR, 65/263 (25)	AKA, 71/266 (27)	0,90 (0,61; 1,33), p=ns	-0,02 (-0,09; 0,05), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 31/155 (20)	BR, 4/35 (11)	0,51 (0,17; 1,56), p=ns	-0,09 (-0,21; 0,04), p=ns
	MURANO**	VR, 43/194 (22)	BR, 29/188 (15)	1,56 (0,93; 2,63), p=ns	0,07 (-0,01; 0,15), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			1,13 (0,31; 4,10), p=ns	-0,0002 (-0,16; 0,16), p=ns
Zapalenie płuc	ELEVATE-RR*	IBR, 43/263 (16)	AKA, 47/266 (18)	0,91 (0,58; 1,43), p=ns	-0,01 (-0,08; 0,05), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 28/155 (18)	BR, 2/35 (6)	0,27 (0,06; 1,20), p=ns	<b>-0,12 (-0,22; -0,03), p=0,01</b>
	MURANO**	VR, 18/194 (9)	BR, 22/188 (12)	0,77 (0,40; 1,49), p=ns	-0,02 (-0,09; 0,04), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			4,33 (0,80; 23,37) p=ns	<b>0,14 (0,003; 0,27), p&lt;0,05</b>
Kaszel	ELEVATE-RR*	IBR, 56/263 (21)	AKA, 77/266 (29)	<b>0,66 (0,45; 0,99) p=0,04</b>	<b>-0,08 (-0,15; -0,003), p=0,04</b>
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 27/155 (18)	BR, 2/35 (6)	0,29 (0,06; 1,26) p=ns	<b>-0,12 (-0,22; -0,02), p=0,02</b>
	MURANO**	VR, 35/194 (18)	BR, 31/188 (17)	1,11 (0,66; 1,90) p=ns	0,02 (-0,06; 0,09), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			2,09 (0,41; 10,64) p=ns	0,03 (-0,12; 0,17), p=ns
Anemia	ELEVATE-RR*	IBR, 49/263 (19)	AKA, 58/266 (22)	0,82 (0,54; 1,26), p=ns	-0,03 (-0,10; 0,04), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 26/155 (17)	BR, 4/35 (11)	0,64 (0,21; 1,95), p=ns	-0,05 (-0,18; 0,07), p=ns
	MURANO**	VR, 30/194 (16)	BR, 43/188 (23)	0,62 (0,37; 1,03), p=ns	-0,07 (-0,15; 0,005), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, IBR vs VR			2,10 (0,57; 7,75), p=ns	0,10 (-0,06; 0,26), p=ns
Zmęczenie	ELEVATE-RR*	IBR, 44/263 (17)	AKA, 54/266 (20)	0,79 (0,51; 1,23), p=ns	-0,04 (-0,10; 0,03), p=ns
	ASCEND <sup>^</sup>	AKA, 19/155 (12)	BR, 8/35 (23)	2,11 (0,84; 5,30), p=ns	0,11 (-0,04; 0,25), p=ns

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	Interwencja vs komparator, wyniki porównania OR (95%CI), p	Interwencja vs komparator, wyniki porównania RD (95%CI), p
	MURANO**	VR, 34/194 (18)	BR, 39/188 (21)	0,81 (0,49; 1,35), p=ns	-0,03 (-0,11; 0,05), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, <b>IBR vs VR</b>			0,46 (0,15; 1,45), p=ns	-0,11 (-0,29; 0,07), p=ns
Gorączka	ELEVATE-RR*	IBR, 50/263 (19)	AKA, 62/266 (23)	0,77 (0,51; 1,17), p=ns	-0,04 (-0,11; 0,03), p=ns
	ASCEND^	AKA, 24/155 (16)	BR, 6/35 (17)	1,12 (0,42; 2,99), p=ns	0,02 (-0,12; 0,15), p=ns
	MURANO**	VR, 29/194 (15)	BR, 38/188 (20)	0,69 (0,41; 1,18), p=ns	-0,05 (-0,13; 0,2), p=ns
	Wynik porównania pośredniego, <b>IBR vs VR</b>			0,99 (0,30; 3,27), p=ns	-0,01 (-0,18; 0,17), p=ns
Nudności	ELEVATE-RR*	IBR, 49/263 (19)	AKA, 47/266 (18)	1,07 (0,69; 1,66) p=ns	0,01 (-0,06; 0,08), p=ns
	ASCEND^	AKA, 13/155 (8)	BR, 7/35 (20)	2,71 (0,99; 7,40) p=ns	0,12 (-0,02; 0,26), p=ns
	MURANO**	VR, 41/194 (21)	BR, 64/188 (34)	<b>0,52 (0,33; 0,82)</b> <b>p&lt;0,01</b>	<b>-0,13 (-0,22; -0,04),</b> <b>p&lt;0,01</b>
	Wynik porównania pośredniego, <b>IBR vs VR</b>			0,76 (0,23; 0,49) p=ns	0,02 (-0,15; 0,20), p=ns
Trombocytopenia	ELEVATE-RR*	IBR, 35/263 (13)	AKA, 40/266 (15)	0,87 (0,53; 1,42) p=ns	-0,02 (-0,08; 0,04), p=ns
	ASCEND^	AKA, 19/155 (12)	BR, 5/35 (14)	1,18 (0,41; 3,42) p=ns	0,02 (-0,11; 0,15), p=ns
	MURANO**	VR, 26/194 (13)	BR, 42/188 (22)	<b>0,54 (0,31; 0,92)</b> <b>p=0,02</b>	<b>-0,09 (-0,17; -0,01),</b> <b>p=0,02</b>
	Wynik porównania pośredniego, <b>IBR vs VR</b>			1,36 (0,38; 4,93) p=ns	0,05 (-0,11; 0,21), p=ns

\* na podst. publikacji Byrd 2021, mediana czasu obserwacji: 41 mies.

^ na podst. abstraktu Jurczak 2021, mediana czasu obserwacji: 36 mies.

\*\* na podst. abstraktu Seymour 2018, mediana czasu obserwacji: 24 mies.

Skróty: AKA – akalabrutynib; BR – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); IBR – brutynib; IR – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); VR – wenetoklaks+rytuksymab

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych IS częściej w grupie IBR niż VR występowało zapalenie płuc, rzadziej występowała neutropenia. Dla trombocytopenii, nudności, gorączki, zmęczenia, anemii, kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, biegunki oraz bólu głowy nie odnotowano IS różnic między IBR a VR.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.

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

##### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Imbruvica

Tabela 23. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc <sup>*^</sup> ; zakażenia górnych dróg oddechowych; zakażenia skóry*
	Często	Posocznica <sup>*^</sup> ; zakażenia dróg moczowych; zapalenie zatok*
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*; rak podstawnomórkowy; rak kolczystokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia*; trombocytopenia*; limfocytoza*
	Często	Neutropenia z gorączką; leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc <sup>*^</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy; ból głowy
	Często	Neuropatia obwodowa*
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca <sup>*^</sup> ; migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok <sup>*^</sup> ; siniaczenie*; nadciśnienie*
	Często	Krwawienie z nosa; wybroczyny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka; wymioty; zapalenie jamy ustnej*; nudności; zaparcia; dyspepsja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*
	Często	Pokrzywka; rumień; łamliwość paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; skurcze mięśniowe; ból mięśniowo-szkieletowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka; obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

\* obejmuje wiele terminów działań niepożądanych

<sup>^</sup> w tym przypadki śmiertelne

### 4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem – skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem we wnioskowanej populacji. W związku z tym do przeglądu włączono niezależne badania pierwotne III fazy z randomizacją bez zaślepienia (open-label) dla interwencji (RESONATE) i komparatora (MURANO), których wyniki zestawiono.

Jednocześnie ze względu na brak bezpośredniego porównania zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Nie było możliwości przeprowadzenia prostego porównania (ze względu na różne komparatory w badaniach dla IBR i VR), dlatego wykonano podwójne porównanie z wykorzystaniem komparatorów pośrednich. Do tego porównania włączono trzy badania: ELEVATE-RR (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR/IR) i MURANO (VR vs BR). Należy podkreślić, że porównanie to wykonano pod warunkiem akceptacji braku homogeniczności, co stanowi istotne ograniczenie wiarygodności wyników.

Należy zachować dużą ostrożność w interpretowaniu wyników zarówno zestawienia, jak i porównania pośredniego.

Dodatkowo do przeglądu włączono dwa badania efektywności praktycznej, w których oceniano skuteczność ibrutynibu stosowanego u dorosłych z PBL, po co najmniej jednej linii leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej

(publikacje Hillmen 2018 i Morabito 2021) oraz dwa opracowania wtórne: Chen 2019 (przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w leczeniu opornej i nawrotowej CLL) i NICE 2018 (publikacja mająca na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej schematu VR, w której przedstawiono m.in. wyniki porównania z IBR; zaprezentowano wyniki porównania przeprowadzonego przez ekspertów NICE).

Jako punkty końcowe do zestawienia wyników dla IBR i VR wybrano: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) i jakość życia. W badaniu MURANO (VR) nie odnaleziono danych dotyczących mediany OS, dlatego odstąpiono od przedstawiania wyników dla tego punktu końcowego w ramach jakościowego zestawienia wyników.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu wyniosła 44,1 mies. (95%CI: 38,5; 56,2), a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 53,6 mies. (95%CI: 48,4; 57,0).

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie dla ibrutynibu wyniósł 91%, a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 93%. Należy zwrócić uwagę na różne mediany okresu obserwacji, która w badaniu RESONATE (IBR) wynosiła 65 mies., natomiast w badaniu MURANO 24 mies. (VR) (publikacja Seymour 2018) (w analizie wnioskodawcy w tabeli 21 przedstawiono wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) powołując się na publikację Wu 2021, w której mediana okresu obserwacji wynosiła 59 mies., jednak analitycy Agencji nie odnaleźli tych wyników we wspomnianej publikacji).

Analitycy Agencji w wyniku własnej analizy publikacji, na które powołuje się wnioskodawca, odnaleźli informacje dot. przeżycia całkowitego. W publikacji Munir 2019 dla badania RESONATE mediana przeżycia całkowitego dla 6-letniego okresu obserwacji od momentu randomizacji wyniosła 67,7 mies. (95%CI: 61,0-nie do oszacowania). Nie odnaleziono informacji dot. mediany przeżycia całkowitego w badaniu MURANO. Odnaleziono natomiast dane dla 36 mies., 48 mies. i 60 mies. prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego. W publikacji Kater 2019 oszacowano prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia całkowitego dla VR na 87,9%, w publikacji Kater 2020 prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 85,3%, a w abstrakcie Kater 2020a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 82,1%.

Zestawiono wyniki dotyczące zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych pochodzących z badań dla IBR i VR. Dla domen funkcjonalnych w przypadku obu terapii odnotowano pogorszenie (wzrost punktacji w domenach od 0,6 do 7,5 w przypadku IBR oraz od 1,04 do 5,34 w przypadku VR). Dla ogólnego stanu zdrowia w przypadku obu terapii odnotowano poprawę (wzrost o 9 punktów dla IBR oraz o 6,51 dla VR). Odnotowane różnice nie były istotne klinicznie – dla kwestionariusza EORT-QLQ C30 klinicznie istotne zmiany są definiowane jako zmiany wynoszące >10 punktów.

Podwójne porównanie pośrednie między IBR a VR przeprowadzono dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR; w ocenie badacza oraz niezależnej komisji).

W wyniku pośredniego porównania między IBR a VR poprzez komparatory pośrednie (AKA, BR/BR+IR) nie wykazano IS różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji ani przeżycia całkowitego. Otrzymane wyniki wskazują na nieistotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie stosującej IBR względem VR (dla PFS HR=1,46 (95%CI: 0,80; 2,67) oraz dla OS HR=2,05 (95%CI: 0,98; 4,29)).

Stwierdzono IS niższy odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów stosujących IBR niż VR zarówno w ocenie badacza (OR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,22),  $p<0,05$ ; RD=-0,34 (95%CI: -0,47; -0,21),  $p<0,05$ ), jak i w ocenie niezależnej komisji (OR=0,24 (95%CI: 0,10; 0,61),  $p<0,05$ ; RD=-0,18 (95%CI: -0,32; -0,05),  $p<0,05$ ).

Analizując zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa pochodzących z badań dla IBR i VR należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji z jakich pochodzą poszczególne dane. Najbardziej zbliżone mediany to 19 mies. dla IBR (z badania RESONATE) i 24 mies. dla VR (z badania MURANO). Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (mniej przypadków w grupie IBR 13/195 (7%) vs 25/194 (13%) w grupie VR) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia (mniej przypadków neutropenii w grupie IBR 50/195 (26%) vs 118/194 (61%) w grupie VR) oraz w stopniu 3. 4. (mniej przypadków neutropenii i anemii w grupie IBR względem grupy VR, odpowiednio: 38/195 (20%) vs 112/194 (58%) oraz 12/195 (6%) vs 21/194 (11%)). Zbliżone odsetki przypadków w grupach IBR i VR odnotowano dla infekcji górnych dróg oddechowych (49/195 (25%) vs 43/194 (22%)) oraz trombocytopenii (33/195 (17%) vs 26/194 (13%)), w pozostałych przypadkach więcej przypadków odnotowano w grupie IBR.



Dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem, takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkie zapalenie płuc, gorączka o ciężkim przebiegu, ciężka anemia, nie odnotowano IS różnic między grupą IBR a grupą VR. Oszacowana szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR= 1,91 (95%CI: 0,72; 5,08); RD=0,14 (95%CI: -0,07; 0,35)) oraz ciężkich zapaleń płuc (OR=2,69 (95%CI: 0,28; 26,12); RD=0,04 (95%CI: -0,06; 0,15)) i gorączki o ciężkim przebiegu (OR=0,94 (95%CI: 0,06; 14,68); RD=0,02 (95%CI: -0,06; 0,09)) była wyższa w grupie IBR względem grupy VR, a oszacowana szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (OR=0,59 (95%CI: 0,11; 3,02); RD=-0,04 (95%CI: -0,17; 0,10)) oraz ciężkiej anemii (OR= 0,73 (95%CI: 0,04; 13,66); RD=-0,01 (95%CI: -0,08; 0,07)) była niższa w grupie IBR względem grupy VR, jednak w obu przypadkach wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Spśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych IS częściej w grupie IBR niż VR występowało zapalenie płuc (OR=4,33 (95%CI: 0,80; 23,37); RD=0,14 (95%CI: 0,003; 0,27)), rzadziej występowała neutropenia (OR=0,37 (95%CI: 0,14; 0,98); RD=-0,24 (95%CI: -0,45; -0,03)). Dla trombocytopenii, nudności, gorączki, zmęczenia, anemii, kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, biegunki oraz bólu głowy nie odnotowano IS różnic między IBR a VR.

Zarówno wnioski z zestawienia wyników badań dla IBR i VR oraz podwójnego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo IBR i VR. W opracowaniach wtórnych również nie wykazano IS różnic między IBR a VR.

W analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Venclxyto (wenetoklaks) (nr OT.4331.30.2019) stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, schemat wenetoklaks (VEN) + rytuksymab (RIT) porównywano z ibrutynibem (IBR) również na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, tj. RESONATE i MURANO. Jak wskazano w AWA Venclxyto do AKL włączono opracowanie wtórne SLR-ITC 2018 dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dla produktu Venclxyto (Abbvie Polska) opisujący wyniki globalnie przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC, indirect treatment comparison) z dostosowaniem z wykorzystaniem metody MAIC pomiędzy schematem VEN + RIT a monoterapią IBR u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL. Wyniki porównania wskazują, że VEN + RIT zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ORR, a także wydłużenia OS, w porównaniu z IBR. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy VEN + RIT a IBR dla wydłużenia PFS. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że znacząco częściej w grupie VEN+RIT występowały AE st.3 lub 4 ogółem oraz neutropenia w st. 3 lub 4., przy czym wyniki dla VEN + RIT pochodzą z dłuższego okresu obserwacji. Z kolei stosowanie VEN + RIT wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia anemii, biegunki, gorączki, nudności i zmęczenia. (rozdz. 4.3 AWA Venclxyto). W konsekwencji wyboru innej metody porównania pośredniego (ITC metodą MAIC na podstawie badań RESONATE i MURANO w analizie dla leku Venclxyto vs zestawienie wyników badań RESONATE i MURANO oraz podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie badań ELEVATE-RR, ASCEND i MURANO w niniejszej analizie) uzyskano odmienne wyniki. Ze względu na brak dostępu do pełnych danych umożliwiających zweryfikowanie tych porównań, nie jest możliwe ustalenie, które podejście jest obarczone mniejszym ryzykiem błędu w analizowanym przypadku. W związku z tym interpretując wyniki przedstawione w niniejszej AKL należy zachować ostrożność.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersjami elektronicznymi analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów stosowania ibrutynibu (*Imbruvica*) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z komparatorem – wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak wskazuje wnioskodawca: *analizowane leki finansowane są w ramach programów lekowych (ibrutynib, wenetoklaks) lub katalogu chemioterapii (rytuksymab), a co za tym idzie nie ma współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenia. W związku z tym, perspektywa płatnika publicznego (NFZ) jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.*

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (założono, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu)).

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów.

##### Model

*W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnej) w przyjętym horyzoncie czasowym. Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków i koszty związane z podaniem leków. (AE wnioskodawcy, rozdz. 8).*

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono niezależne badania pierwotne III fazy z randomizacją dla interwencji i komparatora, których wyniki zestawiono jakościowo, tj. RESONATE (porównujące ibrutynib (IBR) z ofatumumabem (OFA)) oraz MURANO (porównujące wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (VR) z bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem (BR)). Przeprowadzono także podwójne porównanie pośrednie z wykorzystaniem komparatorów pośrednich na podstawie badań ELEVATE-RR (porównujące IBR z akalabrutynibem (AKA)) oraz ASCEND (porównujące AKA z BR oraz idelalazybem w skojarzeniu z rytuksymabem (IR)) oraz wymienione powyżej badanie MURANO.

Pośrednie porównanie IBR vs VR wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,46; 95%CI: 0,80; 2,67; p=ns) oraz przeżycia całkowitego (HR=2,05; 95%CI: 0,98; 4,29; p=ns). Wyniki porównania pośredniego IBR vs VR w zakresie bezpieczeństwa wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń

niepożądanych u chorych leczonych ibrutynibem i wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem. Podsumowanie wyników analizy klinicznej znajduje się w rozdz. 4.3. AWA.

### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.1.):

- koszty substancji czynnych;
- koszty podania leków.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Imbruvica będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1166.0, Ibrutynib” – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 24. Koszty produktu leczniczego Imbruvica**

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
[REDACTED]					
Imbruvica, 140 mg, 90 kaps.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Imbruvica, 140 mg, 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Imbruvica, 280 mg 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Imbruvica, 420 mg, 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]					
Imbruvica, 140 mg, 90 kaps.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Imbruvica, 140 mg, 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Imbruvica, 280 mg 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
Imbruvica, 420 mg, 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności

Dawkowanie ibrutynibu przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imbruvica, tj. 420 mg na dzień.

Koszt zakupu ibrutynibu oszacowano na [REDACTED]

Dawkowanie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Venclyxto oraz programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C91.1)”. Dawka początkowa wenetoklaksu wynosi 20 mg na dobę przez 7 dni, a następnie jest stopniowo zwiększana przez 5 tygodni do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg. Rytuksymab podawany jest po osiągnięciu docelowej dawki wenetoklaksu (tj. 400 mg/dobę). Początkowa dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (1. dzień 28-dniowego cyklu), a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (1. dzień każdego 28-dniowego cyklu) przez 6 cykli (dawkowanie na podstawie ChPL). Leczenie wenetoklaksem kontynuowane jest w trakcie leczenia rytuksymabem i po jego zakończeniu do 24 miesięcy licząc od pierwszego

podania rytuksymabu. W oszacowaniach przyjęto, że średnia powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,85 m<sup>2</sup> (na podstawie BIA Venclyxto 2019<sup>1</sup>, BIA Venclyxto 2019a<sup>2</sup>, BIA Venclyxto 2020<sup>3</sup>).

Koszt zakupu wenetoklaksu oszacowano na 1,30 zł/mg (koszt oparty na danych z przetargu publicznego), natomiast koszt zakupu rytuksymabu oszacowano na 4,09 zł/mg (koszt oszacowany na podstawie komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2022 r.)

Podanie ibrutynibu nie generuje kosztów (tabletki/kapsułki podawane doustnie). Koszt podania wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem oszacowano analogicznie do raportu dla leku Venclyxto (BIA Venclyxto 2020): w analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie wenetoklaksu odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, a każde kolejne podanie nie generuje dodatkowych kosztów (podanie doustne), natomiast w analizie wrażliwości założono, że pierwsze podanie wenetoklaksu po zwiększeniu dawki (w ramach schematu miareczkowanie dawki) również odbywa się w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Podanie rytuksymabu rozliczane jest w ramach świadczenia hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Ww. koszty oparto o Zarządzenie nr 91/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2022 r., tj. koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu wynosi 486,72 zł.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	IBR	VR
<b>Koszt leczenia [zł]</b>		
Koszt zakupu leków [zł]		
Koszt podania leków [zł]		
<b>Koszt inkrementalny [zł]</b>		
<b>Koszt leczenia [zł]</b>		
Koszt zakupu leków [zł]		
Koszt podania leków [zł]		
<b>Koszt inkrementalny [zł]</b>		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu (IBR) w miejsce komparatora, tj. terapii skojarzonej wenetoklaks + rytuksymab (VR) jest [redacted]. Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [redacted].

<sup>1</sup> Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji TP53. Analiza wpływu na budżet.

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/108/AW/Venclyxto\\_BIA\\_bez\\_del\\_15.04.2019\\_zaczernione.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_BIA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf) (dostęp: 4.10.2022 r.)

<sup>2</sup> Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z obecnością delecji 17p i/lub mutacją TP53. Analiza wpływu na budżet.

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/107/AW/Venclyxto\\_BIA\\_z\\_del\\_15.04.2019\\_zaczernione.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/107/AW/Venclyxto_BIA_z_del_15.04.2019_zaczernione.pdf) (dostęp: 4.10.2022 r.)

<sup>3</sup> Wenetoklaks (Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Analiza wpływu na budżet.

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/294/AW/294\\_OT.4331.49.2020\\_Venclyxto\\_BIA.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_OT.4331.49.2020_Venclyxto_BIA.pdf) (dostęp: 4.10.2022 r.)

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartości ceny zbytu netto poszczególnych postaci produktu leczniczego Imbruvica, przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem [REDACTED] wynoszą:

- Imbruvica, 140 mg, 90 kaps. – [REDACTED]
- Imbruvica, 140 mg, 30 tabl. – [REDACTED]
- Imbruvica, 280 mg 30 tabl. – [REDACTED]
- Imbruvica, 420 mg, 30 tabl. – [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W związku z brakiem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Imbruvica nad wybranym refundowanym komparatorem, tj. wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano łącznie 4 scenariusze (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 8.3), weryfikujące wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- koszt podania wenetoklaksu (SA 1);
- powierzchnia ciała pacjentów +10% (SA 2) i -10% (SA 3);
- stopy dyskontowe (0%) (SA 4).

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia ibrutynibem jest terapią [REDACTED]. Niezależnie od przyjętego scenariusza wysokość kosztów inkrementalnych mieści się w granicach od [REDACTED] względem wysokości kosztów w scenariuszu podstawowym [REDACTED]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 1. Wyniki analizy wrażliwości**

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

<sup>1</sup> 166 758 zł/QALY


### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. 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?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę minimalizacji kosztów ze względu na brak badań wykazujących różnice kliniczne porównywanych interwencji oraz ze względu na wyniki porównania pośredniego sugerujące porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 2-letni, co jest zasadne ze względu na przyjętą technikę analityczną.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dokonano dyskontowania kosztów zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń związanych z założeniami i strukturą modelu.

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest jej technika, tj. minimalizacja kosztów. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (patrz rozdz. 4. AWA), wnioskowanie o porównywalnej skuteczności ibrutynibu oraz wenetoklaksu z rytuksymabem wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Ponadto należy wskazać, iż w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Venclyxto (wenetoklaks) (nr OT.4331.30.2019) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, schemat wenetoklaks + rytuksymab porównywano z ibrutynibem również na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, tj. RESONATE i MURANO. Przeprowadzone zostało

porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody MAIC. Mimo ograniczeń związanych z wynikami pochodzącymi z porównania pośredniego przeprowadzona została analiza użyteczności kosztów, w której wykazano, że stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w miejsce ibrutynibu jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania VR vs IBR wyniósł [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] W AWA Venclyxto wskazano, iż z uwagi na zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zasadne jest jednak dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów VR i IBR, w którym wykazano, że roczny koszt terapii VR jest [REDAKTOWANE] od kosztu terapii IBR [REDAKTOWANE] (koszt IBR przyjęto na podstawie danych DGL za marzec 2019 r.). [REDAKTOWANE] (patrz. rozdz. 5.2.1. AWA). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane z przyjęciem odmiennych technik przeprowadzenia analiz ekonomicznych oraz innego podejścia do danych klinicznych, wyniki niniejszej AE należy interpretować z ostrożnością. Równocześnie podkreślenia wymaga fakt, iż każde porównanie pośrednie wyników dotyczących skuteczności klinicznej leków jest mniej wiarygodne od porównania bezpośredniego, a różnice w wynikach w dużej mierze zależą od przyjętej metodologii porównania pośredniego oraz przeprowadzonej analizy statystycznej, w związku z czym wydaje się, że przedstawienie CMA w analizowanym przypadku jest uzasadnione, jednak obarczone niepewnością.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń danych wejściowych do modelu. Analitycy również nie zidentyfikowali dodatkowych nieprawidłowości, które mogłyby potencjalnie wpłynąć na otrzymane wyniki.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat walidacji wewnętrznej modelu, aczkolwiek za element walidacji wewnętrznej można uznać przeprowadzoną analizę wrażliwości (patrz rozdz. 5.2.3. AWA). Analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów strukturalnych modelu po wprowadzaniu danych zerowych dla kluczowych parametrów.

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych dla ibrutynibu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną publikację (Barbier 2021), która miała na celu ocenę *opłacalności oraz wpływu na budżet stosowania wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu z sześcioma komparatorami, w tym z ibrutynibem, z perspektywy płatnika publicznego w Szwajcarii. W tym celu wykorzystano model podzielonego przeżycia opracowany zgodnie z wytycznymi NICE i ISPOR oraz dostosowany do warunków szwajcarskich. (...) Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztów terapii, lat życia skorygowanych o jakość (QALY) uzyskanych w wyniku stosowania danej terapii, Net Monetary Benefit (NMB) oraz inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER).*

*W dożywotnym horyzoncie czasowym, stosowanie terapii VR i IBR pozwala na uzyskanie dodatkowo odpowiednio 6,581 i 4,450 lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) przy całkowitych kosztach terapii wynoszących odpowiednio 189 855 CHF (ok. 860 tys. PLN) i 375 534 CHF (ok. 1,7 mln PLN). Ze względu na różnice w typach przeprowadzonych analiz oraz horyzontach czasowych analiz nie odniesiono wyników analizy Barbier 2021 do wyników uzyskanych w niniejszej analizie. (rozdz. 8.7 AE wnioskodawcy).*

Analitycy Agencji dodatkowo odnaleźli raport NICE z 2018 roku<sup>1</sup>, w którym oceniano wniosek refundacyjny dla wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do dwóch komparatorów (w tym ibrutynibu) u pacjentów z oporną lub nawrotową białaczką limfocytową, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia. Opłacalność kosztową wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem oceniano z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii z wykorzystaniem analizy przeżycia Kaplana-Meiera. Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztów terapii, lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (ICER). W dożywotnym (30-letnim) horyzoncie czasowym stosowanie terapii VR i IBR pozwala na uzyskanie odpowiednio 5,666 QALY i 3,067 QALY, natomiast oszacowany ICER wykazał, że terapia IBR jest terapią zdominowaną przez VR.

<sup>1</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta561/documents/committee-papers> (dostęp: 20.10.2022 r.)

### Walidacja zewnętrzna

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 12.1): *W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia ibrutynibu w porównaniu do wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem. W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (...) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, the Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez Scottish Intercollegiate Guidelines Network. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji. Wnioskodawca odnalazł jedną publikację – Barbier 2021, którą opisano w ramach walidacji konwergencji.*

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której wnioskowaną interwencję, tj. ibrutynib, porównano z komparatorem – wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu (IBR) w miejsce komparatora, tj. terapii skojarzonej wenetoklaks + rytuksymab (VR) jest [redacted]  
Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [redacted]

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartości ceny zbytu netto poszczególnych postaci produktu leczniczego Imbruvica, przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem [redacted] wynoszą:

- Imbruvica, 140 mg, 90 kaps. – [redacted]
- Imbruvica, 140 mg, 30 tabl. – [redacted]
- Imbruvica, 280 mg 30 tabl. – [redacted]
- Imbruvica, 420 mg, 30 tabl. – [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

W związku z brakiem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Imbruvica nad wybranym refundowanym komparatorem, tj. wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

<sup>1</sup> 166 758 zł/QALY



Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia ibrutynibem jest terapią [redacted]. Niezależnie od przyjętego scenariusza wysokość kosztów inkrementalnych mieści się w granicach od [redacted] względem wysokości kosztów w scenariuszu podstawowym [redacted].

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest jej technika, tj. minimalizacja kosztów. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (patrz rozdz. 4. AWA), wnioskowanie o porównywalnej skuteczności ibrutynibu oraz wenetoklaksu z rytuksymabem wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Ponadto należy wskazać, iż w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Venclxyto (wenetoklaks) (nr OT.4331.30.2019) stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, schemat wenetoklaks + rytuksymab porównywano z ibrutynibem również na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, tj. RESONATE i MURANO. Przeprowadzone zostało porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody MAIC. Mimo ograniczeń związanych z wynikami pochodzącymi z porównania pośredniego przeprowadzona została analiza użyteczności kosztów, w której wykazano, że stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w miejsce ibrutynibu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania VR vs IBR wyniósł [redacted].

[redacted] W AWA Venclxyto wskazano, iż z uwagi na zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zasadne jest jednak dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów VR i IBR – wykazano, że roczny koszt terapii VR jest [redacted] od kosztu terapii IBR [redacted] (koszt IBR przyjęto na podstawie danych DGL za marzec 2019 r.). [redacted] (patrz. rozdz. 5.2.1. AWA). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane z przyjęciem odmiennych technik analiz ekonomicznych oraz innego podejścia do danych klinicznych, wyniki niniejszej AE należy interpretować z ostrożnością. Równocześnie podkreślenia wymaga fakt, iż każde porównanie pośrednie wyników dotyczących skuteczności klinicznej leków jest mniej wiarygodne od porównania bezpośredniego, a różnice w wynikach w dużej mierze zależą od przyjętej metodologii porównania pośredniego oraz przeprowadzonej analizy statystycznej, w związku z czym wydaje się, że przedstawienie CMA w analizowanym przypadku jest uzasadnione, jednak obarczone niepewnością.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ibrutynibu (Imbruvica) w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (za pierwszy rok analizy przyjęto 2023 rok).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanej populacji i zachowanie obecnego sposobu finansowania.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Imbruvica we wnioskowanej populacji, tj. u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status delekcji 17p (del17p) lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii czy przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących [redacted] w przypadku wydania pozytywnej decyzji o objęciu refundacją (wariant minimalny i maksymalny), koszty podania wenetoklaksu oraz powierzchnię ciała pacjentów.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu oraz szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 3 AWB wnioskodawcy.

##### Populacja

Zgodnie z proponowanym programem lekowym populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. Biorąc pod uwagę aktualnie refundowane wskazanie

dla ibrutynibu, obecnie rozpatrywane rozszerzenie wskazania będzie obejmowało dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię, bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i bez względu na przeciwwskazania do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W AWB wnioskodawcy populację określono na podstawie historycznych danych NFZ przedstawionych w analizach weryfikacyjnych Agencji dostępnych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT oraz na podstawie danych literaturowych [redacted]. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 3.2.)**

Liczba / odsetek		2023	2024	Źródło
A	Liczba pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) (ICD-10 C91.1)	22 080	22 509	prognoza na podst. danych NFZ (za lata 2012-2020) przedstawionych w AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2019, AWA Imbruvica CLL 2021)
B	Odsetek chorych z rozpoznaniem C91.1, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia	22,8%		Średni odsetek oszacowany w oparciu o dane z AWA Imbruvica CLL 2016 na podstawie liczby leczonych pacjentów wśród pacjentów z rozpoznaniem C91.1
C	Liczba pacjentów z CLL kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem	5 033	5 130	A x B
D	Odsetek pacjentów z CLL leczonych w II linii	17,4%		Mato 2016 (badanie obserwacyjne dotyczące analizy schematów leczenia CLL w USA na podst. danych z rejestru The Connect CLL)
E	Liczba pacjentów z CLL leczonych w II linii	876	893	C x D
F	Odsetek chorych bez del17p/mutTP53	67,7%		MURANO (patrz. rozdz. 4 AWA) Zenz 2010 (publikacja dotycząca występowania mutacji TP53 u pacjentów z CLL)
G	Liczba pacjentów z CLL leczonych II linią bez del17p/mutTP53	593	604	E x F
H	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
I	Liczba pacjentów z CLL, którzy otrzymali jedną wcześniejszą linię, bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 i bez względu na przeciwwskazania do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (populacja docelowa)	[redacted]	[redacted]	G x H

### Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.6.):

- koszty substancji czynnych;
- koszty podania leków.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2.).

### Udziały w rynku

Jak wskazano w AWB wnioskodawcy (rozdz. 3.2.4.) [redacted]

W podstawowym scenariuszu analizy przyjęto, że [redacted]

[redacted] Założono, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28.


postużyło do oszacowania liczebności populacji stosującej wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, w związku z czym wnioskodawca przyjął, iż w scenariuszu nowym

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	593	604
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	572	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), spowoduje wydatków płatnika publicznego odpowiednio w I. i II. roku refundacji

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

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

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

Tabela 31. 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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Jak wspomniano wcześniej (rozdz. 6.1.2. AWA) wnioskodawca wskazał, iż [redacted], przez co wiarygodność tego założenia jest ograniczona.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję, w latach 2020 i 2021 w programie lekowym B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)”, tj. w programie w ramach którego finansowany jest uwzględniony w niniejszym raporcie komparator, leczonych było odpowiednio 320 i 645 pacjentów. Należy jednak podkreślić, że ww. program obejmuje szerszą populację niż wnioskowana oraz umożliwia leczenie wenetoklaksem w różnych skojarzeniach. Nie jest możliwe wyekstrahowanie populacji docelowej z otrzymanych danych NFZ, jednakże biorąc pod uwagę zakładane przez wnioskodawcę [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 5 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Ze względu na brak danych epidemiologicznych, populacji docelowej nie ograniczono w zależności od przeciwwskazań do stosowania schematu wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (czasu do wystąpienia nawrotu lub oporności na leczenie) po pierwszej linii leczenia.

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie bezpośrednich kosztów medycznych, szczególnie istotnych z punktu widzenia płatnika, tj. kosztów zakupu leków oraz kosztów podania leków. Nie szacowano kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych – przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, a mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych RESONATE i MURANO wyniosła 65-67 lat (w zależności od ramienia). Spodziewany jest zatem niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano 5 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 3.9.), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- koszt podania wenetoklaksu;
- powierzchnia ciała pacjentów  $\pm 10\%$ .

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (AWB wnioskodawcy rozdz. 3) wielkość populacji docelowej

Szczegółowe wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariantach minimalnym i maksymalnym**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant minimalny</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant maksymalny</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wydatki inkrementalne oszacowane w pozostałych wariantach analizy wrażliwości różnią się od wariantu podstawowego o [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

## 6.4. Komentarz Agencji

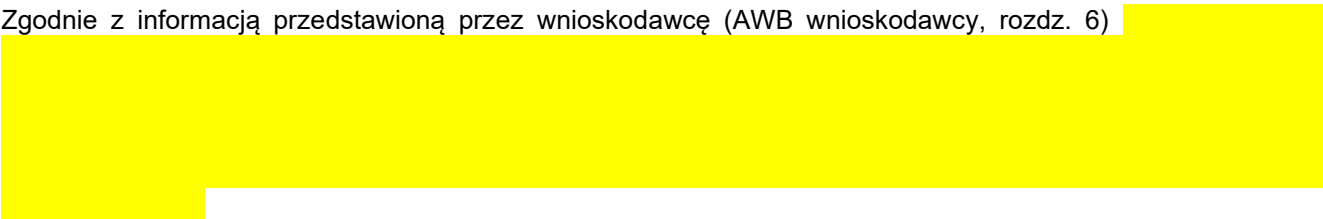
Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, iż wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą 5 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, [redacted]

[redacted] Wydatki inkrementalne oszacowane w pozostałych wariantach analizy wrażliwości różnią się od wariantu podstawowego o [redacted]

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Zgodnie z informacją przedstawioną przez wnioskodawcę (AWB wnioskodawcy, rozdz. 6)





## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię 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 13.10.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *ibrutinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych (w tym dwie akceptacje nowej postaci leku – tabletek; PBAC 2020 i HAS 2020) oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne. Odnaleziono również informację o odstąpieniu od oceny przez walijską agencję (AWMSG 2016), ze względu na decyzję NICE (NICE 2017). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność terapii. Rekomendacje warunkowo pozytywne były związane z brakiem efektywności kosztowej terapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Imbruvica (ibrutinib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2020 (Australia)</b>	akceptacja stosowania tabletek w dotychczas zaakceptowanych wskazaniach – jak poniżej	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> TGA uznała biorównoważność tabletek i kapsułek Imbruvica. Wskazano na prawdopodobieństwo lepszego stosowania się do terapii przy konieczności przyjmowania jednej zamiast 3 tabletek. Zaakceptowano propozycję kosztu 1mg substancji w tabletkach równoważnego kosztowi 1 mg substancji w kapsułkach.
<b>PBAC 2016 (Australia)</b>	leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)/ chłoniakiem z małych limfocytów (SLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię i nie są kandydatami do ponownego leczenia analogami puryn	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> IBR oceniono jako skuteczny na podstawie badania RESONATE.
<b>HAS 2020 (Francja)</b>	akceptacja stosowania tabletek w dotychczas zaakceptowanych wskazaniach – jak poniżej	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Rejestracja tabletek (140/280/420/560 mg) stanowi uzupełnienie gamy produktów Imbruvica zarejestrowanych i dostępnych w ramach francuskiego systemu ochrony zdrowia. Dotychczas produkt Imbruvica był dostępny jedynie w postaci kapsułek 140 mg.
<b>HAS 2015 (Francja)</b>	leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> W otwartym badaniu klinicznym III fazy IBR istotnie wydłużył PFS w porównaniu do OFA u pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Oceniono, że udostępnienie IBR pacjentom jest ważne (SMR Important) i zapewni umiarkowane korzyści kliniczne (ASMR III).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2017 (Wielka Brytania)</b>	leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> W ocenie komisji IBR ma lepszy profil bezpieczeństwa oraz prawdopodobnie lepsze PFS i OS w porównaniu do idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem. Komisja zakłada również lepszą skuteczność względem BSC (mimo nieprzedstawienia dowodów na takie porównanie). Technologia jest efektywna kosztowo.
<b>SMC 2017 (Szkocja)</b>	leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Rekomendacja: <b>warunkowo pozytywna</b> W otwartym badaniu klinicznym III fazy IBR istotnie wydłużył PFS w porównaniu do przeciwciał anti-CD20 u pacjentów z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową. Zaakceptowano wskazanie z dodatkowym ograniczeniem: u pacjentów, dla których terapie oparte na fludrabinie są nieodpowiednie. Ponadto zaakceptowano wniosek pod warunkiem utrzymania dotychczasowej (lub zaproponowania niższej) ceny.
<b>G-BA 2016 (Niemcy)</b>	leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Nie wykazano dodatkowych korzyści dla pacjentów, u których możliwe jest zastosowanie ChT. U pacjentów, u których nie można zastosować ChT wykazano istotnie większy OS.
<b>CADTH 2015 (Kanada)</b>	uprzednio leczona przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)/ chłoniak z małych limfocytów (SLL)	Rekomendacja: <b>warunkowo pozytywna</b> W ocenie ekspertów wykazano korzyść kliniczną na podstawie istotnie dłuższego PFS oraz rocznego OS w porównaniu do OFA. Zalecono refundację ze względu na potrzebę skutecznych terapii wśród tej grupy chorych. Wskazano jednak na brak efektywności kosztowej i wydano pozytywną opinię pod warunkiem jej poprawy.
<b>NCPE 2015 (Irlandia)</b>	leczenie chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> NCPE w pierwszej decyzji nie rekomendował refundacji IBR ze względu na brak efektywności kosztowej. Decyzję zmieniono na pozytywną po poufnych negocjacjach cenowych.

Skróty: ChT – chemioterapia; CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*); IBR – ibrutynib; OFA – ofatumumab; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); SLL – chłoniak z małych limfocytów (ang. *small lymphocytic lymphoma*)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.08.2022 r., znaki PLR.4500.1248.2022.15.PRU, PLR.4500.1249.2022.14.PRU, PLR.4500.1250.2022.14.PRU, PLR.4500.1251.2022.15.PRU (data wpływu do AOTMiT 16.08.2022 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2.09.2022 r., znak OT.4231.34.2022.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.09.2022 r. pismem znak JC/MEA/83/09/2022 z dnia 20.09.2022 r.

### 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. 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 2019 r. na stronie internetowej KRN zachorowalność na białaczki limfatyczne ICD-10 C91 wynosiła 2023. 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.

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

Wnioskodawca jako komparator wskazał terapię skojarzoną wenetoklaks + rytuksymab, ponieważ schemat ten zgodnie z zapisami programu lekowego B.103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD 10: C.91.1)”, może być stosowany u dorosłych chorych leczonych uprzednio co najmniej jedną linią terapii, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), a więc w populacji zbliżonej do wnioskowanej. W piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych z dnia 2.09.2022 r. (znak OT.4231.34.2022.AZ.2) Agencja zasugerowała wnioskodawcy zasadność uwzględnienia w analizach dodatkowego komparatora – akalabrutynibu. W ww. piśmie wskazano, iż lek Calquence (akalabrutynib) podlegał ocenie Agencji w 2021 roku we wskazaniu: *leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, a także jest zarejestrowany we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego. Lek ten otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa oraz stanowisko Rady Przejrzystości. Biorąc pod uwagę, że postępowanie refundacyjne dla leku Calquence jest w toku oraz mając na względzie, iż akalabrutynib i ibrutinib należą do tej samej grupy leków (inhibitory receptora limfocytu B), a także pozycjonowane są na tym samym miejscu w wytycznych klinicznych, w analizach należy przeprowadzić porównanie również względem tej terapii.* Wnioskodawca w ramach odpowiedzi wskazał, iż *na podstawie analizy weryfikacyjnej dla leku Calquence (akalabrutynib) (...) można stwierdzić, że wnioskowana populacja dla akalabrutynibu w leczeniu opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej nie obejmowała wszystkich chorych i była zbliżona do zawężonej populacji, w której obecnie finansowany jest*

*ibrutynib, a więc populacji, która nie jest analizowana w ramach niniejszego raportu. Raport HTA dotyczy rozszerzenia wskazań dla ibrutynibu, które nie są pokrywane przez spodziewane wskazanie dla akalabrutynibu.* Biorąc pod uwagę powyższe uzasadnienie, w ramach niniejszej analizy uznano za zasadne uwzględnienie wyłącznie wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem jako technologii alternatywnej dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem – skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem we wnioskowanej populacji. W związku z tym do przeglądu włączono niezależne badania pierwotne III fazy z randomizacją bez zaślepienia (open-label) dla interwencji (RESONATE) i komparatora (MURANO), których wyniki zestawiono.

Jednocześnie ze względu na brak bezpośredniego porównania zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Nie było możliwości przeprowadzenia prostego porównania (ze względu na różne komparatory w badaniach dla IBR i VR), dlatego wykonano podwójne porównanie z wykorzystaniem komparatorów pośrednich. Do tego porównania włączono trzy badania: ELEVATE-RR (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR/IR) i MURANO (VR vs BR). Należy podkreślić, że porównanie to wykonano pod warunkiem akceptacji braku homogeniczności, co stanowi istotne ograniczenie wiarygodności wyników.

Należy zachować dużą ostrożność w interpretowaniu wyników zarówno zestawienia, jak i porównania pośredniego.

Dodatkowo do przeglądu włączono dwa badania efektywności praktycznej, w których oceniano skuteczność ibrutynibu stosowanego u dorosłych z PBL, po co najmniej jednej linii leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej (publikacje Hillmen 2018 i Morabito 2021) oraz dwa opracowania wtórne: Chen 2019 (przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w leczeniu opornej i nawrotowej CLL) i NICE 2018 (publikacja mająca na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej schematu VR, w której przedstawiono m.in. wyniki porównania z IBR; zaprezentowano wyniki porównania przeprowadzonego przez ekspertów NICE).

Jako punkty końcowe do zestawienia wyników dla IBR i VR wybrano: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) i jakość życia. W badaniu MURANO (VR) nie odnaleziono danych dotyczących mediany OS, dlatego odstąpiono od przedstawiania wyników dla tego punktu końcowego w ramach jakościowego zestawienia wyników.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu wyniosła 44,1 mies. (95%CI: 38,5; 56,2), a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 53,6 mies. (95%CI: 48,4; 57,0).

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie dla ibrutynibu wyniósł 91%, a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 93%. Należy zwrócić uwagę na różne mediany okresu obserwacji, która w badaniu RESONATE (IBR) wynosiła 65 mies., natomiast w badaniu MURANO 24 mies. (VR) (publikacja Seymour 2018) (w analizie wnioskodawcy w tabeli 21 przedstawiono wyniki dla ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) powołując się na publikację Wu 2021, w której mediana okresu obserwacji wynosiła 59 mies., jednak analitycy Agencji nie odnaleźli tych wyników we wspomnianej publikacji).

Analitycy Agencji w wyniku własnej analizy publikacji, na które powołuje się wnioskodawca, odnaleźli informacje dot. przeżycia całkowitego. W publikacji Munir 2019 dla badania RESONATE mediana przeżycia całkowitego dla 6-letniego okresu obserwacji od momentu randomizacji wyniosła 67,7 mies. (95%CI: 61,0- nie do oszacowania). Nie odnaleziono informacji dot. mediany przeżycia całkowitego w badaniu MURANO. Odnaleziono natomiast dane dla 36 mies., 48 mies. i 60 mies. prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego. W publikacji Kater 2019 oszacowano prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia całkowitego dla VR na 87,9%, w publikacji Kater 2020 prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 85,3%, a w abstrakcie Kater 2020a prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego oszacowano na 82,1%.

Zestawiono wyniki dotyczące zmiany jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30 w 24 tyg. leczenia w porównaniu do wartości początkowych pochodzących z badań dla IBR i VR. Dla domen funkcjonalnych w przypadku obu terapii odnotowano pogorszenie (wzrost punktacji w domenach od 0,6 do 7,5 w przypadku IBR oraz od 1,04 do 5,34 w przypadku VR). Dla ogólnego stanu zdrowia w przypadku obu terapii odnotowano poprawę (wzrost o 9 punktów dla IBR oraz o 6,51 dla VR). Odnotowane różnice nie były istotne klinicznie – dla kwestionariusza EORT-QLQ C30 klinicznie istotne zmiany są definiowane jako zmiany wynoszące >10 punktów.

Podwójne porównanie pośrednie między IBR a VR przeprowadzono dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR; w ocenie badacza oraz niezależnej komisji).

W wyniku pośredniego porównania między IBR a VR poprzez komparatory pośrednie (AKA, BR/BR+IR) nie wykazano IS różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji ani przeżycia całkowitego. Otrzymane wyniki wskazują na nieistotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie stosującej IBR względem VR (dla PFS HR=1,46 (95%CI: 0,80; 2,67) oraz dla OS HR=2,05 (95%CI: 0,98; 4,29)).

Stwierdzono IS niższy odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów stosujących IBR niż VR zarówno w ocenie badacza (OR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,22),  $p<0,05$ ; RD=-0,34 (95%CI: -0,47; -0,21),  $p<0,05$ ), jak i w ocenie niezależnej komisji (OR=0,24 (95%CI: 0,10; 0,61),  $p<0,05$ ; RD=-0,18 (95%CI: -0,32; -0,05),  $p<0,05$ ).

Zarówno wnioski z zestawienia wyników badań dla IBR i VR oraz podwójnego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo IBR i VR. W opracowaniach wtórnych również nie wykazano IS różnic między IBR a VR.

W analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Venclxyto (wenetoklaks) (nr OT.4331.30.2019) stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, schemat wenetoklaks (VEN) + rytuksymab (RIT) porównywano z ibrutynibem (IBR) również na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, tj. RESONATE i MURANO. Jak wskazano w AWA Venclxyto do AKL włączono opracowanie wtórne SLR-ITC 2018 dostarczone przez podmiot odpowiedzialny dla produktu Venclxyto (Abbvie Polska) opisujący wyniki globalnie przeprowadzonego porównania pośredniego (ITC, indirect treatment comparison) z dostosowaniem z wykorzystaniem metody MAIC pomiędzy schematem VEN + RIT a monoterapią IBR u pacjentów z oporną lub nawrotową PBL. Wyniki porównania wskazują, że VEN + RIT zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania ORR, a także wydłużenia OS, w porównaniu z IBR. Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy VEN + RIT a IBR dla wydłużenia PFS. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że znacząco częściej w grupie VEN+RIT występowały AE st. 3 lub 4 ogółem oraz neutropenia w st. 3 lub 4., przy czym wyniki dla VEN + RIT pochodzą z dłuższego okresu obserwacji. Z kolei stosowanie VEN + RIT wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia anemii, biegunki, gorączki, nudności i zmęczenia. (rozdz. 4.3 AWA Venclxyto). W konsekwencji wyboru innej metody porównania pośredniego (ITC metodą MAIC na podstawie badań RESONATE i MURANO w analizie dla leku Venclxyto vs zestawienie wyników badań RESONATE i MURANO oraz podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie badań ELEVATE-RR, ASCEND i MURANO w niniejszej analizie) uzyskano odmienne wyniki. Ze względu na brak dostępu do pełnych danych umożliwiających zweryfikowanie tych porównań, nie jest możliwe ustalenie, które podejście jest obciążone mniejszym ryzykiem błędów w analizowanym przypadku. W związku z tym interpretując wyniki przedstawione w niniejszej AKL należy zachować ostrożność.

### Analiza bezpieczeństwa

Analizując zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa pochodzących z badań dla IBR i VR należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji z jakich pochodzą poszczególne dane. Najbardziej zbliżone mediany to 19 mies. dla IBR (z badania RESONATE) i 24 mies. dla VR (z badania MURANO). Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (mniej przypadków w grupie IBR 13/195 (7%) vs 25/194 (13%) w grupie VR) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia (mniej przypadków neutropenii w grupie IBR 50/195 (26%) vs 118/194 (61%) w grupie VR) oraz w stopniu 3. 4. (mniej przypadków neutropenii i anemii w grupie IBR względem grupy VR, odpowiednio: 38/195 (20%) vs 112/194 (58%) oraz 12/195 (6%) vs 21/194 (11%)). Zbliżone odsetki przypadków w grupach IBR i VR odnotowano dla infekcji górnych dróg oddechowych (49/195 (25%) vs 43/194 (22%)) oraz trombocytopenii (33/195 (17%) vs 26/194 (13%)), w pozostałych przypadkach więcej przypadków odnotowano w grupie IBR.

Dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem, takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkie zapalenie płuc, gorączka o ciężkim przebiegu, ciężka anemia, nie odnotowano IS różnic między grupą IBR a grupą VR. Oszacowana szansa wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR= 1,91 (95%CI: 0,72; 5,08); RD=0,14 (95%CI: -0,07; 0,35)) oraz ciężkich zapaleń płuc (OR=2,69 (95%CI: 0,28; 26,12); RD=0,04 (95%CI: -0,06; 0,15)) i gorączki o ciężkim przebiegu (OR=0,94 (95%CI: 0,06; 14,68); RD=0,02 (95%CI: -0,06; 0,09)) była wyższa w grupie IBR względem grupy VR, a oszacowana szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (OR=0,59 (95%CI: 0,11; 3,02); RD=-0,04 (95%CI: -0,17; 0,10)) oraz ciężkiej anemii (OR= 0,73 (95%CI: 0,04; 13,66); RD=-0,01 (95%CI: -0,08; 0,07)) była niższa w grupie IBR względem grupy VR, jednak w obu przypadkach wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych IS częściej w grupie IBR niż VR występowało zapalenie płuc (OR=4,33 (95%CI: 0,80; 23,37); RD=0,14 (95%CI: 0,003; 0,27)), rzadziej występowała neutropenia (OR=0,37 (95%CI: 0,14; 0,98); RD=-0,24 (95%CI: -0,45; -0,03)). Dla trombocytopenii, nudności, gorączki, zmęczenia, anemii, kaszlu, infekcji górnych dróg oddechowych, biegunki oraz bólu głowy nie odnotowano IS różnic między IBR a VR.



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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której wnioskowaną interwencję, tj. ibrutynib, porównano z komparatorem – wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu (IBR) w miejsce komparatora, tj. terapii skojarzonej wenetoklaks + rytuksymab (VR) jest [redacted]  
Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [redacted]

W związku z przeprowadzeniem analizy ekonomicznej z zastosowaniem CMA, wnioskodawca nie dokonał oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Wartości ceny zbytu netto poszczególnych postaci produktu leczniczego Imbruvica, przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem [redacted] wynoszą:

- Imbruvica, 140 mg, 90 kaps. – [redacted]
- Imbruvica, 140 mg, 30 tabl. – [redacted]
- Imbruvica, 280 mg 30 tabl. – [redacted]
- Imbruvica, 420 mg, 30 tabl. – [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

W związku z brakiem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku Imbruvica nad wybranym refundowanym komparatorem, tj. wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy podstawowej – terapia ibrutynibem jest terapią [redacted] Niezależnie od przyjętego scenariusza wysokość kosztów inkrementalnych mieści się w granicach od [redacted] względem wysokości kosztów w scenariuszu podstawowym [redacted]

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest jej technika, tj. minimalizacja kosztów. Biorąc pod uwagę wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej (patrz rozdz. 4. AWA), wnioskowanie o porównywalnej skuteczności ibrutynibu oraz wenetoklaksu z rytuksymabem wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Ponadto należy wskazać, iż w analizie weryfikacyjnej Agencji dotyczącej leku Venclyxto (wenetoklaks) (nr OT.4331.30.2019) stosowanym w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, schemat wenetoklaks + rytuksymab porównywano z ibrutynibem również na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, tj. RESONATE i MURANO. Przeprowadzone zostało porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody MAIC. Mimo ograniczeń związanych z wynikami pochodzącymi z porównania pośredniego przeprowadzona została analiza użyteczności kosztów, w której wykazano, że stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w miejsce ibrutynibu jest [redacted]  
Oszacowany ICUR dla porównania VR vs IBR wyniósł [redacted]

[redacted] W AWA Venclyxto wskazano, iż z uwagi na zachodzenie okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zasadne jest jednak dodatkowo przedstawienie zrównania kosztów VR i IBR – wykazano, że roczny koszt terapii VR jest [redacted] od kosztu terapii IBR [redacted] (koszt IBR przyjęto na podstawie danych DGL za marzec 2019 r.). [redacted] (patrz. rozdz. 5.2.1. AWA). Biorąc

<sup>1</sup> 166 758 zł/QALY

pod uwagę powyższe ograniczenia związane z przyjęciem odmiennych technik analiz ekonomicznych oraz innego podejścia do danych klinicznych, wyniki niniejszej AE należy interpretować z ostrożnością. Równocześnie podkreślenia wymaga fakt, iż każde porównanie pośrednie wyników dotyczących skuteczności klinicznej leków jest mniej wiarygodne od porównania bezpośredniego, a różnice w wynikach w dużej mierze zależą od przyjętej metodologii porównania pośredniego oraz przeprowadzonej analizy statystycznej, w związku z czym wydaje się, że przedstawienie CMA w analizowanym przypadku jest uzasadnione, jednak obarczone niepewnością.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, iż wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą 5 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, [redacted]

[redacted] Wydatki inkrementalne oszacowane w pozostałych wariantach analizy wrażliwości różnią się od wariantu podstawowego o [redacted]

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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

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

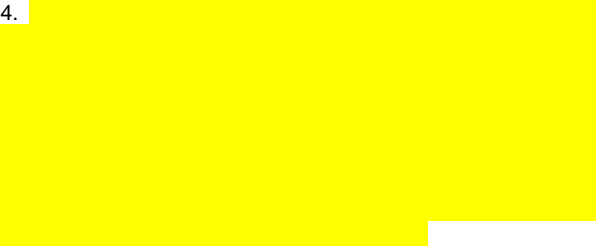

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 7 rekomendacji pozytywnych (w tym dwie akceptacje nowej postaci leku – tabletek; PBAC 2020 i HAS 2020) oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne. Odnaleziono również informację o odstąpieniu od oceny przez walijską agencję (AWMSG 2016), ze względu na decyzję NICE (NICE 2017). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność terapii. Rekomendacje warunkowo pozytywne były związane z brakiem efektywności kosztowej terapii.

## 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 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W analizach Wnioskodawcy jako komparator przyjęto wyłącznie terapię wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem. Wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów oraz Stowarzyszenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych z 2021 roku, zalecają w populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną, stosowanie także akalabrutynibu. Lek Calquence (akalabrutynib) podlegał ocenie Agencji w 2021 roku we wskazaniu: leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej, a także jest zarejestrowany we wskazaniu analogicznym do wnioskowanego. Lek ten otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa oraz stanowisko Rady Przejrzystości. Biorąc pod uwagę, że postępowanie refundacyjne dla leku Calquence jest w toku oraz mając na względzie, iż akalabrutynib i brutynib należą do tej samej grupy leków (inhibitory receptora limfocytu B), a także pozycjonowane są na tym samym miejscu w wytycznych klinicznych, w analizach należy przeprowadzić porównanie również względem tej terapii.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,</p> <p>§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,</p> <p>§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	Przedstawiono uzasadnienie.
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>2. Informacje zawarte w analizach nie są 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>Analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (24.05.2022 r.) dane, m.in. w analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniono wytycznych klinicznych BSH 2022, w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet uwzględniono nieaktualny Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (uwzględniono dane za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r., natomiast przed datą złożenia wniosku opublikowano dane za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2022 r.) oraz nieaktualne Zarządzenie Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (powołano się na Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 16/2022/DGL z dnia 11 lutego 2022 r. – tymczasem przed datą złożenia wniosku opublikowano Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 43/2022/DGL z dnia 7 kwietnia 2022 r.).</p>	TAK	-
<p>III. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił pełnej charakterystyki wskazanych badań klinicznych.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Analiza kliniczna nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej lub wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej; kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania; opisu procedury przypisania osób badanych do technologii; charakterystyki grupy osób badanych; charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane; wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu; informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem; wskazania źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a-h Rozporządzenia).</p> <p>Nie przedstawiono pełnej charakterystyki badań ELEVATE RR oraz ASCEND, które zostały włączone do przeglądu systematycznego i wykorzystane do porównania pośredniego w analizie klinicznej.</p>		
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>4. </p> <p></p>	TAK	-
<p>5. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia):</p> <p>W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie populację pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) leczonych w ramach drugiej linii leczenia, natomiast zgodnie z kryteriami kwalifikacji wnioskowanego programu lekowego do leczenia ibrutynibem włączani będą pacjenci po co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia PBL (tj. ibrutynib ma być stosowany w ≥2. linii leczenia). W oszacowaniach wielkości populacji docelowej posłużono się publikacją Mato 2016, zgodnie z którą odsetek pacjentów z PBL leczonych w 2. linii wynosi 17,4% (odsetek wykorzystany w BIA wnioskodawcy), natomiast odsetek leczonych w 3. i kolejnych liniach leczenia wynosi 23,1% i to ten odsetek powinien zostać przyjęty w obliczeniach.</p>	TAK	Przedstawiono uzasadnienie.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna:

- nie załączono charakterystyki dla każdego badania włączonego do analizy – brak charakterystyki badań ELEVATE-RR i ASCEND.

Analiza ekonomiczna:

- nie przeprowadzono walidacji wewnętrznej modelu.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

#### RESONATE

- Barrientos 2018  
Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Dec;18(12):803-813.e7. doi: 10.1016/j.clml.2018.08.007. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30249389; PMCID: PMC6527106.
- Brown 2018  
Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia.* 2018 Jan;32(1):83-91. doi: 10.1038/leu.2017.175. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28592889; PMCID: PMC5770586.
- Munir 2019  
Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019 Dec;94(12):1353-1363. doi: 10.1002/ajh.25638. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31512258; PMCID: PMC6899718.
- NCT01578707  
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01578707: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578707?term=NCT01578707&draw=2&rank=1> (data dostępu 13.10.2022 r.)

#### MURANO

- Kater 2019  
Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 1;37(4):269-277. doi: 10.1200/JCO.18.01580. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30523712.
- Kater 2020  
Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):4042-4054. doi: 10.1200/JCO.20.00948. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32986498; PMCID: PMC7768340.
- Kater 2020a  
Kater AP, Kipps T, Eichhorst B, et al. 125 Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx). 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2020
- NCT02005471  
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02005471: A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (MURANO) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?term=NCT02005471&draw=2&rank=1> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- Seymour 2018  
Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1107-1120. doi: 10.1056/NEJMoa1713976. PMID: 29562156.
- Wu 2021  
Wu JQ, Seymour JF, Eichhorst B, et al. Impact of unfavorable genetics on minimal residual disease (MRD) response to venetoclax+rituximab retreatment in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL): phase 3 MURANO substudy. *EHA Library.* 06/09/2021; 325359; EP599

#### ELEVATE-RR

- Byrd 2021  
Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923.

#### ASCEND

- Ghia 2020  
Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861. doi: 10.1200/JCO.19.03355. Epub 2020 May 27. PMID: 32459600.

- Jurczak 2021 Jurczak W., Pluta A., Wach M., et al. Three-Year Follow-up of the Ascend Trial: Acalabrutinib Vs Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 393. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146570>

#### OPRACOWANIE WTÓRNE

- Chen 2019 Chen PH, Ho CL, Lin C, et al. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 May 23;8(5):737. doi: 10.3390/jcm8050737. PMID: 31126075; PMCID: PMC6572611.
- NICE 2018 National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal: Venetoclax in combination with rituximab for treating relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia [ID1097], 2018

#### BADANIA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

- Hillmen 2018 Hillmen P, Diels J, Healy N, et al. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia: international experience from a named patient program. *Haematologica*. 2018 May;103(5):e204-e206. doi: 10.3324/haematol.2017.178798. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29419428; PMCID: PMC5927988.
- Morabito 2021 Morabito F, Tripepi G, Del Poeta G, et al. Comparison of ibrutinib and idelalisib plus rituximab in real-life relapsed/resistant chronic lymphocytic leukemia cases. *Eur J Haematol*. 2021 Apr;106(4):493-499. doi: 10.1111/ejh.13573. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33378569.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2016 All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (All Wales Medicines Strategy Group), Medicine recommendations / ibrutinib (Imbruvica) <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ibrutinib-imbruvica/> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- BSH 2022 Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;197:544–557. <https://doi.org/10.1111/bjh.18075>
- CADTH 2015 CADTH Reimbursement Recommendation, Imbruvica for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (previously treated) <https://www.cadth.ca/imbruvica-chronic-lymphocytic-leukemiasmall-lymphocytic-lymphoma-previously-treated-details> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- ESMO 2020 Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091559.
- G-BA 2016 Gemeinsame Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#dossier> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- HAS 2015 Haute Autorité de santé, Avis Sur Les Médicaments, IMBRUVICA (ibrutinib), inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTK) [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2049868/fr/imbruvica-ibrutinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-de-bruton-btk) (data dostępu 13.10.2022 r.)
- HAS 2020 Haute Autorité de santé, Avis Sur Les Médicaments, IMBRUVICA (ibrutinib) [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3165709/fr/imbruvica-ibrutinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165709/fr/imbruvica-ibrutinib) (data dostępu 13.10.2022 r.)
- NCCN 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukaemia/Small Lymphocytic Lymphoma Version 1.2023 <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478> (data dostępu 17.10.2022 r.)
- NCPE 2015 National Centre for Pharmacoeconomics, Ibrutinib (Imbruvica) for CLL <https://www.ncpe.ie/news/ibrutinib-imbruvica/> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- NICE 2017 National Institute for Health and Care Excellence, Technology appraisal guidance [TA429], Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation <https://www.nice.org.uk/guidance/ta429> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- PBAC 2016 Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting, IBRUTINIB, 140 mg capsules, 90, Imbruvica <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ibrutinib-cl-sll-psd-november-2016.pdf> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- PBAC 2020 Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting, IBRUTINIB, Tablet 140 mg, 280 mg, 420 mg and 560 mg, Imbruvica <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ibrutinib-psd-nov-2020.pdf> (data dostępu 13.10.2022 r.)
- PTHiT PALG-CLL 2021 Hus I., Giannopoulos K., Jamroziak K., et al. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Haematologists and Transfusiology and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. *Hematology in Clinical Practice*. 2021, vol. 12, no. 2, 37–66. DOI: 10.5603/HCP.2021.0001

PTOK 2020	Hus I., Wołowiec D. 2.5 Przewlekła białaczka limfocytowa. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory złośliwe 2020 <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocytowa_200520.pdf</a>
SMC 2017	Scottish Medicines Consortium Medicines advice / ibrutinib (Imbruvica) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-resubmission-115116/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-resubmission-115116/</a> (data dostępu 13.10.2022 r.)

#### Pozostałe publikacje

ChPL Imbruvica	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 22.09.2022 r.)
AWA OT.4331.30.2019	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 (nr 107/2019 w BIP Agencji)
AWA OT.4231.59.2021	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)” (nr 173/2021 w BIP Agencji)
AKL Calquence	Analiza kliniczna. Calquence (akalabrutynib) w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Aestimo 2021 (nr 143/2021 w BIP Agencji) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7537-143-2021-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7537-143-2021-zlc</a>
Burger 2019	Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019 Mar 7;133(10):1011-1019. doi: 10.1182/blood-2018-10-879429. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30530801; PMCID: PMC6405333.
Giesinger 2020	Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. J Clin Epidemiol. 2020 Feb;118:1-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.10.003. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31639445.
Szwarc 2019	Szwarc N., Kaczorek-Juszkiewicz A., Kalbarczyk A., Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa sierpień 2019



## 15. Załączniki

- Zał. 1. Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Zał. 2. Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza kliniczna, [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Zał. 3. Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Zał. 4. Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Zał. 5. Ibrutynib (Imbruvica) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego.