



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Venclyxto (wenetoklaks)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę
limfocytową (ICD-10: C91.1)”
Analiza weryfikacyjna**

nr OT.423.1.16.2023

Data ukończenia: 12.07.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKAL	akalabrutynib
AKL	analiza kliniczna
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
AR	analiza racjonalizacyjna
ATS	American Thoracic Society
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BR	schemat bendamustyna, rytuksymab
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIRS	Cumulative Index Rating Scale
CLB	chlorambucyl
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLCO	zdolność dyfuzyjna tlenku węgla w płucach (ang. diffusion lung capacity for carbon monoxide)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FCR	schemat fludarabiną, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

IBR	ibrutynib
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IPF	idiopatyczne włókniejące choroby płuc
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iwCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRD	minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIN	nintedanib
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OBI	obinutuzumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBL	przewlekła białaczka szpikowa
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PF-ILD	Śródmiąższowe choroby płuc o przebiegu postępującym (ang. Progressive fibrosing interstitial lung diseases)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RA	reumatoidalne zapalenie stawów (ang. rheumatoid arthritis)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	opieka standardowa (ang. Standard of Care)
SSc	Twardzina układowa
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
ToT	czas w leczeniu (ang. time on treatment)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UIP	Zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. usual interstitial pneumonia)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VEN	wenetoklaks
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	19
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39

4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	68
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	75

1. Informacje o wniosku

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

07.05.2023 r.
PLR.4500.164.2023.19.PRU
PLR.4500.165.2023.19.PRU
PLR.4500.166.2023.19.PRU
PLR.4500.167.2023.19.PRU
PLR.4500.168.2023.19.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688;
 - Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718;
 - Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916;
 - Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701
 - Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695.
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (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:

- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688 – ██████████
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718 - ██████████
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013916 – ██████████
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701 – ██████████
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013695 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

Wnioskodawca

AbbVie Sp. z o.o.

Polska, 02-676,

Warszawa,

ul. Postępu , 21B,

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.05.2023 r. znak PLR.4500.164.2023.19.PRU PLR.4500.165.2023.19.PRU PLR.4500.166.2023.19.PRU PLR.4500.167.2023.19.PRU PLR.4500.168.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 07.05.2023 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. 2023 poz. 863 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.05.2023 r., znak OT.423.1.16.2023.4.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Kraków, maj 2023;
- Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) - analiza efektywności klinicznej, ██████████, Kraków, maj 2023;
- Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza ekonomiczna, ██████████, Kraków, maj 2023;
- Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████, Kraków, maj 2023;
- Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza racjonalizacyjna, ██████████, Kraków, maj 2023;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.16.2023.4.MC.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688; Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718; Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916; Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701; Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695
Kod ATC	L01XX52 wenetoklaks - inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	wenetoklaks
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego
Droga podania	doustnie
Dawkowanie wg ChPL	<p>Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg. 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki ma na celu stopniowe zmniejszanie masy guza (ang. debulking) oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia TLS</p> <p>Wenetoklaks podaje się przez łącznie 12 cykli, każdy cykl trwa 28 dni: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii. Należy podać obinutuzumab w dawce 100 mg w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 900 mg, które można podać w 1. lub 2. dniu. Należy podać dawkę 1000 mg w dniach 8. i 15. pierwszego cyklu oraz w 1. dniu każdego kolejnego 28-dniowego cyklu, przez łącznie 6 cykli.</p> <p>Należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu w 22. dniu pierwszego cyklu i kontynuować do 28. dnia drugiego cyklu włącznie.</p> <p>Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, zalecana dawka wenetoklaksu wynosi 400 mg raz na dobę począwszy od 1. dnia trzeciego cyklu stosowania obinutuzumabu do ostatniego dnia dwunastego cyklu</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego Bcl-2 (ang. B-cell lymphoma 2). Nadekspresję Bcl-2 wykazano w komórkach PBL i OBS, gdzie jest mediatorem przeżycia komórki nowotworowej, co wiązano z opornością na chemioterapeutyki. Wenetoklaks wiąże się bezpośrednio z bruzdą wiążącą BH3 w Bcl-2, wypierając zawierające motyw BH3 białka proapoptotyczne, takie jak BIM, co zapoczątkowuje wzrost przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej (ang. mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), aktywację kaspaz i programowaną śmierć komórki. W badaniach nieklinicznych wenetoklaks wykazał działanie cytotoksyczne w komórkach nowotworowych z nadekspresją Bcl-2</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted content]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria z programu wyłączenia</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>8)</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted text]</p>
Badania przy kwalifikacji	<p>[Redacted text]</p> <p>5) [Redacted text]</p>
Monitorowanie skuteczności leczenia	<p>[Redacted text]</p>
Monitorowanie programu	<p>[Redacted text]</p>

	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>3) [Redacted]</p>
--	--

Źródło: ChPL Venclyxto, proponowany PL

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 6 września 2018 Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z obinutuzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL, ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</p> <p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z PBL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii.</p> <p>Produkt Venclyxto w monoterapii jest wskazany w leczeniu PBL:</p> <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych pacjentów z obecnością delecji w obszarze 17p lub mutacją TP53, u których leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub nie powiodło się, lub u dorosłych pacjentów bez delecji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. <p>Produkt Venclyxto w skojarzeniu z lekiem hipometylującym jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (OBS, ang. acute myeloid leukaemia, AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii.</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Venclyxto

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Venclyxto wielokrotnie podlegał ocenie Agencji, a oceny te dotyczyły zasadności finansowania wenetoklaksu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (w monoterapii, w skojarzeniu z rytuksymabem, w skojarzeniu z obinutuzumabem), chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (RDTL), ostrej białaczki szpikowej (w skojarzeniu z azacytydyną), pierwotnej białaczki plazmocytozowej (RDTL). Kluczowe elementy stanowisk i rekomendacji, dotyczące omawianego problemu decyzyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowisko RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2021 z dnia 8 lutego 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013688, Venclyxto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013718, Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod EAN: 08054083013695, Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod EAN: 08054083013701 Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod EAN: 08054083013916, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Dowody naukowe wskazują na skuteczność wenetoklaksu we wnioskowanym wskazaniu</p>

	<p>Pięć z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest pozytywna, a jedna rekomendacja pozytywna z ograniczeniami. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na możliwość zastosowania wenetoklaksu u pacjentów z nawrotową lub oporną przewlekłą białaczką limfocytową, którzy zostali poddani już co najmniej jedną terapią. Podkreśla się również możliwość zastosowania terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne, z wyłączeniem jednej z 2012 r. z okresu sprzed rejestracji wenetoklaksu, zgodnie zalecają stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem w drugiej i kolejnej linii leczenia.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2021 z dnia 12 lutego 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 C91.1)” pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, opartego o zużyte zasoby.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 9 października 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <p>Venclxyto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN: 8054083013916, Venclxyto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN: 8054083013701, Venclxyto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN: 8054083013695, Venclxyto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN: 8054083013718, Venclxyto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 8054083013688, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD 10: C91.1)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Lek jest refundowany jedynie w Niemczech.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2020 z dnia 9 października 2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego</p> <p>Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 112 tabl., kod EAN:8054083013916, Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013701, Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 100 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013695, Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 50 mg, 7 tabl., kod EAN:8054083013718, Venclxyto, Venetoclaxum, tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN:8054083013688, w skojarzeniu z obinutuzumabem w programie lekowym: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (ICD-10 C91.1) w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Analizę kliniczną oparto o badanie randomizowane (CLL14), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN + OBI) względem terapii chlorambucylem skojarzonej z OBI (CLB + OBI) u dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową uprzednio nieleczonych, z obecnością chorób współistniejących. Wnioskowany program dotyczy pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi >30 ml/min i 6 w stanie sprawności WHO = 1</p> <p>Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej odnoszącej się do wnioskowanej technologii.</p> <p>Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, obinutuzumab (dodany do wenetoklaksu) miałby być finansowany w ramach odrębnego programu lekowego B.79 („Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD10: C.91.1)“). Nie jest pewne czy takie rozwiązanie jest możliwe do zrealizowania.</p> <p>Wyżej wspomniany produkt Gazyvaro (obinutuzumab), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, został zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Powyższe wskazanie nie obejmuje zastosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z wenetoklaksem. Należy więc wskazać, że obinutuzumab byłby stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p> <p>Mając na względzie powyższe Prezes Agencji podobnie jak Rada Przejrzystości uważa finansowanie wnioskowanej terapii za niezasadne. Prezes Agencji przychyliła się do sugestii Rady, że należałoby zbadać możliwość zastosowania i ewentualnego finansowania ocenianej terapii w podgrupie chorych z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53, wymaga to jednak przeprowadzenia oceny</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688 – [redacted] • Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718 - [redacted] • Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013916 – [redacted] • Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701 – [redacted] • Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl, kod GTIN: 08054083013695 – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1186.0, Venetoclax
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. We wniosku rejestracyjnym uwzględniona została terapia, będąca terapią skojarzoną VEN + OBI. W ChPL Venclyxto wśród wskazań zarejestrowanych wymienia się stosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem w przewlekłej białaczce limfocytowej. Wśród zarejestrowanych wskazań do stosowania w ChPL Gazyvaro (obinutuzumab), w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej wymienione jest wyłącznie leczenie obinutuzumabem w skojarzeniu z chlorambucylem.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii wenetoklaksem, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianych produktów leczniczych do już istniejących grup limitowych.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Zdaniem analityków Agencji [redacted].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukaemia) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma) jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworowych limfocytów B.

Epidemiologia

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~4,2/100 tys. i wzrasta z wiekiem - >80. rż. wynosi ~30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata; ~10% przypadków w wieku <55 rż. W Polsce zapadalność ta wynosi 3,3/100 tys., a wśród kobiet 1,7/100 tys. i stanowi 1,3% wszystkich zachorowań na nowotwory w populacji mężczyzn i 1% kobiet.

Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety.

Źródło: Warzocha 2021, Didkowska 2016

Etiologia i patogeneza

Etiologia nieznana. Czynniki środowiskowe lub zawodowe nie zwiększają ryzyka zachorowania. Ok. 10% chorych na CLL ma w rodzinie chorego na CLL lub inny nowotwór układu chłonnego. W 2. pokoleniu choroba występuje zwykle 10-20 lat wcześniej.

Patogeneza jest złożona i nie w pełni wyjaśniona. Choroba często rozpoczyna się w wyniku lub dodatku dużej części chromosomu (np. delecji 13q lub trisomii 12), a do ewolucji klonalnej dochodzi w wyniku pojawienia się dodatkowych mutacji (np. limfocytoza z charakterystycznymi jądrami uszkodzonych limfocytów - tzw. cienie Gumprechta)

W przebiegu choroby po kolejnych liniach leczenia dochodzi do selekcji i ewolucji bardziej agresywnych klonów gromadzących nowe, niekorzystne rokowniczo zaburzenia genetyczne (delecję 11q lub 17p) i charakteryzujących się opornością na leczenie. Istotne znaczenie dla przeżycia i proliferacji klonu CLL ma ciągła aktywacja szlaku sygnałowego receptora komórki B (BCR).

W typie CLL, w którym komórki białaczkowe wywodzą się z limfocytów przedzarodkowych (limfocyty CD5+, które nie przeszły przez centra rozmnażania w grudek chłonnych), nie dochodzi do mutacji fragmentu zmiennego genu immunoglobulinowego (IGHV niezmutowany, 30-50%).

W lepszym rokowniczo 2. typie CLL (50-70%) komórki białaczkowe wywodzą się z centrów zarodkowych i mają mutację genu IGHV. Nie wykazano większych różnic między tymi typami CLL, dlatego uważa się je za jedną chorobę.

Istotną cechą komórek białaczkowych CLL jest ich postępująca akumulacja w szpiku i tkance limfatycznej wskutek zaburzonej apoptozy. Naciek szpiku może prowadzić do cytopenii. Ponadto klon CLL wpływa na układ odpornościowy i powoduje zwiększoną zapadalność na zakażenia, obniżony nadzór nad rozwojem innych nowotworów oraz rozwój hematologicznych powikłań autoimmunologicznych (skutkiem nieprawidłowej funkcji komórek T jest wytwarzanie poliklonalnych autoprzeciwciał przeciwko krwinkom przez nienowotworowe komórki B).

Źródło: Warzocha 2021

Diagnostyka

Wskazania do rozpoczęcia leczenia chorych na PBL wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL):

- postępująca niewydolność krwiotwórcza szpiku objawiająca się:
 - niedokrwistością (stężenie Hb <10 g/dl) i/lub małopłytkowością (liczba PLT <100 G/l);
- znaczne (≥6 cm poniżej łuku żeberowego), postępujące lub objawowe powiększenie śledziony;

- znaczne (≥ 10 cm w najdłuższym wymiarze), postępujące lub objawowe powiększenie węzłów chłonnych;
- progresja limfocytozy krwi obwodowej (zwiększenie liczby limfocytów o $\geq 50\%$ w ciągu 2 miesięcy lub ich podwojenie się w ciągu < 6 miesięcy);
- niedokrwistość lub małopłytkowość autoimmunizacyjna niedostatecznie kontrolowane korytkosteroidoterapią;
- wystąpienie ≥ 1 z objawów systemowych:
 - niezamierzone zmniejszenie masy ciała o $\geq 10\%$ w ciągu poprzedzających 6 miesięcy;
 - znaczne osłabienie (wskaźnik wydolności ≥ 2 wg ECOG);
 - gorączka $> 38^\circ\text{C}$ niespowodowana infekcją i trwająca ≥ 2 tygodnie;
 - nocne poty niespowodowane infekcją i trwające co najmniej miesiąc;
- objawowe lub czynnościowe zajęcie narządów pozawęzłowych.

Źródło: <https://www.iwcll.org/>

Przebieg choroby

Przebieg naturalny CLL jest zróżnicowany, czasem możliwy do przewidzenia na podstawie danych klinicznych i genetycznych. Wiele zdarzeń towarzyszących chorobie, jak anemia czy też nieprawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy, wymaga stosowania leczenia wspomagającego, który powoduje wzrost ponoszonych kosztów socjoekonomicznych oraz wpływa negatywnie na jakość życia.

Ze względu na fakt, iż całkowite wyleczenie nie jest możliwe z zastosowaniem aktualnych procedur medycznych (z wyłączeniem nielicznej grupy pacjentów młodych, u których można zastosować allogeniczny przeszczep komórek macierzystych), część strategii przyjmuje za cel zapobieganie progresji choroby poprzez ograniczenie rozwoju złośliwych komórek klonalnych nowotworu.

W 2-15% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (zespół Richtera), w 80-95% w DLBCL, w 5-15% w chłoniaka Hodgkina. Transformację histologiczną należy podejrzewać w przypadku szybkiej progresji asymetrycznego powiększania węzłów chłonnych, nacieku nietypowych narządów pozawęzłowych, wystąpienia objawów ogólnych lub nagłego i dużego zwiększenia aktywności LDH w surowicy lub hiperkalcemii.

Źródło: Warzocha 2021

Klasyfikacja zaawansowania

Przebieg choroby można przewidywać na podstawie stopnia zaawansowania w chwili rozpoznania, określonego według klasyfikacji Raia oraz Bineta (dalej również łącznie jako klasyfikacje).

Poniżej przedstawiono skrótowo ww. klasyfikacje.

Klasyfikacja Raia

1. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l - stopień 0
2. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i limfadenopatia - stopień I
3. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i spleno- i/lub hepatomegalia - stopień II
4. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i hemoglobina < 11 g/dl* - stopień III
5. Limfocytoza bezwzględna $\geq 5,0$ G/l i małopłytkowość < 100 G/l* - stopień IV

* - Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunizacyjnym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Klasyfikacja Bineta

1. Zajęcie ≤ 2 obszarów narządów chłonnych** - stopień A
2. Zajęcie > 2 obszarów narządów chłonnych** - stopień B
3. Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l* - stopień C

* - jak wyżej

** - jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

Rokowanie

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia - 3-8 lat i zależy od wielu czynników.

Wybór schematu leczenia wpływa przede wszystkim na odsetek CR i czas do progresji (PFS), a w znacznie mniejszym stopniu na przeżycie całkowite (OS).

Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w grupach rokowniczych według CLL-IPI wynoszą:

- ryzyko małe - 93%,
- ryzyko pośrednie - 79%,
- ryzyko duże - 63%,
- ryzyko bardzo duże - 23%.

Po leczeniu chlorambucylem z rytuksymabem 10 lat przeżywa do 50% chorych. Skojarzenie analogów puryn z cyklofosfamidem i rytuksymabem daje więcej CR oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji i leczenia niż monoterapia chlorambucylem, analogami puryn lub skojarzeniem analogu puryn z cyklofosfamidem, jednak takie leczenie jest zbyt toksyczne u starszych chorych, zwłaszcza z innymi chorobami współistniejącymi. Obecnie preferuje się leczenie PI (inhibitory szlaków sygnałowych, ang. pathway inhibitors), które przyczyniły się do znacznej poprawy rokowania.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są:

- zakażenia (~50%),
- zwykłe zapalenie płuc,
- sepsa,
- krwotoki,
- wyniszczenia.

U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Źródło: Warzocha 2021

Inne

Przewlekła białaczka limfocytowa znacząco wpływa na jakość życia chorych. Pacjenci z CLL często doświadczają zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, a także somatycznym – nudności, wymiotów, utraty apetytu, dolegliwości bólowych. Chorzy skarżą się także na zmęczenie uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie. Do czynników pogarszających jakość życia w przebiegu CLL należą m.in. starszy wiek, choroby współistniejące czy prowadzone leczenie.

Nowotwory złośliwe:

- rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak (90%)
- inne – mięsaki, rakowiak i chłoniaki (rzadko)

Nowotwory niezłośliwe – występują bardzo rzadko (<6%):

- nabłonkowe (brodawczaki, gruczolaki)
- mezenchymalne (mięśniaki, włókniaki, naczyniaki)
- pochodzące z tkanki nerwowej (nerwiaki, nerwiako-włókniaki)

Około 50% przypadków raka płaskonabłonkowego występuje w części środkowej przełyku. Najrzadziej (<10%) nowotwory złośliwe przełyku lokalizują się w bliższej części przełyku.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba unikalnych osób, dla których refundowany był w programie lekowym B.79 (dane NFZ do 06.2022 r.)

ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	do 06.2022
C91.1	142	216	280	248	290	224

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej zgodnie z nadesłanymi Agencji opiniami ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii				
Pacjenci kwalif kujący się do leczenia w Programie lekowym, w ramach pierwszej linii: z delecją 17p/ mutacją w genie TP53	-	200	30%	Szacunki własne
Pacjenci kwalif kujący się do leczenia w Programie lekowym, w ramach pierwszej linii: bez delecji 17p/ mutacji w genie TP53		1400	90%	
prof. dr hab. prof. UJ Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii				
Pacjenci kwalif kujący się do leczenia w Programie lekowym, w ramach pierwszej linii: z delecją 17p/ mutacją w genie TP53	-	ok 600	ok 400	Szacunki własne
Pacjenci kwalif kujący się do leczenia w Programie lekowym, w ramach pierwszej linii: bez delecji 17p/ mutacji w genie TP53		ok 2400	ok 1600	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;

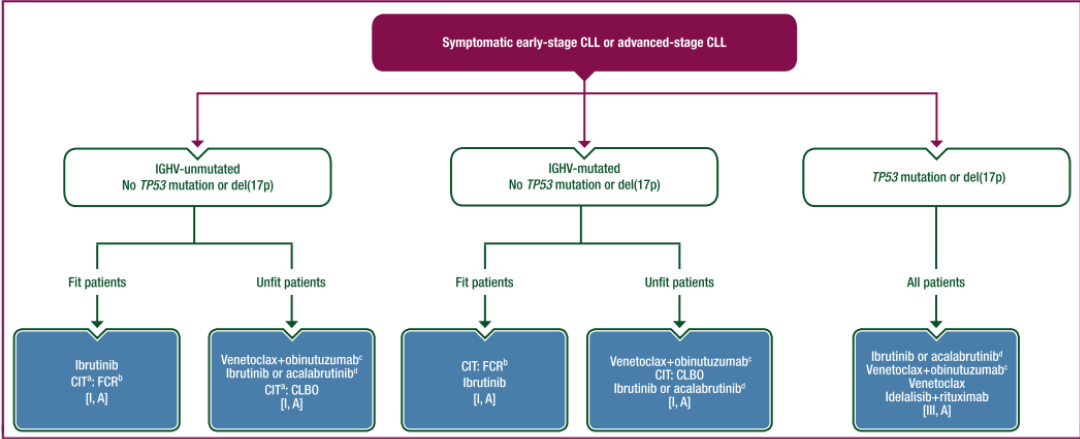
- http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1;
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <https://www.annalsofoncology.org/>
- <https://www.esmo.org/>
- <https://link.springer.com/>
- <https://www.nccn.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>
- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 12.06.2023 r. Przedstawienie wytycznych klinicznych ograniczono do najnowszych wytycznych klinicznych polskich, europejskich oraz międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020</p>	<p>Wybór schematu leczenia zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> — stanu wydolności fizycznej pacjenta; — czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki alkilujące i analogi puryn (del17p/mutacja TP53); — czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów IG VH). <p>Uwzględniając, że najlepsze wyniki uzyskuje się schematami zawierającymi analogi puryn, należy wyodrębnić chorych, którzy mogą otrzymać leki z tej grupy w pełnych dawkach, a więc względnie młodych, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących (fit). Drugą grupę stanowią osoby, u których chemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek (unfit). U niektórych pacjentów stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek chemioterapii (frail).</p> <p>Zaliczenie chorego do grupy fit opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania mu analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, German CLL Study Group) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak istotnych chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIR S (Cumulative Index Rating Scale) powyżej 6.</p> <p><u>Chorzy bez delecji 17p/mutacji TP53</u></p> <p>Pacjenci bez innych chorób współistniejących (fit)</p> <p>Za „złoty standard” leczenia w tej grupie chorych uważa się immunochemioterapię według schematu FCR (IA), który pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi (ORR, overall response rate) wynoszący około 90%, w tym odsetek CR powyżej 40%, jak również dłuższe przeżycie wolne od wznowy w stosunku do schematu FC. Grupą o szczególnie dobrym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji genów dla IG VH, natomiast rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów IG VH jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kładrybiny, na przykład CCR (kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) (IIB). Zaleca się podanie 6 cykli leczenia — zwiększa to prawdopodobieństwo uzyskania eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, minimal residual disease), która stanowi niezależny czynnik predykcyjny dłuższych PFS i OS. Warunkiem podania pełnego zaplanowanego leczenia jest jego dobra tolerancja. Do najczęstszych i najpoważniejszych działań niepożądanych należy zaliczyć mielotoksyczność (granulocytopenię, małopłytkowość) oraz immunosupresję, prowadzące do zwiększonej skłonności do infekcji. U chorych spełniających kryteria kwalifikacji do intensywnej immunochemioterapii w wieku powyżej 65 lat i/lub z zakażeniami w wywiadzie należy rozważyć zastosowanie bendamustyny w połączeniu z (BR) (IB). W wynikach badania CLL10 wykazano, że u chorych powyżej 65. roku życia skuteczność schematu BR jest porównywalna do FCR w odniesieniu do CR i PFS przy istotnie mniejszej toksyczności (ciężka neutropenia i zakażenia).</p> <p>Pacjenci ze współistniejącymi innymi chorobami (unfit)</p> <p>Do niedawna z powodu braku randomizowanych badań klinicznych nie było jednolitych zaleceń dotyczących zasad leczenia chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii z analogami puryn, a najczęściej stosowanym lekiem był chlorambucyl. Obecnie również w tej grupie pacjentów zalecanym standardem leczenia stała się immunochemioterapia w postaci chlorambucylu w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20 (ofatumumab, rytuksymab) (IA). W badaniu CLL11 prowadzonym przez niemiecką grupę wykazano, że immunochemioterapia zarówno z obinutuzumabem, jak i z rytuksymabem wydłuża OS w porównaniu z monoterapią chlorambucylem. Obinutuzumab był skuteczniejszy niż rytuksymab w odniesieniu do odsetków odpowiedzi (ORR, CR), PFS oraz eradykacji MRD, przy czym uzyskanie eradykacji MRD korelowało z dłuższym PFS. Istotne zwiększenie odsetków</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>odpowiedzi oraz wydłużenie PFS dzięki immunochemioterapii obserwowano również w badaniu COMPLEMENT-1 (Clinical Trial of Ofatumumab in Patients with CLL as Initial Treatment), w którym dokonano porównania schematu chlorambucyl i ofatumumab z monoterapią chlorambucylem. W 2016 roku opublikowano wyniki badania RESONATE-2, w którym w pierwszej linii leczenia CLL zastosowano ibrutynib, wykazując jego istotnie większą skuteczność w odniesieniu do ORR, CR, PFS, OS w porównaniu z chlorambucylem. Na podstawie wyników tego badania ibrutynib można obecnie rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii (IC).</p> <p><u>Chorzy z delecją 17p/mutacją TP53</u></p> <p>Wprowadzenie do leczenia CLL leków hamujących przekazywanie sygnałów z receptora limfocyta B wpłynęło na zmianę standardów leczenia chorych na CLL z delecją 17p/ mutacją TP53. Wcześniej jako najskuteczniejszą opcję terapeutyczną dla chorych z zaburzeniami w obrębie genu TP53 w wyniku jego mutacji lub delecji 17p uważano alemtuzumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko antygenowi CD52. Odpowiedź na leczenie alemtuzumabem u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 jest jednak krótka, ponadto obecnie lek ten nie jest zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej w CLL i dostępny jedynie (nieodpłatnie) w ramach programu prowadzonego przez producenta leku, firmę Genzyme (Campath Distribution Program).</p> <p>Zalecaną aktualnie opcją terapeutyczną dla chorych z delecją 17p/mutacją TP53 są inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib i idelalazyb (IIA), przy czym w pierwszej linii leczenia chorych na CLL z delecją 17p/mutacją TP53 idelalazyb może być zastosowany wówczas, gdy nie ma innych alternatywnych opcji leczenia. Leki te działają wybiórczo na limfocyty B. Łączą się one kowalentnie z odpowiednimi kinazami, hamują je i kierują komórki docelowe na drogę apoptozy niezależnej od genu TP53, dzięki czemu są skuteczne u chorych z jego inaktywacją. Ibrutynib stosowany jest jako monoterapia, idelalazyb podaje się w połączeniu z rytuksymabem. Inhibitory BCR cechują się istotnie większą skutecznością u chorych z delecją 17p/mutacją TP53 w porównaniu z innymi stosowanymi wcześniej metodami leczenia. W badaniu II fazy, RESONATE-17, w którym uczestniczyło 144 chorych na oporną/nawrotową CLL z delecją 17p, odpowiedź uzyskano u 64% badanych. Po 24 miesiącach PFS wynosił 63%, a OS — 75%. Do najważniejszych klinicznie działań niepożądanych ibrutynibu należą: migotanie przedsionków i powikłania krwotoczne, idelalazybu zaś — zapalenie jelit oraz zapalenie płuc (prawdopodobnie o charakterze autoimmunizacyjnym), zwiększenie aktywności aminotransferaz i powikłania infekcyjne (zwłaszcza Pneumocystis jirovecii i reaktywacja zakażenia CMV).</p> <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą (IVC): alemtuzumab w połączeniu z metyloprednizolonem, duże dawki kortykosteroidów (metyloprednizolonu) i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR, przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem.</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023	<p><u>U chorych bez potwierdzonej delecji 17p lub mutacji w TP53 w ramach pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, • wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 lub • immunoterapia. <p>Wśród preferowanych schematów leczenia podaje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem (kategoria 1), • wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (kategoria 1), • zanubrutynib (kategoria 1). <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutyn b (kategoria 1), • bendamustyna w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, • chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem, • obinutuzumab w monoterapii, • metyloprednizolon w wysokich dawkach w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, • brutyn b w skojarzeniu z obinutuzumabem, • brutyn b w skojarzeniu z rytuksymabem oraz • brutyn b w skojarzeniu z wenetoklaksem. <p><u>U chorych z potwierdzoną delecją 17p lub mutacją w TP53 w ramach pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne, • immunoterapia nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie, <p>Wśród preferowanych schematów leczenia podaje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, • wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem, • zanubrutynib. <p>Inne rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, • metyloprednizolon w wysokich dawkach w skojarzeniu z rytuksymabem, • brutyn b, • obinutuzumab, • brutyn b w skojarzeniu z wenetoklaksem (2B). <p>Wszystkie rekomendacje NCCN stanowią zalecenia kategorii 2A o ile nie wskazano inaczej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020</p>	<p><u>Leczenie w pierwszej linii:</u></p> <p>Połączenie wenetoklaksu z obinutuzumabem, jeśli jest dostępne, byłoby preferowaną terapią w porównaniu z CIT u pacjentów z chorobami współistniejącymi [I, A]. Dane dla pacjentów <i>fit</i> nie są dostępne, ale podejrzewa się, że również wykazana zostanie przewaga schematu skojarzonego VEN+OBI.</p> <p>W sytuacji, której trzeba dokonać wyboru między wenetoklaksem + obinutuzumabem a ibrutinibem (lub innymi BTK) preferowana byłaby terapia ograniczona czasowo. W takiej sytuacji należy również wziąć pod uwagę profil działań niepożądanych (niewydolność nerek i ryzyko wystąpienia TLS w porównaniu z migotaniem przedsionków i ryzykiem krwawienia), sposobu podania leku (podanie dożylnie vs doustne), intensywność kontroli (5-tygodniowy okres „narastania” z zastosowaniem schematu skojarzonego) oraz krótszy okres obserwacji [V, B].</p> <p>Immunoterapia (CIT) można uznać za odpowiednią terapię pierwszej linii dla pacjentów <i>fit</i> z PB: i mutacją IGHV [II, B] W przypadku pacjentów leczonych CIT młodzi i pacjenci <i>fit</i> powinni otrzymać terapię FCR [I, A].</p> <p>U pacjentów <i>fit</i> w wieku >65 lat należy rozważyć bendamustynę + rytuksymab ze względu na zwiększoną częstość zakażeń i wtórnych nowotworów szpikowych z FCR [I, A].</p> <p>Pacjenci z mutacją TP53 lub delecją w 17p powinni otrzymywać terapię BTKi w pierwszej linii [III, A]. Alternatywą jest wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w terapii ograniczonej czasowo [III, A].</p> <p>Pacjentom, którzy nie kwalifikują się do żadnej terapii zaleca się stosowanie idelalazyb + rytuksymab [III, A].</p> 
<p>Alberta Health Service (Clinical Practice Guideline), (AHS) 2023</p>	<p>Większość pacjentów z PBL we wczesnym stadium jest początkowo obserwowana. Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podjąć na podstawie objawów, stopnia zaawansowania choroby (masowa lub objawowa adenopatia/splenomegalia lub cytopenie) lub dowodów na szybką progresję choroby (np. podwojenie liczby limfocytów w ciągu 6 miesięcy).</p> <p>Pacjenci, u których PBL ma mutację del(17p) i/lub TP53 nie tolerują standardowej chemioterapii, dlatego preferowanym sposobem leczenia tych pacjentów są nieokreślone inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).</p> <p>Pacjenci z niezmutowaną IgHV mają gorsze wyniki w porównaniu z pacjentami ze zmutowaną IgHV leczeni chemioterapią (CIT), co sprawia, że nowe leki są preferowanym leczeniem pierwszego rzutu dla tych pacjentów. Biorąc pod uwagę brak bezpośredniego porównania nieokreślonego BTKi z wenetoklaksem-obinutuzumabem (VO) w tej populacji, preferujemy skończoną terapię z VO ze względu na koszty. Biorąc pod uwagę brak danych dotyczących młodych, sprawnych pacjentów z VO i przewagę przeżycia całkowitego (OS) po zastosowaniu BTKi w porównaniu z CIT, młodzi (<70 lat), sprawni pacjenci z niezmutowanym IGHV powinni otrzymywać monoterapię BTKi jako leczenie pierwszego rzutu. Pacjenci, u których nie można bezpiecznie zastosować terapii VO (np. ci, którzy mieszkają w dużej odległości od regionalnego lub trzeciego stopnia ośrodka onkologicznego, w którym można wykonać monitorowanie TLS), powinni otrzymać terapię inhibitorem BTKi.</p> <p>Pacjenci ze zmutowanym IgHV mogą doświadczać długich remisji przy wielu różnych terapiach. W przypadku sprawnych (tj. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) <=6) pacjentów ze zmutowanym IgHV, którzy są w stanie tolerować agresywne leczenie, połączenie fludarabiny + cyklofosfamidu + rytuksymabu (FCR) może prowadzić do bardzo trwałych (prawdopodobnie nieokreślonych) remisji. VO jest preferowanym schematem dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do FCR. Inne schematy chemio-immunoterapii wykazały skuteczność u starszych lub mniej sprawnych pacjentów, w tym bendamustyna + rytuksymab (BR), fludarabina + rytuksymab (FR) lub chlorambucyl + obinutuzumab (CLB-Ob) i pozostają opcjami dla pacjentów z PBL wysokiego ryzyka, którzy nie kwalifikują się do VO.</p>

Chorzy bez delecji 17p lub mutacji w TP53

PTOK 2020 zaleca stosowanie schematu FCR u pacjentów z grupy *fit*. Wymienia się również schematy na bazie kladrybiny (CCR) oraz połączenie bendamustyna + rytuksymab u chorych >65 roku życia.

PTOK 2020 wymienia wśród terapii zalecanych w grupie *unfit* immunochemioterapię w postaci chlorambucylu stosowanego w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20. Wskazywane jest również stosowanie chlorambucylu

w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz ibrutynibu u chorych niekwalifikujących się do intensywnej immunochemioterapii.

NCCN 2023 zaleca stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnych anti-CD20, wenetoklaksu w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 lub immunoterapię. Preferowane schematy leczenia to alabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks + obinutuzumab oraz zanubrutynib.

ESMO 2020 zaleca stosowanie VEN+OBI u pacjentów *unfit*. Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów *fit* ESMO powstrzymuje się od rekomendacji w tej grupie chorych. Przy wyborze terapii należy uwzględnić czynniki takie jak profil działań niepożądanych, droga podania i czas terapii. Dla pacjentów *fit* zaleca się stosowanie immunoterapii, z czego młodzi pacjenci powinni otrzymać również FCR, a pacjenci >65 lat BR.

AHS 2023 u pacjentów z niezmutowaną IGHV zaleca się stosowanie VEN+OBI zamiast BTKi ze względu na ograniczony czas terapii oraz niższe koszty stosowania. Młodszy pacjenci (ze względu na brak opublikowanych wyników badań dla populacji *fit* dla VEN+OBI) powinni otrzymywać monoterapię BTKi.

Chorzy z delecją 17p lub mutacją w TP53

PTOK 2020 jako aktualną na czas publikacji wytycznych opcję terapeutyczną w tej grupie chorych wskazuje inhibitory szlaku przewodzenia sygnału z receptora BCR: ibrutynib i idelalizib, a w przypadku braku dostępu do tych substancji zaleca się alemtuzumab w skojarzeniu z metyloprednizolonem, metyloprednizolon w wysokich dawkach i/lub rytuksymab, schematy FCR/CCR lub przeciwciała anti-CD20 w połączeniu z chlorambucylem.

NCCN 2023 w tej grupie pacjentów zaleca udział w badaniach klinicznych. Do preferowanych schematów leczenia zalicza się akalabrutynib w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem oraz zanubrutynib,

Zgodnie z ESMO 2020 pacjenci z mutacją TP53 lub delecją w 17p powinni otrzymywać terapie BTKi w pierwszej linii. Alternatywą jest wenetoklaks w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem w terapii ograniczonej czasowo.

AHS 2023 wymienia terapię BTKi w miejsce standardowej chemioterapii. W przypadku pacjentów *fit* należy stosować schemat FCR, w przypadku braku kwalifikacji pacjenta do schematu FCR należy zastosować VEN+OBI. U pacjentów starszych i *unfit* powinno stosować się VEN+OBI.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	prof. dr hab. prof. UJ Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Najbardziej odczuwalne objawy przez chorego	Wskazania do leczenia w przewlekłej białaczce limfocytowej dotyczą około 30% pacjentów z tym rozpoznaniem. Choroba manifestuje się najczęściej narastająca limfocytosą krwi, narastająca limfadenopatią, wtórną cytopenią, zakażeniami i wyniszczeniem nowotworowym. Choroba nieleczona prowadzi do śmierci	Długotrwałe cytopenie, znaczne upośledzenie funkcji układu immunologicznego, częste i ciężkie powikłania infekcyjne, zwiększone ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Aktualnie w terapii pierwszej linii istnieje możliwość stosowania inhibitorów BTK (brutynibu i akalabrutynibu) u chorych z del17p lub mutacją TP53. Leczenie to ma charakter ciągły, czyli leczenie prowadzi się do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Nietolerancja leczenia związana jest przede wszystkim z powikłaniami kardiologicznymi (zaburzenia rytmu, nadciśnienie tętnicze). Leki te wchodzi w interakcje z innymi terapiami, zwłaszcza przewlekłymi, co ma istotne znaczenie w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Niezależnie od obecności mutacji w leczeniu pierwszej linii istnieje możliwość zastosowania chlorambucylu z obinutuzumabem oraz wenetoklaksu z obinutuzumabem u pacjentów w gorszym stanie ogólnym (zdefiniowanym w oparciu o	Ograniczona skuteczność w świetle badań klinicznych, długotrwałe cytopenie, znaczne upośledzenie funkcji układu immunologicznego, częste i ciężkie powikłania infekcyjne. Wymagane jest stałe podawanie leków. AKAL i IBR refundowane są w Polsce tylko u chorych z delecją 17p (del17p)/mutacją w genie TP53 (mut TP53) lub niezmutowanym statusem IgHV

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii	prof. dr hab. prof. UJ Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
	klirens i CIRS). Leczenie jest terapią ograniczoną w czasie, jednak niemożliwą obecnie do zastosowania u tzw pacjentów „fit”. Zastosowanie chemioimmunoterapii FCR w porównaniu do obecnych propozycji jest mniej skuteczne, wiąże się z koniecznością hospitalizacji i ryzykiem powikłań, głównie infekcyjnych.	
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia w ocenianym wskazaniu powinna być finansowana ze środków publicznych	Skuteczne i bezpieczne leczenie pierwszej linii, ograniczone w czasie. Umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 96% chorych i wydłuża przeżycie wolne od progresji. Dodatkowo eliminuje chorobę resztkową, co jest gwarantem trwałości odpowiedzi na leczenie.	TAK. Jest to leczenie o wysokiej skuteczności popartej wynikami badań klinicznych, oparte o leki ukierunkowane molekularnie, charakteryzujące się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i znacznie lepszą tolerancją, bez dodatkowego ryzyka wywoływania wtórnych nowotworów.
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia w ocenianym wskazaniu nie powinna być finansowana ze środków publicznych	Nie znam argumentów przeciwko	-
Inne	Aktualne badania i obserwacje kliniczne potwierdzają skuteczność wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, niezależnie od stanu ogólnego, wieku i statusu genetycznego. Leczenie ma szczególną wartość, ponieważ jest ograniczone w czasie – jest to korzystne z powodów ekonomicznych, ale także bezpieczeństwa przewlekłej terapii.	Bardzo korzystna opcja w leczeniu pierwszej linii chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, u których istnieją wskazania do terapii, także tych bez niekorzystnych czynników ryzyka, niezależnie od wskaźnika współchorobowości CIRS. Jest to spójne z zaleceniami NCC 2023 i grupy niemieckiej 2023 GCLLSG oraz ESMO z 2019 r pozwala na uniknięcie stosowania chemioterapii w pierwszej linii leczenia.

Tabela 8. Technologie opcjonalne wskazane przez zapytanych ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii					
Rituximab + bendamusytyna			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rituximab + Fludarabina + cyklofosfamid			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rituximab + Leukeran			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Akalabrutynib			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ibrutynib			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

prof. dr hab. prof. UJ Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii					
Rituximab + bendamustyna	30%	0%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Technologia skuteczniejsza lecz obciążona znacznymi działaniami niepożądanymi
Rituximab + Fludarabina + cyklofosfamid	20%	0%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia o pośredniej skuteczności, obciążona znacznymi działaniami niepożądanymi
Rituximab + Leukeran	10%	5%	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Technologia najtańsza, najmniej skuteczna, stosowana u chorych w podeszłym wieku
Akalabrutynib	20%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia stosowana u pacjentów z delecją 17p / mutacją w genie TP53 lub niezmutowanym IgHV
Ibrutynib	20%	5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia o pośredniej skuteczności, obciążona znacznymi działaniami niepożądanymi

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.06.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów dla populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, w ramach programu lekowego B.79, w pierwszej linii leczenia obecnie finansowane są ibrutynib w monoterapii oraz akalabrutynib u pacjentów z delecją 17p lub mutacją w genie TP53 lub niezmutowanym statusem IgHV oraz obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem i wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów bez względu na ich status delecji 17p i mutacji w genie TP53. Obecnie w przypadku stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem istnieje zastrzeżenie w programie lekowym o wymogu stwierdzenia u pacjenta klirensu kreatyniny >30 ml/min oraz <70 ml/min, jak i wymóg o liczbie punktów wg skali CIRS >6. Niniejszy wniosek usuwa ten wymóg.

Oprócz powyżej wymienionych, w katalogu chemioterapii wymienione są schematy FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) oraz BR (bendamustyna, rytuksymab).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Pacjenci bez del17p/ mutacja TP53		
FCR, BR	Schemat FCR stanowi obecnie leczenie z wyboru w terapii pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej, ze względu na bardzo dobre wyniki w tym zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w tej grupie chorych (wyniki badania CLL10). Kolejno w przypadku chorych starszych >65 lat i/lub z obecnością nawracających infekcji stosuje się schemat BR (na podstawie wyników analizy w podgrupach z badania CLL10, która wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy schematem FCR i BR w populacji chorych starszych)	Wybór komparatora zasadny
Pacjenci z del17p/ mutacja TP53		
IBR, AKAL	inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (akalabrutynib oraz brutyn b) będące aktualnie leczeniem z wyboru (nowe terapie), stwarzają szanse na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie przeżycia w populacji chorych z delecją 17p/mutacją TP53 w związku z objęciem ich finansowaniem ze środków publicznych stanowią obecnie standard postępowania w tej grupie chorych	Wybór komparatora zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks, VEN), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro, OBI) względem:

- Standardowej immunochemioterapii tj. schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) oraz schematu BR (bendamustyna + rytuksymab);
- Akalabrutynibu (AKAL)
- Ibrutynibu (IBR)

w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli (wiek ≥ 18 lat) pacjenci z rozpoznaną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z treścią wniosku i załączonym zapisem programu lekowego.
Interwencja	Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem – dawkowanie i sposób podania zgodny z zapisami PL	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag
Komparatory	Standardowa immunochemioterapia tj. Schemat FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) Schemat BR (bendamustyna + rytuksymab) Akalabrutynib (AKAL) Ibrutynib (IBR)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS); 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej; • Wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS); • Wskaźniki odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR, PD oraz SD) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response; DOR); • Wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS); • Czas do następnej terapii (ang. time to next treatment, TTNT); Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Utrata z okresu obserwacji; • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem; • Zdarzenia niepożądane ogółem (AE); • Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem; • Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AEPI) ogółem; • Poszczególne AEPI (1-5 stopnia). 		
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane zarówno w formie streszczeń konferencyjnych/ pełnego tekstu w języku polskim lub angielskim .	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz danych (MEDLINE, EMBASE oraz w CENTRAL) oraz rejestrów badań klinicznych. Jako ostatnią datę wyszukiwania podano 13.02.2023 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie. Ostateczną decyzję o włączeniu badań do analizy uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego, niezależnego analityka.

Analogicznie przeprowadzono również wyszukiwanie badań wtórnych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via Pubmed) Embase (via Ovid) oraz CENTRAL (Cochrane) z zastosowaniem haseł dotyczących poszczególnych subpopulacji chorych oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.05.2023 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją GAIA/CLL13 oceniające skuteczność leczenia VEN+OBI w porównaniu do standardowej immunochemioterapii u pacjentów dorosłych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRSE ≤ 6). Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem z akalabrutynibem i ibrutynibem. Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny dla komparatorów, w celu wykonania oceny heterogeniczności ewentualnie odnalezionych badań i stworzenie porównania pośredniego z oceną interwencją. W ramach tego wyszukiwania odnaleziono 10 badań randomizowanych..

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GAIA/CLL13</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Pfizer</p>	<p>Wieloośrodkowe (160 ośrodków), randomizowane, otwarte, prospektywne badanie III fazy w układzie grup równoległych.</p> <p>Hipoteza <i>superiority</i></p> <p>Mediana okresu obserwacji: 24,4 miesiąca</p> <p>Mediana leczenia w grupie interwencyjnej: 10,1 miesiąca</p> <p>Mediana leczenia w grupie placebo: 9,0 miesiący</p> <p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych w procesie randomizacji 1:1:1:1 do następujących ramion:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Udokumentowana choroba PBL wymagająca leczenia zgodnie z kryteriami iwCLL 2008 • Wiek: co najmniej 18 lat • Przewidywana długość życia ≥ 6 miesięcy • Odpowiednia czynność szpiku kostnego wskazana przez liczbę płytek krwi $>30 \times 10^9/l$ (chyba że można to bezpośrednio przypisać naciekowi PBL do szpiku kostnego, potwierdzonemu biopsją szpiku kostnego) • GFR ≥ 70 ml/min • Prawidłowa czynność wątroby • Negatywne testy serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B • ECOG 0-2 • Zdolność i gotowość do wyrażenia świadomej pisemnej zgody oraz przestrzegania harmonogramu wizyty studyjnej i innych wymagań protokołu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe PBL (z wyjątkiem leczenia kortykosteroidami z powodu koniecznej natychmiastowej interwencji) • Transformacja PBL (transformacja Richtera) • Zdekompensowana hemoliza, zdefiniowana jako utrzymujący się spadek hemoglobiny pomimo podania prednizolonu lub dożylnych immunoglobulin w celu hemolizy • Wykryta mutacja del(17p) lub TP53 • Każda choroba współistniejąca lub upośledzenie funkcji narządów oceniane za pomocą pojedynczego wskaźnika CIRS (ang. cumulative illness rating scale) na wynik 4, całkowity wynik CIRS >6 lub jakiegokolwiek zagrażająca życiu choroba, stan medyczny lub dysfunkcja, która zdaniem badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu pacjentów lub zakłócić wchłanianie lub metabolizm badanych leków • Niedrożność odpływu moczu 	<p><u>I-rzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej we krwi obwodowej [porównanie VEN+OBI vs SCIT]) • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [porównanie VEN+OBI+IBR vs. SCIT]) II-rzędowe: • Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej w krwi obwodowej (PB, ang. peripheral blood) [porównanie dla wszystkich ramion z wyjątkiem VEN+OBI vs SCIT]) • Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej w szpiku kostnym • Przeżycie wolne od progresji choroby (wszystkie inne porównania z wyjątkiem [VEN+OBI+IBR vs SCIT]) • Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) • Całkowita odpowiedź na leczenie CR / CRi (ang. complete response / complete response with incomplete recovery of the bone marrow) • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. event-free survival) • Przeżycie całkowite (OS) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response) u pacjentów z: o odpowiedzią całkowitą (CR lub CRi) o odpowiedzią częściową (PR) • Czas do następnej terapii (TTNT) <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rodzaj, częstotliwość, nasilenie i związek z leczeniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ zdarzeń niepożądanych (AE) ○ oraz zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (AEPI, ang. AE of particular interest)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks plus obinutuzumab (VEN+OBI): Leczenie składa się z 12 cykli, z których każdy trwa dokładnie 28 dni. W pierwszym cyklu obinutuzumab podaje się dożylnie w dniach 1 (i 2), 8 i 15 oraz w 1 dniu cykli 2-6. Dawkowanie OBI: Cykl 1: Dzień 1: 100 mg Dzień 1 (lub 2): 900 mg, Dzień 8: 1000 mg Dzień 15: 1000 mg Cykle 2-6: Dzień 1: 1000 mg Pierwszy wlew obinutuzumabu można podać w pełnej dawce (1000 mg) w 1. dniu pierwszego cyklu, jeśli wlew dawki testowej 100 mg jest dobrze tolerowany przez pacjenta. Alternatywnie, jeśli pierwsza infuzja 100 mg w 1. dniu nie jest dobrze tolerowana, pozostałe 900 mg pierwszej dawki należy podać w 2. dniu. Ciągłe codzienne podawanie wenetoklaksu z powolnym zwiększaniem dawki rozpoczyna się w 22. dniu cyklu jeden. Dawkowanie VEN: Cykl 1: Dni 22-28: 20 mg (2 tabl. po 10 mg) Cykl 2: Dni 1-7: 50 mg (1 tabl. po 50 mg) Dni 8-14: 100 mg (1 tabl. po 100 mg) Dni 15-21: 200 mg (2 tabl. po 100 mg) Dni 22-28: 400 mg (4 tabl. po 100 mg) Cykle 3-12: Dni 1-28: 400 mg (4 tabl. po 100 mg), obinutuzumab plus ibrutinib plus wenetoklaks (VEN+OBI+IBR) 	<ul style="list-style-type: none"> Nowotwory inne niż PBL obecnie wymagające leczenia systemowego, wcześniej nieleczone z zamiarem wyleczenia (chyba że nowotwór złośliwy chorobą jest w stabilnej remisji dzięki decyzji leczącego lekarza) lub wykazujących oznaki progresji po leczeniu leczniczym Niekontrolowana lub aktywna infekcja Pacjenci ze stwierdzoną infekcją HIV Konieczność terapii silnymi inhibitorami/induktorami CYP3A4 i CYP3A5 Terapia przeciwzakrzepowa warfaryną lub fenoprokumonem Historia udaru mózgu lub krwotoku śródczaszkowego w ciągu 6 miesięcy przed rejestracją Szczepienie żywymi szczepionkami 28 dni przed rejestracją Poważna operacja na mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia Znana nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą jednego z leków stosowanych w badaniu Kobiety w ciąży i matki karmiące Niezdolność do czynności prawnych; <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa VEN+OBI: 229 Grupa FCR: 150 Grupa BR: 79 Grupa VEN+R: 230; Grupa VEN+OBI+IBR: 230</p>	<ul style="list-style-type: none"> Jakość życia związana ze zdrowiem i zgodność z kwestionariuszami MARS, EORTC QLQ C30 i QLQ-CLL16.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • standardowa immunochemioterapia (SCIT), która dzieli się na terapię FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) oraz BR (bendamustyna + rytuksymab): Pacjenci w wieku ≤ 65 lat otrzymają 6 cykli fludarabiny, cyklofosfamidu i rytuksymabu, każdy cykl trwający 28 dni. Fludarabina podawana dożylnie w dniach 1-3 (cykl 1-6) w dawce 25 mg/m². Cyklofosfamid i.v. zostanie podany w dniach 1-3 (cykl 1-6) w dawce 250 mg/m² p.c.. Rytuksymab podawany dożylnie przed zastosowaniem chemioterapii w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz w dawce 500 mg/m² w cyklach 2-6. Pacjenci > 65 lat otrzymają 6 cykli bendamustyny i rytuksymabu, każdy cykl trwający 28 dni. Bendamustyna podawana w dniach 1 i 2 (cykl 1-6) w dawce 90 mg/m². Rytuksymab podawany dożylnie przed zastosowaniem chemioterapii w dawce 375 mg/m² w pierwszym cyklu oraz w dawce 500 mg/m² w cyklach 2-6 z premedykacją wg wskazań klinicznych; • rytuksymab plus wenetoklaks (VEN+R), • wenetoklaks + obinutuzumab + ibrutynib; z podziałem według stadium Bineta, wieku (z punktem odcięcia 65 lat) i regionu (grupa badana).		

Szczegółowy opis uwzględnionych w analizie badań znajduje się w rozdziale 13.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania GAIA/CLL13 została oceniona przez wnioskodawcę przy pomocy narzędzi RoB2 (The Cochrane Collaboration's). Dla każdej z domen ryzyko błędu oceniono jako niskie. Szczegółowa ocena przedstawiona została w poniższych tabelach.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania GAIA/CLL13 według Risk of Bias–2

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Przydział pacjentów do grup był losowy Do randomizacji użyto centralnego interaktywnego systemu głosowego i sieciowego Parametry charakterystyki klinicznej i demograficznej były dobrze zbalansowane między grupami	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Badanie typu open-label Opisano jedynie pojedyncze niepowodzenia we wdrożeniu zaplanowanych interwencji Analiza w populacji ITT	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Przedstawiono dane dotyczące utraty z badania	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008r Ocena przez badacza	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Dane analizowano w sposób standardowy, zgodnie z rekordem badania w serwisie clinicaltrials.gov punkt końcowy analizowany był na podstawie powszechnie stosowanych kryteriów iwCLL z 2008 r.	Niskie
Ogólne ryzyko błędu systematycznego	Istnieje pewne ryzyko błędu z racji braku zaślepienia	Pewne ograniczenia (średnie)

Zgodnie z oceną wg narzędzia Cochrane Collaboration projekt oraz przeprowadzenie badania GAIA/CLL13 wiąże się z średnim ryzykiem błędu (niskie ryzyko błędu we wszystkich domenach poza błędem związanym z randomizacją, gdzie wystąpiły obawy ryzyka błędu ze względu na brak zaślepienia).

W ocenie analityków Agencji przedstawione oceny ryzyka błędu systematycznego w analizie wnioskodawcy są właściwe.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Jako iż celem niniejszej analizy był ukazanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego VEN+OBI względem oddzielnie schematu FCR oraz BR, konieczne było (celem zachowania istoty randomizacji) biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych w I linii PBL, podzielenie tych chorych względem wieku. Wynika to z faktu, iż aktualnie zgodnie z rekomendacjami terapia FCR dedykowana jest młodszym pacjentom ≤ 65 lat, podczas gdy terapia BR, pacjentom starszym > 65 lat, stąd schemat badania GAIA/CLL13 zakładał wcześniejszą stratyfikację chorych ze względu na wiek ≤ 65 lat vs > 65 lat, co biorąc pod uwagę powyższe odpowiada następującym porównaniom VEN+OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR,
- W ramach badania GAIA/CLL13 planowano przeprowadzenie oceny jakości życia, jednakże wyniki tej oceny nie były dostępne w momencie finalizacji prac nad analizami HTA;
- W próbie klinicznej GAIA/CLL13 nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy, co wpłynęło na obniżenie oceny w zakresie ryzyka błędu systematycznego (RoB);”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

brak

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Dane zaczerpnięte celem porównania VEN+OBI vs FCR oraz VEN+OBI vs BR pochodzą z materiałów nieopublikowanych;
- Część wyników (np. ocena odpowiedzi na leczenie, EFS, DOR) nie była dostępna dla porównania VEN+OBI vs FCR oraz VEN + OBI vs BR, stąd przedstawiono dane łączenie dla porównania VEN + OBI vs SCIT;
- Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną VEN+OBI względem dwóch pozostałych komparatorów tj. AKAL oraz IBR w populacji wnioskowanej. Konieczne zatem było przeprowadzenie oddzielnego przeglądu systematycznego celem identyfikacji badań dla komparatorów. Przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej wskazała, iż ze względu na istotne różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych chorych uczestniczących w badaniu dla VEN+OBI a badaniami dla komparatorów tj. AKAL i IBR, wpływające zarówno na sam sposób postępowania terapeutycznego chorych jak i różnice w oczekiwanych efektach leczenia przeprowadzenie porównania pośredniego jest nieuprawnione. Przedstawiono zatem zgodnie z wytycznymi oddzielne zestawienia danych dla wspólnych punktów końcowych z zaznaczeniem, iż populacje obecne w tych badaniach są zbyt heterogenne, aby wiarygodnie wnioskować odnośnie do różnic w efektywności klinicznej porównywanych interwencji. W przypadku zestawienia danych dla VEN+OBI vs IBR w zakresie punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa, z uwagi na brak komplementarnych danych w badaniach dla IBR zestawienie to ograniczało się wyłącznie do analizy zgonów oraz poszczególnych AE;
- Nie zidentyfikowano opublikowanych badań prezentujących wyniki z zakresu efektywności praktycznej dla schematu VEN+OBI w populacji docelowej chorych (ang. fit)”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- nie odnaleziono badań porównujących ocenianą interwencję z komparatorami w populacji pacjentów „fit” oraz z delecją 17p/mutacją TP53.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

VEN+OBI vs. SCiT (FCR/BR)

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

VEN+OBI vs AKAL

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących VEN+OBI z AKAL. Wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie w celu wykonania porównania pośredniego z AKAL. W ramach wyszukiwania odnaleziono 10 badań randomizowanych. Po ocenie heterogeniczności badań, na podstawie projektu badania oraz charakterystyki populacji włączanych do badań, stwierdzono że stopień heterogeniczności jest wysoki i odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Poniżej przedstawiono wykonaną przez wnioskodawcę analizę jakościową wyników badań GAIA/CLL13 (VEN+OBI vs SCIR) oraz ELEVATE-TN (AKAL vs AKAL+OBI, AKAL vs. CHLO+OBI).

Ze względu na wykazane różnice oraz podobieństwa między badaniami, zdecydowano się na zestawienie wyników dla jedynie tych punktów końcowych, które zostały zdefiniowane jednakowo, tj. PFS, OS, TTNT oraz bezpieczeństwo, a wyniki zestawione z badania ELEVATE-TN pochodzą z mediany czasu obserwacji równego 46,9 miesiąca, jako czas odcięcia najbliższy wynikom dostępnym z badania GAIA/CLL13.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN)

Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń (%)	Mediana (95% CI) miesiące	Wskaźnik PFS, % (wyniki dla czasu obserwacji równym 48 miesięcy)
GAIA/CLL13	VEN+OBI >65 r.ż.				
	VEN+ OBI <65 r.ż.				
ELEVATE-TN obserwacja 46,9 miesiąca	AKAL	179	bd	Nie osiągnięta	78,0

Mediany PFS [redacted]. Wartości PFS dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i AKAL są [redacted] i wynoszą one odpowiednio [redacted] oraz 78%.

Przeżycie całkowite

Analogicznie przeprowadzona analiza przeżycia całkowitego wartości OS odpowiednio dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i AKAL są [redacted] i wynoszą one [redacted] oraz 88%.

Odpowiedź na leczenie

Poniżej zestawiono wyniki z badań GAIA/CLL13 oraz ELEVATE-TN dotyczące statusu odpowiedzi na leczenie. Zestawiono ze sobą wyniki dla populacji >65 oraz 65 r.ż. w grupie VEN+OBI. Czas odcięcia z badania GAIA/CLL13 wynosił [redacted], dla ELEVATE-TN wynosił on 28,3 miesiąca.

Tabela 18. Odpowiedź na leczenie: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	160 (89)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	13 (7)
Całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpku kostnego (CRi)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	1 (1)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	138 (77)
Stabilizacja choroby (SD)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	4 (2)
Progresja choroby (PD)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	3 (2)

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [redacted] u chorych stosujących VEN + OBI i był zbliżony do tego obserwowanego dla ramienia AKAL, który wynosił 89%.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [redacted] i była wyższa od tej obserwowanej w przypadku pacjentów stosujących AKAL: 7%.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących VEN+OBI była zaś niższa od analogicznej częstości obserwowanej u chorych przyjmujących AKAL: [redacted] vs 77%.

Stabilizacja oraz progresja choroby występowały równie rzadko zarówno wśród chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem, jak i akalabrutynibem.

Należy zwrócić uwagę na [redacted] dłuższy czas odcięcia dla wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w badaniu oceniającym AKAL w porównaniu do badania w którym oceniano VEN+OBI.

VEN+OBI vs IBR

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących VEN+OBI z IBR. Wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie w celu wykonania porównania pośredniego z IBR. W ramach wyszukiwania odnaleziono 10 badań randomizowanych. Po ocenie heterogeniczności badań, na podstawie projektu badania oraz charakterystyki populacji włączanych do badań, stwierdzono że stopień heterogeniczności jest wysoki i odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego. Poniżej przedstawiono wykonaną przez wnioskodawcę analizę jakościową wyników badań GAIA/CLL13 (VEN+OBI vs SCIR) oraz ALLIANCE (IBR vs. BR) i RESONATE-2 (IBR vs. CHLO).

Ze względu na wykazane różnice oraz podobieństwa między badaniami, zdecydowano się na zestawienie wyników dla jedynie tych punktów końcowych, które zostały zdefiniowane jednakowo, tj. PFS, OS, TTNT oraz bezpieczeństwo, a wyniki zestawione z badań ALLIANCE i RESONATE-2 pochodzą z mediany czasu obserwacji najbliższym czasowi obserwacji z badania GAIA/CLL13.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE, RESONATE-2)**

Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń (%)	Mediana (95% CI) miesiące	Wskaźnik PFS, % (wyniki dla czasu obserwacji równym 24 miesiące)	Wskaźnik PFS, % (wyniki dla czasu obserwacji równym 48 miesiące)
GAIA/CLL13	VEN+OBI >65 r.ż.					
	VEN+ OBI <65 r.ż.					
ALLIANCE	IBR	178	34	Nie osiągnięta	87	73
RESONATE-2	IBR	136	bd	Nie osiągnięta	89	bd

Mediany PFS [redacted]. Wartości PFS dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i IBR są [redacted] w czasie obserwacji równym 24 miesiące i wynoszą one [redacted] oraz 87-89% odpowiednio. Dla czasu obserwacji równym 48 miesięcy odsetki w grupie stosującej VEN+OBI były [redacted] i wynosiły [redacted] odpowiednio w porównaniu do 73% w IBR.

Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki dla OS przedstawiono dla najbardziej zbliżonych median okresów obserwacji: [redacted] w badaniu GAIA/CLL13 oraz odpowiednio oraz odpowiednio 38 i 36 miesięcy w badaniach ALLIANCE oraz RESONATE-2.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS): VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE, RESONATE-2)

Badanie	Interwencja	N	N zdarzeń (%)	Mediana (95% CI) miesiące	Wskaźnik PFS, % (wyniki dla czasu obserwacji równym 24 miesiące)	Wskaźnik PFS, % (wyniki dla czasu obserwacji równym 48 miesiące)
GAIA/CLL13	VEN+OBI >65 r.ż.					
	VEN+ OBI <65 r.ż.					
ALLIANCE	IBR	182	24	Nie osiągnięta	90	81*
RESONATE-2	IBR	136	bd	Nie osiągnięta	95	bd

Mediany OS [redacted]. Wartości OS dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i IBR są [redacted] w czasie obserwacji równym 24 miesiące i wynoszą one [redacted] oraz 90-95% odpowiednio. Dla czasu obserwacji równym 48 miesięcy odsetki w grupie stosującej VEN+OBI były [redacted] i wynosiły [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w porównaniu do 81% w IBR.

Odpowiedź na leczenie

Poniżej zestawiono wyniki z badań GAIA/CLL13 oraz RESONATE-2 dotyczące statusu odpowiedzi na leczenie. Zestawiono ze sobą wyniki dla populacji >65 oraz <65 r.ż. w grupie VEN+OBI. Czas odcięcia z badania GAIA/CLL13 wynosił [redacted], dla RESONATE-2 wynosił on 18,4 miesiąca.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE, RESONATE-2)– zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
RESONATE-2	IBR	136	125 (92)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) + CRi			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
RESONATE-2	IBR	136	25 (18)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI		
RESONATE-2	IBR	136	97 (71)

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [redacted] u chorych stosujących VEN+OBI i był [redacted] do tego obserwowanego dla ramienia IBR, który wynosił 92%.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR+CRi) wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [redacted] i była [redacted] od tej obserwowanej w przypadku pacjentów stosujących IBR gdzie wynosiła 18%.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących VEN+OBI wynosiła [redacted] i była [redacted] od analogicznej częstości obserwowanej u chorych przyjmujących IBR, która wynosiła 71%.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacja VEN+OBI vs. SCiT (FCR/BR)

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa obejmują wyniki gdzie mediana czasu obserwacji wynosiła [redacted]. W rozdziale 4.3 AKL wnioskodawcy przedstawiono liczby i odsetki pacjentów u których raportowano wystąpienie poszczególnych parametrów z zakresu oceny bezpieczeństwa, występujących z częstością $\geq 5\%$ w jednej z analizowanych grup.

Do raportowanych zdarzeń (lub typów zdarzeń), dla których wykazano istotną statystycznie różnicę zalicza się: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zaburzenia krwi i układu limfatycznego (ogółem, gorączka neutropeniczna, neutropenia), infekcje/zakażenia (półpasiec, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok).

VEN+OBI vs AKAL

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa obejmują wyniki gdzie mediana czasu obserwacji wynosiła [redacted] w badaniu GAIA/CLL13, 46,9 miesiąca w badaniu ELEVATE-TN.

Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane z częstością ich wystąpienia, dla których różnica między VEN+OBI i AKAL wynosiła $>10\%$.

Tabela 22. Bezpieczeństwo: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs AKAL (ELEVATE-TN) – zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN**	AKAL	179	57 (31,8)
Neutropenia			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	22 (12,3)
Biegunka			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	72 (40,2)
Infekcje			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	132 (73,7)
Zapalenie nosogardzieli			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN**	AKAL	179	17 (9,5)
Infekcje górnych dróg oddechowych			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
ELEVATE-TN	AKAL	179	46 (25,7)

VEN+OBI vs IBR

Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa obejmują wyniki gdzie mediana czasu obserwacji wynosiła [redacted] w badaniu GAIA/CLL13, 38 miesięcy w badaniu ALLIANCE, 36 miesięcy w badaniu RESONATE-2.

Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane z częstością ich wystąpienia, dla których różnica między VEN+OBI i IBR wynosiła >10%.

Tabela 23. Bezpieczeństwo: VEN+OBI (GAIA/CLL13) vs IBR (ALLIANCE, RESONATE-2)– zestawienie danych

Badanie	Interwencja	N	n (%)
Biegunka			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
RESONATE-2	IBR	135	61 (45)
Nadciśnienie tętnicze			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
RESONATE-2	IBR	135	27 (20)
Neutropenia			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
RESONATE-2	VEN+OBI	135	23 (17)
Kaszel			
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
GAIA/CLL13	VEN+OBI	[redacted]	[redacted]
RESONATE-2	IBR	135	38 (28)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych oceniających skuteczność kliniczną stosowania VEN+OBI we wnioskowanej populacji. Wynika to z braku opublikowanych wyników badania GAIA/CLL13.

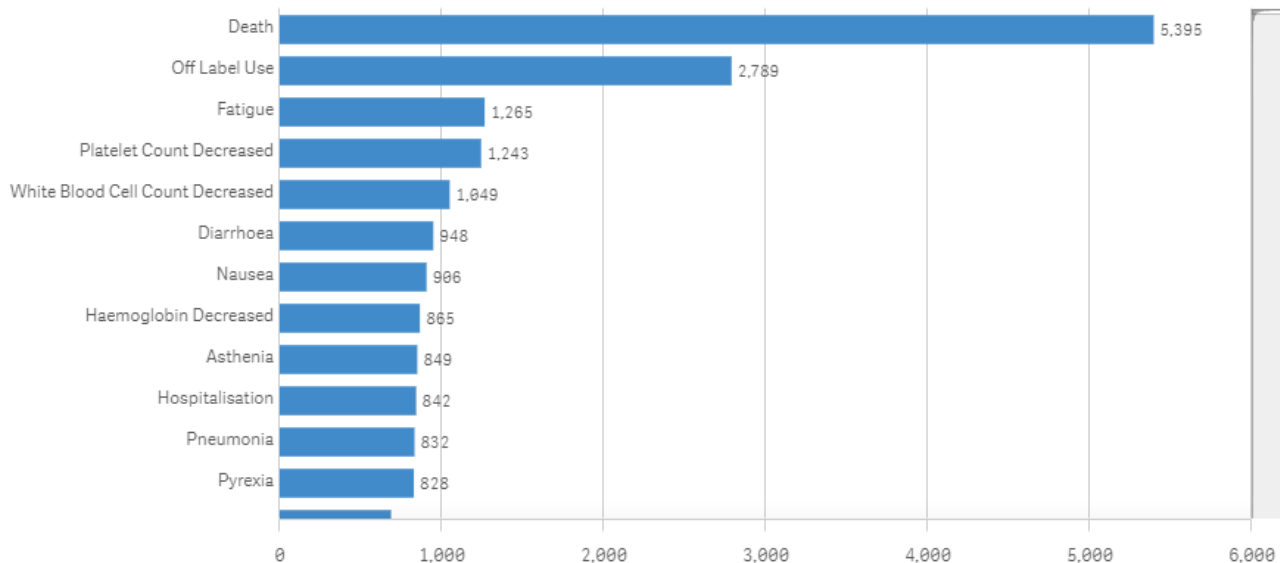
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, EMA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronach EMA, WHO, UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

FDA

Na stronie FAERS odnaleziono raportowane do 31 marca 2023 r. zdarzenia niepożądane dla leku Venclexta.



Rysunek 1. Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla leku Venclyxto na FAERS.

VigiAccess (WHO)

Bazę sprawdzano dnia 16.06.2023 r. Raportowano w sumie 29 960 zdarzeń niepożądanych dla leku Venclyxto.

Tabela 24. Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych dla leku Venclyxto (VigiAccess)

Typ zdarzenia niepożądanego	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	11 457 (19%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	6 588 (11%)
Zakażenia i zarażenia	5 879 (10%)
Badania (investigations)	5 340 (9%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 878 (8%)

ChPL

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół rozpadu guza

Zespół rozpadu guza, w tym przypadki zgonów i niewydolności nerek wymagającej dializy, występował u pacjentów, gdy leczono ich wenetoklaksem.

Wenetoklaks może spowodować szybką redukcję masy guza i dlatego stwarza ryzyko wystąpienia TLS w czasie rozpoczynania leczenia oraz w fazie miareczkowania dawki. Zmiany w stężeniach elektrolitów wskazujące na TLS, które wymagają natychmiastowego postępowania, mogą wystąpić już 6 do 8 godzin po podaniu pierwszej dawki wenetoklaksu i po każdym zwiększeniu dawki. Podczas nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano TLS, w tym przypadki zgonów, po podaniu pojedynczej dawki wenetoklaksu wynoszącej 20 mg. Aby zapobiec i zmniejszyć ryzyko wystąpienia TLS, należy postępować zgodnie z informacjami zawartymi w punkcie 4.2 (ChPL), w tym dotyczącymi oceny ryzyka, środków profilaktycznych, schematu miareczkowania i modyfikacji dawki, wykonywania kontrolnych badań laboratoryjnych i interakcji z lekami.

Ryzyko wystąpienia TLS stanowi kontinuum z udziałem wielu czynników, w tym współistniejących chorób (w szczególności zaburzeń czynności nerek), masy guza i splenomegalii u pacjentów z PBL.

U wszystkich pacjentów należy ocenić, czy występuje ryzyko i zastosować odpowiednią profilaktykę TLS, w tym nawodnienie i leki przeciw hiperurykemi. Należy wykonywać badania biochemiczne krwi i w przypadku nieprawidłowości natychmiast zastosować odpowiednie postępowanie. W przypadku zwiększania się ogólnego ryzyka należy zastosować bardziej intensywne postępowanie (nawadnianie dożylnie, częste badania kontrolne, hospitalizacja). Jeśli to konieczne, należy przerwać podawanie leku; w przypadku wznowienia leczenia wenetoklaksem należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi modyfikacji dawki. Należy postępować zgodnie z instrukcjami w części „Zapobieganie wystąpieniu zespołu rozpadu guza (TLS)”.

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

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem w badaniach stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem oraz w badaniach stosowania w monoterapii była zgłaszana neutropenia stopnia 3. lub 4.

U pacjentów z OBS przed rozpoczęciem leczenia często występuje neutropenia stopnia 3. lub 4. Liczba neutrofilii może ulec pogorszeniu w przypadku leczenia z zastosowaniem wenetoklaksu w skojarzeniu z lekiem hipometylującym. Neutropenia może nawracać w kolejnych cyklach leczenia.

Przez cały okres leczenia należy wykonywać badania morfologiczne krwi. Zaleca się czasowe przerwy w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką neutropenią.

Zgłaszano przypadki ciężkich zakażeń, w tym posocznicy prowadzącej do zgonu. Wymagane jest monitorowanie wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia. W przypadku podejrzenia zakażenia należy natychmiast zastosować leczenie, w tym leki przeciwdrobnoustrojowe, czasową przerwę w dawkowaniu leku lub zmniejszenie dawki oraz zastosowanie czynnika wzrostu granulocytów (np. G-CSF) stosownie do przypadku.

Immunizacja

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

Induktory CYP3A

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się głównie nieopublikowanych wynikach jednego badania randomizowanego GAIA/CLL13, w którym oceniano skuteczność kliniczną stosowania VEN+OBI w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

Największymi ograniczeniami AKL wnioskodawcy były: brak opublikowanych wyników z badania GAIA/CLL13 oraz brak wyników dla porównania z komparatorami w części populacji wnioskowanej, tj. populacji pacjentów „fit” oraz z delecją 17p/mutacją TP53. Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, w których uwzględniono by ocenianą interwencję, dlatego nie jest możliwe porównanie poprawności założeń analizy z niezależnymi źródłami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności terapii z udziałem wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) względem aktualnie stosowanych terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6), zgodnie z wnioskowanymi zapisami programu lekowego.”

Porównywane interwencje

W ramach AE przeprowadzono porównanie stosowania wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto; VEN), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (produkt leczniczy Gazyvaro; OBI) względem 4 komparatorów:

- immunochemioterapia skojarzona, w skład której wchodzi fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) – dla pacjentów ≤ 65 roku życia;
- immunochemioterapia skojarzona, w skład której wchodzi bendamustyna i rytuksymab (BR) - dla pacjentów > 65 roku życia;
- Ibrutynib (IBR);
- Akalabrutynib (AKAL).

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) – dla porównania ze schematami immunochemioterapii (FCR i BR);

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

W związku z brakiem istotnego współpłacenia za leki przez pacjenta, perspektywa płatnika jest tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

Model analizy

W ramach AE wnioskodawcy oszacowania zostały przeprowadzone z wykorzystaniem zmodyfikowanego modelu globalnego. Oryginalny model został przygotowany dla odmiennej populacji niż wnioskowania: pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością chorób współtowarzyszących (liczba punktów według skali CIRS > 6). W oryginalnym modelu uwzględniono dane o efektywności klinicznej pochodzące z dwóch badań klinicznych: badania CLL14, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem (VEN+OBI) względem chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (CLB+OBI) oraz z badania CLL11, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii z udziałem chlorambucylu skojarzonego z obinutuzumabem (CLB+OBI) względem schematów rytuksymab + chlorambucyl oraz względem chlorambucylu w monoterapii.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę adaptacja modelu objęła następujące modyfikacje:

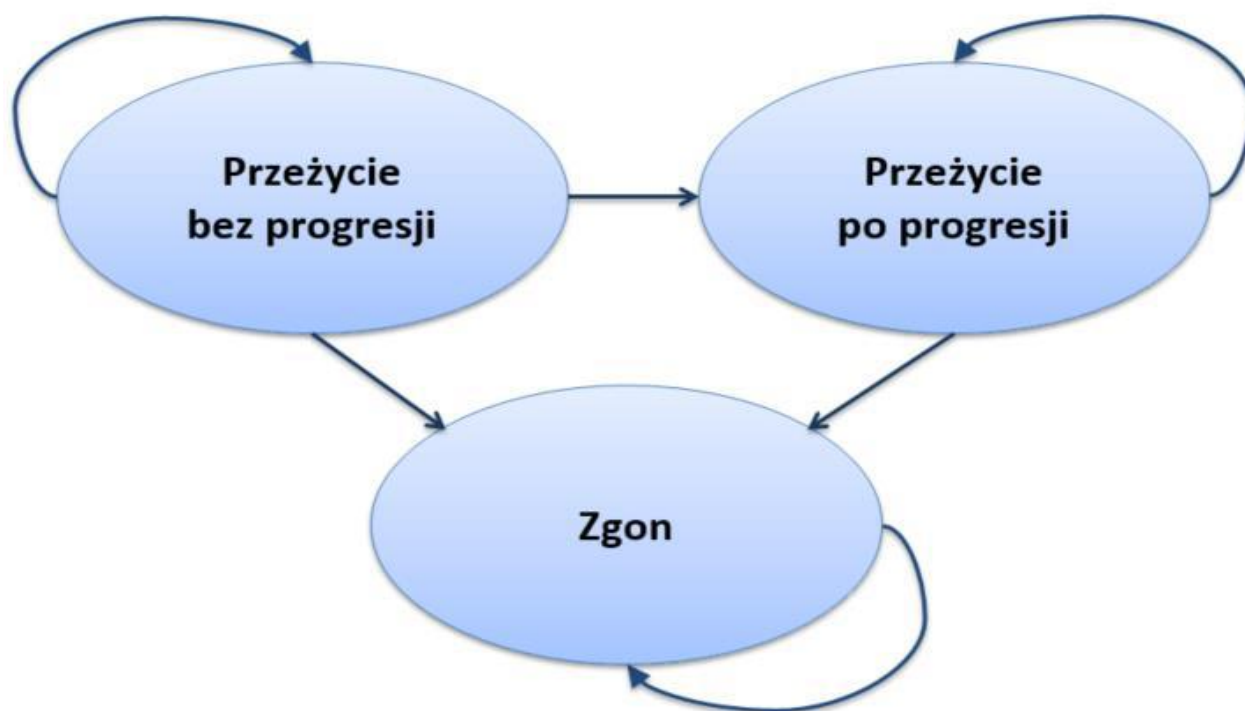
- zastąpienie danych dotyczących efektywności klinicznej z badań CLL14 i CLL11, danymi pochodzącymi z badania CLL13;
- uwzględnienie komparatorów odpowiadających właściwych dla ocenianej populacji chorych;
- uwzględnienie polskich kosztów jednostkowych;
- uwzględnienie wymaganych w Polsce stóp dyskontowych dla kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- uwzględnienie polskich danych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej.

„Jako technikę modelowania zastosowano metodę przeżycia podzielonego na stany (ang. *partitioned survival approach*, PARTSA). Metoda PARTSA opiera się na ekstrapolowaniu przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), a rozkład pacjentów pomiędzy stanami wynika bezpośrednio z różnic w polach pod krzywymi PFS i OS.”

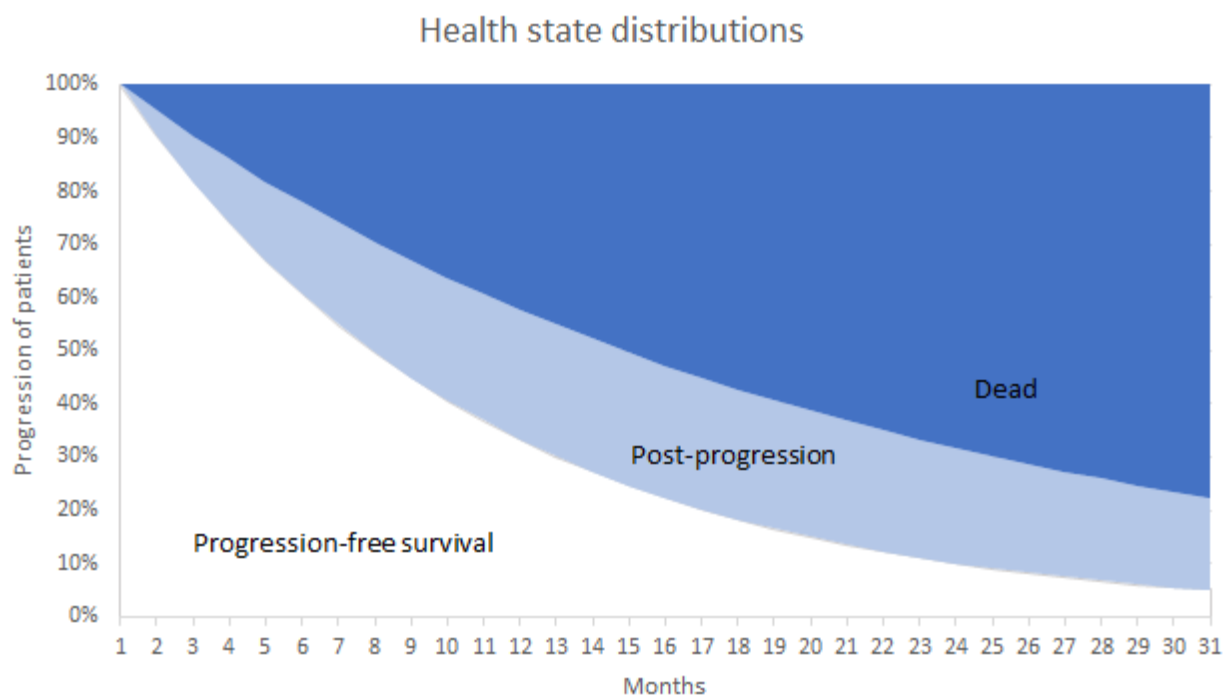
W modelu uwzględniono 3 możliwe stany:

- „przeżycie bez progresji” obejmuje pacjentów, którzy przeżyli i nie nastąpiła u nich progresja, prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji wyznaczone jest z krzywych przeżycia bez progresji;
- „przeżycie po progresji” obejmuje pacjentów, którzy przeżyli i nastąpiła u nich progresja, prawdopodobieństwo przeżycia po progresji choroby wyznaczone jest jako różnica pomiędzy prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji (PFS) oraz prawdopodobieństwem zgonu (OS);
- „zgon” obejmuje pacjentów, którzy zmarli.

Na poniższych grafikach przedstawiono schemat graficzny struktury modelu (Rysunek 1) oraz graficzną interpretację prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi stanami (Wykres 1)



Rysunek 2. Schemat struktury modelu (AE wnioskodawcy)



Wykres 1. Prawdopodobieństwo przebywania w danym stanie modelu na podstawie przykładowych krzywych przeżycia

„W celu uwzględnienia zgonu z przyczyn innych niż przewlekła białaczka limfocytowa, krzywe przeżycia całkowitego (OS) z badania klinicznego są korygowane o śmiertelność z populacji ogólnej przy założeniu, że wynikające z badania klinicznego prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową nie może być niższe niż śmiertelność skorygowana o wiek i płeć z populacji ogólnej.”

Do każdego stanu w modelu zostały przyporządkowane właściwe koszty oraz użyteczności jakości życia, odpowiadające danemu cyklowi modelu. Pojedynczy cykl trwa 28 dni. W modelu uwzględniono korektę.

„Suma kosztów i wyników zdrowotnych ze wszystkich cykli modelu (tj. w horyzoncie czasowym analizy) pozwala oszacować całościowy wpływ wynikający z zastosowania danej technologii medycznej.”

Pacjenci wchodzący do modelu rozpoczynają terapię pierwszej linii, na którą składają się koszty leków, koszty podania leków i koszty monitorowania. Jeżeli chory zakończy terapię I linii i nie wystąpi progresja choroby, dalej uwzględniany jest jedynie koszt monitorowania. Jeżeli u pacjenta nastąpi progresja choroby, uwzględniony zostaje koszt monitorowania oraz ewentualnie koszty następnej linii leczenia. W ramach kolejnej linii leczenia uwzględniono koszty leków, koszty podania leków oraz koszty monitorowania. Po zakończeniu II linii leczenia uwzględniony jest tylko koszt monitorowania. Koszt ten naliczany jest do końca cyklu modelu poprzedzającego cykl, w którym nastąpił zgon.

W przypadku zgonu pacjenta uwzględniony zostaje koszt opieki terminalnej. Przyjęto, że koszt ten obejmuje ostatnie 4 tygodnie życia, tj. ostatni cykl modelu.

„Przeżycie bez progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS) i czas do rozpoczęcia następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*) wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych (z badania CLL13 dla porównania z FCR i BR). W badaniach klinicznych na koniec okresu obserwacji nie u wszystkich pacjentów miała miejsce progresja lub zgon, wobec czego w ramach modelowania przeprowadzono ekstrapolowanie wyników badań poza horyzont obserwacji z tego badania.”

Czas trwania leczenia pierwszej linii wyznaczono w oparciu o dane pochodzące z badania klinicznego CLL13. Leczenie w badaniu CLL13 było ograniczone w czasie i horyzont obserwacji objął okres terapii wszystkich pacjentów, wobec czego ekstrapolowanie wyników badania klinicznego nie było konieczne.

„Dla akalabrutynibu oraz ibrutynibu uwzględniono czas trwania leczenia zgodny z przeżyciem bez progresji, gdyż leki te należy stosować do progresji choroby (lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności).”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Charakterystyka wejściowa pacjentów została ustalona na podstawie danych z badań klinicznych:

- CLL13 – średni wiek pacjentów, struktura płci;

Skuteczność kliniczna schematów VEN+OBI, FCR i BR

Wartości parametrów dotyczących skuteczności klinicznej dla schematów VEN+OBI, FCR i BR pochodziły z badania CLL13. W AE wnioskodawcy włączono dane na temat: przeżycia bez progresji (PFS, ang. *progression-free survival*), przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) oraz czasu do następnej terapii (TTNT, ang. *time to next treatment*) na podstawie odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera. Krzywe z badania nie objęły całego horyzontu czasowego AE wnioskodawcy, w związku z czym konieczna była ich ekstrapolacja. Dobór właściwej metody ekstrapolacji danych został przeprowadzony na podstawie analizy: proporcjonalności hazardu, kryteriów AIC, AICC i BIC, wiarygodności klinicznej przebiegu krzywych oraz wizualnej oceny dopasowania krzywych parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera.

Krzywe PFS były ekstrapolowane za pomocą:

- dla porównania: VEN+OBI vs FCR - krzywa Weibulla;
- dla porównania: VEN+OBI vs BR - krzywa gamma.

Krzywe TTNT były ekstrapolowane za pomocą:

- dla porównania: VEN+OBI vs FCR - krzywa Weibulla;
- dla porównania: VEN+OBI vs BR - krzywa log-normalne.

Krzywe OS były ekstrapolowane za pomocą:

- dla porównania: VEN+OBI vs FCR - krzywa log-normalna;
- dla porównania: VEN+OBI vs BR - krzywa log-logistyczna.

Czas leczenia ustalono również na podstawie danych z badania CLL13. Wykorzystano informacje przedstawiające odsetek pacjentów, którzy przyjęli poszczególne cykle leczenia.

Skuteczność kliniczna akalabrutynibu oraz ibrutynibu

[Redacted text]

Bezpieczeństwo terapii

W związku wynikami AKL wnioskodawcy, [Redacted text].

Liczba pacjentów stosujących kolejne linie leczenia

Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi kolejnymi liniami leczenia ustalono na podstawie danych z badania CLL13. dane zostały ujednoczone, aby odpowiadać polskim warunkom refundacji, np.: „do stosowania schematu [Redacted text] zakwalifikowano wszystkich pacjentów stosujących schematy oparte na [Redacted text], w tym np. schemat [Redacted text], który to schemat nie jest refundowany w Polsce.”

[Redacted text]

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanej technologii lekowej i komparatorów;
- podania leków;
- diagnostyki;
- kolejnej linii leczenia;
- opieki terminalnej.

[Redacted text]

Koszt obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro) został ustalony na podstawie liczby rozliczonych w 2022 roku jednostek obinutuzumabu stosowanego w PBL (w ramach programu lekowego B.79.) oraz łącznej kwoty refundacji zaczerpniętej z okresu I – XII 2022, opublikowanych w załączniku do Uchwały Rady NFZ.

Koszt substancji czynnych wchodzących w skład schematów immunochemioterapii (FCR i BR) został ustalony na podstawie:

- bendamustyna i rytuksymab – dane NFZ dotyczące średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2023 r.
- cyklofosfamid i fludarabina – Obwieszczenie MZ aktualne na dzień składania przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

Koszty kinazy tyrozynowej Brutona (AKAL, IBR) został ustalony danych z przetargów szpitalnych na zakup tych substancji czynnych.

Przy szacowaniu kosztów podania leków przyjęto założenie, iż dla preparatów przyjmowanych doustnie (m.in. wenetoklaks, akalabrutynib, ibrutynib), nie generują one dodatkowych wydatków w tej kategorii, natomiast

podanie leków dożylnych realizowane jest w ramach hospitalizacji. Dla podania wnioskowanej technologii medycznej uwzględniono koszt świadczenia „Hospitalizacja związana z programem lekowym”. Dla podania schematu BR uwzględniono koszt świadczenia: „Hospitalizacja związana z chemioterapią”. Dla podania schematu FCR uwzględniono koszt świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”.

Koszt diagnostyki został ustalony na podstawie wyceny świadczeń:

- „Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową: 1. rok terapii” – naliczany dla terapii VEN+OBI;
- „Diagnostyka w programie leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową: 2. i kolejny rok terapii” – naliczany dla 2. roku i lat kolejnych leczenia w ramach programów lekowych dla terapii: VEN, VEN+R, AKAL, IBR).
- „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” – naliczane co drugi cykl terapii.

Koszty schematów terapii stosowanych w kolejnych liniach terapii zostały ustalone na podstawie:

[Redacted content]

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia użyteczności stanów zdrowotnych obejmujących wnioskowaną populację. W modelu AE uwzględniono dane pochodzące z publikacji *Calquence 2021*.

„W modelu globalnym uwzględniono fakt, że użyteczność może obniżyć się wraz z wiekiem. W modelu współczynnik korygujący uzyskano w oparciu o normy brytyjskie wyznaczone w brytyjskiej populacji ogólnej (*Ara 2011*)”

Dyskontowanie

W AE wnioskodawcy uwzględniono stopy dyskontowe równe 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów użyteczności – porównanie z schematami immunochemioterapii: FCR i BR

Tabela 25. Wyniki analizy CUA - VEN+OBI vs. FCR

Parametr	VEN+OBI		FCR	
	VEN+OBI	FCR	VEN+OBI	FCR
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce FCR jest . Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs. FCR wyniósł . Wartość natomiast proggu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 26. Wyniki analizy CUA - VEN+OBI vs. BR

Parametr	VEN+OBI		BR	
	VEN+OBI	BR	VEN+OBI	BR
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce BR jest . Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs. BR wyniósł .

Analiza kosztów konsekwencji – porównanie z akalabrutynibem (AKAL) oraz ibrutynibem (IBR)

Tabela 27. Wyniki analizy CCA - VEN+OBI vs. AKAL i IBR w populacji chorych ≤ 65. roku życia

Parametr	VEN+OBI			IBR		
	VEN+OBI	AKAL	IBR	VEN+OBI	AKAL	IBR
Koszt leczenia [zł]						
Efekt [QALY]						
CUR						

Tabela 28. Wyniki analizy CCA - VEN+OBI vs. AKAL i IBR w populacji chorych > 65. roku życia

Parametr	VEN+OBI vs. AKAL			VEN+OBI vs. IBR		
	VEN+OBI	AKAL	IBR	VEN+OBI	AKAL	IBR
Koszt leczenia [zł]						
Efekt [QALY]						
CUR						

5.2.2. Wyniki analizy progowej

VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR

Dla porównania VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR, w związku z wykazaną w ramach badania RCT przewagą schematu VEN+OBI względem powyższych komparatorów, nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 Ustawy o Refundacji. W związku z powyższymi okolicznościami wskazane w art. 13 Ustawy o Refundacji nie zachodzą dla porównania VEN+OBI vs AKAL i IBR.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku VEN względem terapii FCR (pacjenci ≤ 65. roku życia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted content]

[Redacted content]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku VEN względem terapii BR (pacjenci > 65. roku życia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

¹ 175 926 zł/QALY

² 175 926 zł/QALY

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

VEN+OBI vs AKAL i VEN+OBI vs IBR

Tabela 29. Wyniki analizy progowej dla porównania z AKAL i IBR

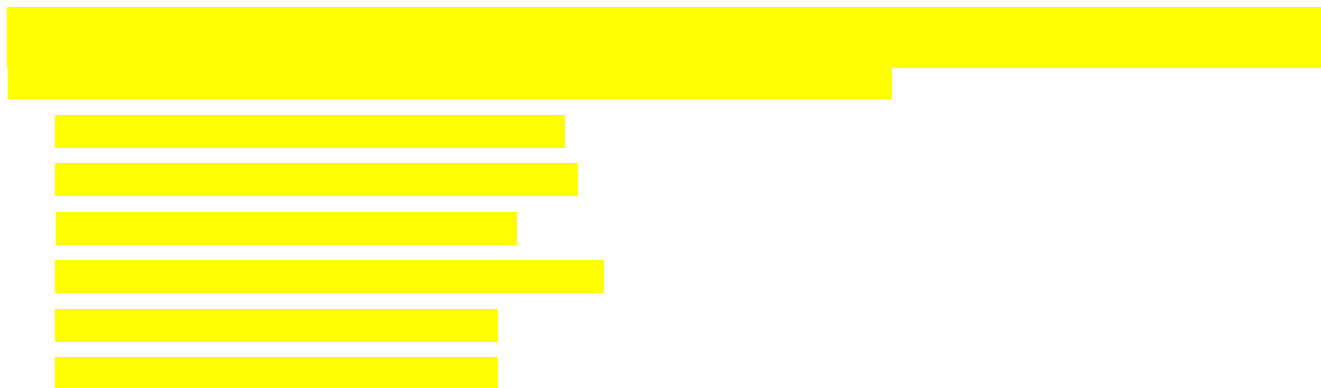
Opakowanie	[Redacted]		[Redacted]	
	VEN+OBI vs AKAL	VEN+OBI vs IBR	VEN+OBI vs AKAL	VEN+OBI vs IBR
Pacjenci w wieku ≤ 65 lat				
10 mg x 14 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
50 mg x 7 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
100 mg x 7 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
opakowanie 100 mg x 14 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
opakowanie 100 mg x 112 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pacjenci w wieku > 65 lat				
10 mg x 14 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
50 mg x 7 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
100 mg x 7 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
opakowanie 100 mg x 14 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
opakowanie 100 mg x 112 tabl	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach AE przeprowadził 2 rodzaje analizy wrażliwości – deterministyczną (jednokierunkową) oraz probabilistyczną.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono 40 scenariuszy. W ramach poszczególnych scenariuszy parametrom modelu przypisano alternatywne wartości. Wynik analizy został obliczony dla alternatywnych wartości każdego z kluczowych parametrów modelu.



Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu [redacted] wskazują, że prawdopodobieństwo, iż schemat VEN+OBI jest opłacalny w porównaniu ze schematem FCR, kształtuje się na poziomie [redacted]. Dla porównania z BR, schemat VEN+OBI jest opłacalny w wariancie [redacted] z prawdopodobieństwem [redacted].



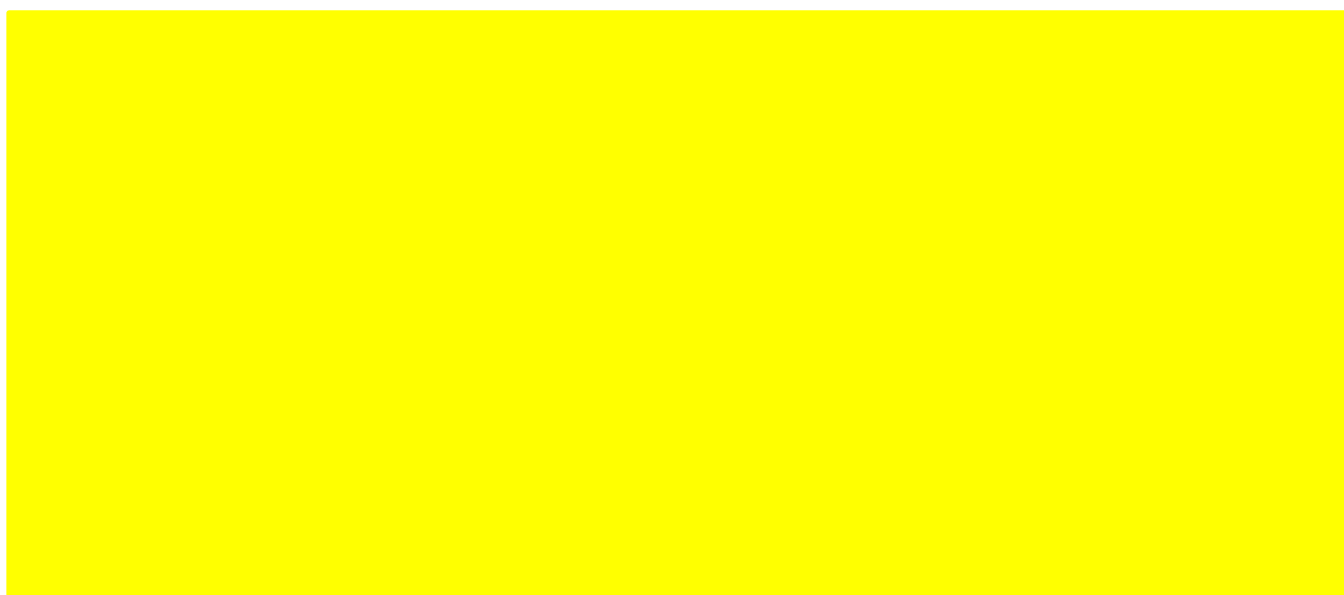
Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR; wariant [redacted] dla VEN: krzywa akceptowalności



Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs BR; wariant [redacted] dla VEN: krzywa akceptowalności



Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs FCR; wariant [redacted] dla VEN: *scatter plot* (rozzut wyników inkrementalnych)



Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania VEN+OBI vs BR; wariant dla VEN: *scatter plot* (rozrzut wyników inkrementalnych)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Sporządzenie zestawienia tabelarycznego, zawierającego ocenę poszczególnych elementów metodyki analizy ekonomicznej, w postaci odpowiedzi na standardową listę pytań (wg wzoru poniżej).

Tabela 30. 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	Szczegółowy opis w rozdziale 3.6 AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?		Dla porównania z schematami FCR i BR zastosowano CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Lek finansowany w ramach PL – perspektywa NFZ i wspólna są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia AE wg wnioskodawcy:

- W randomizowanym badaniu klinicznym CLL13 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia VEN+OBI, FCR oraz BR [redacted]. Dane dotyczące przeżycia całkowitego nie objęły zatem horyzontem czasowym wystąpienia zgonu u wszystkich pacjentów. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie modelowania w postaci wyznaczenia odpowiednich parametrycznych krzywych przeżycia całkowitego, odpowiadających przebiegowi krzywych Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego z badania CLL13. Należy zaznaczyć, że w modelu uwzględniono śmiertelność z populacji ogólnej, które to dane zagwarantowały, że modelowane przeżycie nie będzie nierealistycznie wysokie. [redacted].
- Uwzględniono użyteczności stanów zdrowia odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności. Nie odnaleziono użyteczności wyznaczonych w polskiej populacji chorych na PBL. Brak polskich użyteczności dotyczył również innych polskich analiz ekonomicznych dotyczących PBL.
- W analizie ekonomicznej uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wiekiem. Takie założenie było uzasadnione w świetle dostępnych badań, zarówno polskich, jak i zagranicznych [67, 68, 69]. Polskie dane nie przedstawiały jednak szczegółowych informacji i zależności dotyczących osób starszych (powyżej 65. roku życia) w podziale na poszczególne roczniki [68, 69]. Wobec powyższego w niniejszej analizie pozostawiono dane z badania brytyjskiego Ara 2011 [67]. Jak wykazano w deterministycznej analizie wrażliwości brak uwzględnienia obniżenia użyteczności związanego z wiekiem skutkuje polepszeniem wyników na korzyść schematu VEN+OBI, należy zatem uznać, że przyjęcie w analizie podstawowej obniżenia użyteczności związanego z wiekiem jest założeniem konserwatywnym, wpływającym na niekorzyść ocenianej interwencji.
- W analizie uwzględniono, że w przypadku progresji choroby naliczane są koszty kolejnej terapii. Uwzględniono jedną kolejną linię leczenia. Udział poszczególnych terapii wchodzących w skład następczej linii leczenia przyjęto w oparciu o dane z badania CLL13. Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości w celu zweryfikowania wpływu zmian udziałów na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. Generalnie, wykazano stabilność wniosków z analizy podstawowej.
- Powierzchnię ciała przyjęto w oparciu o dane z [redacted].
[redacted] W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla dużych zmian wartości wyjściowej powierzchni ciała, wykazując, że powierzchnia ciała nie wpływa na wnioski końcowe analizy ekonomicznej.
- W analizie uwzględniono koszt opieki terminalnej, który był naliczany w ostatnich 28 dniach życia chorego. W modelu nie rozróżniono, czy zgon nastąpił z powodu PBL czy innych przyczyn. Przeprowadzone modelowanie wskazało, że w przypadku stosowania schematu VEN+OBI, u znacznie większego odsetka niż ma to miejsce w przypadku stosowania immunochemioterapii (FCR i BR) nie następuje progresja przed zgonem (co wynika z interpretacji krzywych przeżycia). Wobec powyższego naliczenie kosztów opieki terminalnej wynikającej z przebiegu PBL należy uznać za zawyżone w większym stopniu dla schematu VEN+OBI, co prowadzi do większego – w porównaniu do oszacowań dla FCR i BR – zawyżenia całkowitych kosztów związanych ze stosowaniem schematu VEN+OBI.
- W [redacted].

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności (porównanie z FCR i BR) [redacted]. [redacted] Jako uzasadnieni dla wykonania CUA wskazano istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. [redacted]

[redacted] Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analiz.

Wybór komparatorów uwzględnionych w AE wnioskodawcy jest prawidłowy – zgodny z aktualną sytuacją refundacyjną populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Przyjęte podejście są zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne dla populacji badania CLL13, z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących m.in. kosztów leczenia. Alternatywne wartości testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DSOZ Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te są zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 20 lutego 2023 r.).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych oraz analizowano poprawność formuł obliczeniowych wprowadzonych do arkusza Excel. Walidację wewnętrzną opierano również na analizie wrażliwości, poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian tych wartości parametrów.

Wnioskodawca próbował przeprowadzić walidację konwergencji, jednak w ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak odpowiednich opublikowanych długoterminowych badań klinicznych.

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 wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania VEN ze schematami immunochemioterapii (FCR i BR)

Porównanie VEN z schematami immunochemioterapii: FCR i BR

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce FCR jest . Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs. FCR wyniósł . Wartość natomiast progę opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce BR jest . Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs. BR wyniósł

Dla porównania VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR, w związku z wykazaną w ramach badania RCT przewagą schematu VEN+OBI względem powyższych komparatorów, nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 Ustawy o Refundacji. W związku z powyższymi okolicznościami wskazane w art. 13 Ustawy o Refundacji nie zachodzą dla porównania VEN+OBI vs AKAL i IBR.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku VEN względem terapii FCR (pacjenci ≤ 65. roku życia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted content]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku VEN względem terapii BR (pacjenci > 65. roku życia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[Redacted content]

³ 175 926 zł/QALY

⁴ 175 926 zł/QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie VEN z akalabrutynibem (AKAL) oraz ibrutynibem (IBR)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu [REDACTED] wskazują, że prawdopodobieństwo, iż schemat VEN+OBI jest opłacalny w porównaniu ze schematem FCR, kształtuje się na poziomie [REDACTED]. Dla porównania z BR, schemat VEN+OBI jest opłacalny w wariancie [REDACTED] z prawdopodobieństwem [REDACTED].

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy było oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto, VEN) w skojarzeniu z obinutuzumabem (OBI) stosowanego u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6) w ramach programu lekowego.

AWB wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ). Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów (świadczeniobiorców) za substancje i świadczenia uwzględnione w AWB, rozważana perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatników: płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów.

Wyniki AWB wnioskodawcy przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, [REDACTED].

Wnioskowana technologia medyczna miałaby być finansowana w ramach programu lekowego (lek bezpłatny dla pacjenta). Jej refundacja odbywać się będzie w ramach istniejącej grupy limitowej: „1186.0, Venetoclax”. Aktualnie VEN finansowany jest w ramach programów lekowych:

- B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1);
- B.114 Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0);

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, będący przedłużeniem aktualnej praktyki klinicznej zakłada brak finansowania VEN ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu istniejącym założono, że wszyscy chorzy otrzymują aktualnie refundowane leczenie (AKAL, IBR, schemat FCR u chorych ≤ 65 . roku życia, schemat BR u chorych > 65 . roku życia);
- nowy, zakładający finansowanie VEN w populacji wnioskowanej. Nowy scenariusz zakłada, że wnioskowana interwencja będzie [REDACTED]

W AWB wnioskodawcy, w związku z wnioskowanym sposobem refundacji (w ramach PL), założono iż wszyscy pacjenci zakwalifikowani do danego typu terapii przyjmą 100% dawek (stopień dyscypliny terapeutycznej wynosi 100%).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W trakcie szacowania populacji docelowej ABW wnioskodawcy dla przedmiotowego wniosku refundacyjnego, przeprowadzono następujące kroki:

- [REDACTED]



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



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty wenetoklaksu (produkt leczniczy Venclyxto);
- koszty obinutuzumabu (produkt leczniczy Gazyvaro);
- koszty substancji czynnych wchodzących w skład schematów immunochemioterapii: FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab) i BR (bendamustyna, rytuksymab);
- koszty inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona: ibrutynib (IBR), akalabrutynib (AKAL);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i oceny skuteczności leczenia prowadzonego w ramach programu lekowego oraz w ramach chemioterapii;
- koszty kolejnej linii leczenia i opieki paliatywnej.

Dane kosztowe zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Wszystkie kategorie kosztów zawartych w analizach, ich wielkości oraz źródła danych, z których korzystano w AWB wnioskodawcy opisane zostały w rozdziałach 1.5-8 AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Udziały

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	15,05	40,21	15,05	40,21
Koszty sumaryczne	15,05	40,21	15,05	40,21
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Wydatki te wyniosą:

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. 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	Zgodny z Wytocznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wykonano analizę wrażliwości dla 13 scenariuszy oraz przedstawiono warianty minimalne i maksymalne

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analicyści Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Analicyści agencji sprawdzili wykorzystane przez wnioskodawcę źródła danych. Nie odnaleziono nieprawidłowości, w AWB wykorzystano prawidłowe wartości poszczególnych parametrów.

W związku z faktem, że wszystkie koszty oszacowane w analizie wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach opisanych w AE, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszej AWA BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono warianty skrajne, polegające na przyjęciu:

Poniżej przedstawiono wyniki [redacted] dla skrajnych scenariuszy AWB wnioskodawcy. Dodatkowo przedstawiono dwa scenariusze pochodzące z jednokierunkowej analizy wrażliwości wykonanej przez wnioskodawcę, najbardziej wpływające na wyniki wariantu najbardziej prawdopodobnego.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości– perspektywa NFZ [mln zł]

Wariant	Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Venclyxto		
	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Venclyxto		
	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Venclyxto		
	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Venclyxto		
	Scenariusz nowy		
	Scenariusz istniejący		
	Wydatki inkrementalne		
	Refundacja Venclyxto		

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

Wnioskodawca przyjął, iż VEN w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowane w ramach Programu Lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [redacted].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Do uzupełnienia.

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązania oszczędnościowego, „którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości, co najmniej odpowiadającej wykazanemu wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Venclyxto (wenetoklaks).”

Zaproponowano mechanizm, polegający na wygenerowaniu oszczędności w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne). Urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

W proponowanym mechanizmie uwzględniono następujące grupy limitowe:

- 1057.0, Cetuximab
- 1082.1, Trastuzumab emtanzyna
- 1142.0, Brentuksymab vedotin
- 1147.0, Pertuzumab
- 1148.0, Obinutuzumab

Przedstawione w AR wnioskodawcy rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane w rozpatrywanych grupach limitowych prowadzi do wygenerowania oszczędności w wysokości około 128,58 mln PLN rocznie. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Venclyxto (wenetoklaks),

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego.

Wraz ze zleceniem MZ zwrócono się z prośbą do Agencji o dodatkową ocenę, czy:

- „wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu., a jeśli nie, to proszę o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii,
- zmiana w tytule punktu 1.3.4. oraz w punkcie 1.3.4.1) w kolumnie „Świadczeniobiorcy” w treści uzgodnionego programu lekowego, z aktualnego zapisu szczegółowego w programie B.79. (odnoszącego się do niepowodzenia leczenia ibrutynibem) do zapisu ogólnego (wskazującego ogólnie – niepowodzenie po leczeniu inhibitorem BTK) jest zasadna. Ww. zmianę zaproponował Wnioskodawca w przedłożonym w przedmiotowych wnioskach projekcie programu, jako że od 1 stycznia 2023 r. w ramach programu lekowego B.79. udostępniono w I i kolejnych liniach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej kolejny (oprócz ibrutynibu) inhibitor BTK, tj. akalabrutynib”.

Tabela 37. Odpowiedź eksperta na dodatkowe zapytania ze strony MZ w ramach zlecenia

Ekspert	prof. dr hab. prof. UJ Tomasz Sacha Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii
Czy wymienione wskaźniki skuteczności, przedstawione w zamieszczonym w załączniku do pisma projekcie programu lekowego są odpowiednie i wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach programu. Jeśli nie, to uprzejma próba o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku.	TAK	Zaproponowane wskaźniki są wystarczające
Czy zasadna jest zmiana w tytule punktu 1.3.4 oraz 1.3.4.1 (w kolumnie Świadczeniobiorcy) w treści programu lekowego z "wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem" na zapis "wenetoklaks w monoterapii dla chorych z delecją 17p lub mutacją TP53, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem BTK". Zmiana ta wynika z wprowadzenia do programu lekowego akalabrutynibu	TAK	Jest to uzasadnione zmiana w programie lekowym. Obserwacje kliniczne i wyniki badań kontrolowanych uzasadniają takie postępowanie

Prof. Sacha, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii oraz prof. Lidia Gil Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii, zapytany przez Agencję o opinię dot. powyższych zapisów w projekcie zaakceptowanego przez MZ Programu Lekowego wypowiedział się pozytywnie, tj. potwierdził poprawność tych zapisów.

Wytyczne NCCN 2023 uważają za prawidłowe i zalecane stosowanie wenetoklaksu w monoterapii zarówno po niepowodzeniu leczenia zarówno ibrutynibem, jak i substancją, będącą przedmiotem oceny – akalabrutynibem. Ze względu na przynależenie obydwu substancji do klasy inhibitorów BTK, wydaje się być prawidłowe zastosowanie zapisu „po niepowodzeniu leczeniem inhibitorem BTK”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) 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>

Uwzględniano jedynie rekomendacje dotyczące rozszerzenia populacji o populację wnioskowaną, tj. nieograniczoną klirensom kreatyniny >30 ml/min oraz <70 ml/min i liczbie punktów wg skali CIRS >6. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.07.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych odnoszących się do wnioskowanej technologii lekowej, tj. venclyxto, venetoclax, obinutuzumab, CLL, chronic lymphocytic leukaemia. Odnaleziono 6 dokumentów dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z wnioskiem. Trzy rekomendacje były pozytywne, dwie negatywne. W pozytywnych zwracano uwagę na wykazaną ogólną skuteczność w badaniu rejestracyjnym. W negatywnych stwierdzono brak dodatkowej korzyści względem komparatorów.

Tabela 38. . Rekomendacje refundacyjne dla skojarzenia VEN+OBI w CLL.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	W subpopulacji fit u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL, gdy nie występuje delecja 17p lub mutacja TP53, terapia VEN+OBI jest zaleca do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund.
SMC 2022	U pacjentów, z uprzednio nieleczoną PBL, w subpopulacji fit, u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53, którzy są zdolni do otrzymywania immunochemioterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR)
NCPE 2021	NCPE zaleca rozważenie refundacji wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem.
AWMSG 2020	nie oceniono ze względu na wykonywaną ocenę NICE
HAS 2022	Ze względu na brak danych klinicznych, określono niewystarczającą korzyść kliniczną dla subpopulacji bez delecji 17p lub mutacji w genie TP53 .
G-BA 2020	Dodatkowa korzyść nie została udowodniona dla VEN+OBI w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy kwalifikują się do leczenia fludarabiną w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) – subpopulacja fit.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Venclyxto jest finansowany w ■ krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi ■. Warunki finansowania wnioskowanego leku są identyczne dla wszystkich wnioskowanych prezentacji. Szczegółowe warunki refundacji ■ przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.05.2023 r. znak PLR.4500.164.2023.19.PRU PLR.4500.165.2023.19.PRU PLR.4500.166.2023.19.PRU PLR.4500.167.2023.19.PRU PLR.4500.168.2023.19.PRU (data wpływu do AOTMiT 07.05.2023 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. 2023 poz. 863 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013688;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 50 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013718;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 112, tabl., kod GTIN: 08054083013916;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 14, tabl., kod GTIN: 08054083013701;
- Venclyxto, Venetoclaxum, Tabletki powlekane, 100 mg, 7, tabl., kod GTIN: 08054083013695.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.05.2023 r., znak OT.423.1.16.2023.4.MC. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 15.06.2023 r.

Problem zdrowotny

ICD-10: C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL)

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. chronic lymphocytic leukaemia) stanowi najczęściej występującą postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Jest to nowotwór układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej — pozalimfatycznych. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) klasyfikuje CLL jako białaczkowego chłoniaka limfocytarnego, który różni się od chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, ang. small lymphocytic lymphoma) jedynie białaczkową manifestacją. Zgodnie z klasyfikacją WHO, CLL z definicji zawsze stanowi chorobę nowotworowych limfocytów B.

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~4,2/100 tys. i wzrasta z wiekiem - >80. rż. wynosi ~30/100 tys. Mediana wieku zachorowania wynosi 72 lata; ~10% przypadków w wieku <55 rż.

Mediana czasu od rozpoznania do pierwszego leczenia wynosi 5-7 lat, a mediana przeżycia od rozpoczęcia leczenia - 3-8 lat i zależy od wielu czynników.

Wybór schematu leczenia wpływa przede wszystkim na odsetek CR i czas do progresji (PFS), a w znacznie mniejszym stopniu na przeżycie całkowite (OS).

Odsetki 5-letnich przeżyć całkowitych w grupach rokowniczych według CLL-IPI wynoszą:

- ryzyko małe - 93%,
- ryzyko pośrednie - 79%,
- ryzyko duże - 63%,
- ryzyko bardzo duże - 23%.

Po leczeniu chlorambucylem z rytuksymabem 10 lat przeżywa do 50% chorych. Skojarzenie analogów puryn z cyklofosfamidem i rytuksymabem daje więcej CR oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji i leczenia niż monoterapia chlorambucylem, analogami puryn lub skojarzeniem analogu puryn z cyklofosfamidem, jednak takie leczenie jest zbyt toksyczne u starszych chorych, zwłaszcza z innymi chorobami współistniejącymi. Obecnie preferuje się leczenie PI (inhibitory szlaków sygnałowych, ang. pathway inhibitors), które przyczyniły się do znacznej poprawy rokowania.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są:

- zakażenia (~50%),

- zwykle zapalenie płuc,
- sepsa,
- krwotoki,
- wyniszczenia.

U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego (zwłaszcza skóry, guzów litych i chorób rozrostowych układu krwiotwórczego) jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy komparatorem dla ocenianego schematu leczenia będą schematy FCR i BR oraz dwa inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona – akalabrutynib oraz ibrutynib.

„Schemat FCR stanowi obecnie leczenie z wyboru w terapii pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej, ze względu na bardzo dobre wyniki w tym zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego w tej grupie chorych (wyniki badania CLL10). Kolejno w przypadku chorych starszych >65 lat i/lub z obecnością nawracających infekcji stosuje się schemat BR (na podstawie wyników analizy w podgrupach z badania CLL10, która wskazała na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS i PFS pomiędzy schematem FCR i BR w populacji chorych starszych)’.

‘Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (akalabrutynib oraz ibrutynib) będące aktualnie leczeniem z wyboru (nowe terapie), stwarzają szanse na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie przeżycia w populacji chorych z delecją 17p/mutacją TP53 w związku z objęciem ich finansowaniem ze środków publicznych stanowią obecnie standard postępowania w tej grupie chorych’.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

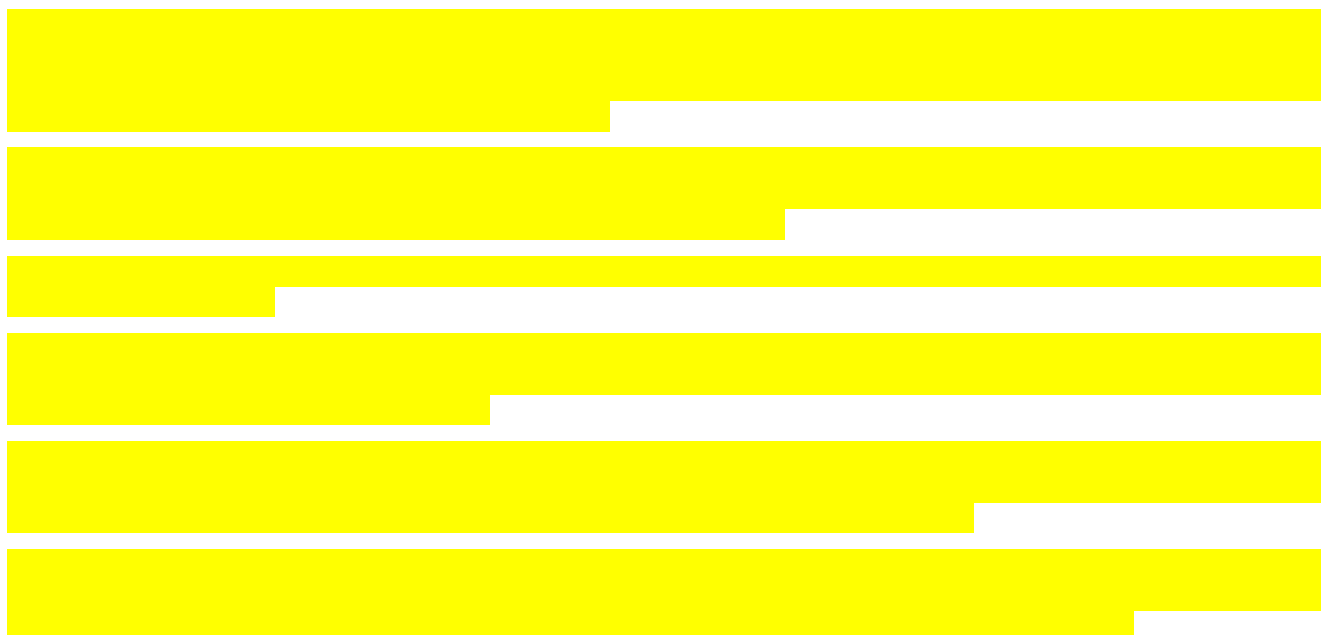
Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks, VEN), stosowanego w skojarzeniu z obinutuzumabem (Gazyvaro, OBI) względem:

- Standardowej immunochemioterapii tj. schematu FCR (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab) oraz schematu BR (bendamustyna + rytuksymab);
- Akalabrutynibu (AKAL)
- Ibrutynibu (IBR)

w populacji chorych z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), bez obecności chorób współistniejących (klirens kreatyniny ≥ 70 ml/min, liczba punktów w skali CIRS ≤ 6).

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się głównie nieopublikowanych wynikach jednego badania randomizowanego GAIA/CLL13 (VEN+OBI vs. SCiR). Dla porównania z komparatorami AKAL i IBR zestawiono wyniki badania GAIA/CLL13 z badaniami ELEVATE-TN (AKAL), ALLIANCE i RESONATE-2 (IBR).

VEN+OBI vs. SCiR (FCR/BR)



VEN+OBI vs AKAL

Mediany PFS [redacted]. Wartości PFS dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i AKAL są [redacted] i wynoszą one [redacted] oraz 78% odpowiednio.

Analogicznie przeprowadzona analiza przeżycia całkowitego wartości OS odpowiednio dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i AKAL są [redacted] i wynoszą one [redacted] oraz 88%.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [redacted] u chorych stosujących VEN + OBI i był [redacted] do tego obserwowanego dla ramienia AKAL, który wynosił 89%.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [redacted] i była [redacted] od tej obserwowanej w przypadku pacjentów stosujących AKAL: 7%.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących VEN+OBI była zaś [redacted] od analogicznej częstości obserwowanej u chorych przyjmujących AKAL: [redacted] vs 77%.

Stabilizacja oraz progresja choroby występowały równie rzadko zarówno wśród chorych leczonych wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem, jak i akalabrutynibem.

VEN+OBI vs IBR

Mediany PFS [redacted]. Wartości PFS dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i IBR są [redacted] w czasie obserwacji równym 24 miesiące i wynoszą one [redacted] oraz 87-89% odpowiednio. Dla czasu obserwacji równym 48 miesięcy odsetki w grupie stosującej VEN+OBI były [redacted] i wynosiły [redacted] odpowiednio w porównaniu do 73% w IBR.

Mediany OS [redacted]. Wartości OS dla populacji >65 r.ż. <65 r.ż. i IBR są [redacted] w czasie obserwacji równym 24 miesiące i wynoszą one [redacted] oraz 90-95% odpowiednio. Dla czasu obserwacji równym 48 miesięcy odsetki w grupie stosującej VEN+OBI były [redacted] i wynosiły [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w porównaniu do 81% w IBR.

Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosił [redacted] u chorych stosujących VEN+OBI i był [redacted] do tego obserwowanego dla ramienia IBR, który wynosił 92%.

Częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR+CRi) wynosiła w grupie chorych przyjmujących VEN+OBI [redacted] i była [redacted] od tej obserwowanej w przypadku pacjentów stosujących IBR gdzie wynosiła 18%.

Częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie wśród chorych stosujących VEN+OBI wynosiła [redacted] i była [redacted] od analogicznej częstości obserwowanej u chorych przyjmujących IBR, która wynosiła 71%.

Analiza bezpieczeństwa

Populacja VEN+OBI vs. SCiT (FCR/BR)

Do raportowanych zdarzeń (lub typów zdarzeń), dla których wykazano istotną statystycznie różnicę zalicza się: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zaburzenia krwi i układu limfatycznego (ogółem, gorączka neutropeniczna, neutropenia), infekcje/zakażenia (półpasiec, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok).

VEN+OBI vs AKAL

W ramach zestawienia wyników pomiędzy badaniami stwierdzono, iż największa różnica w występowaniu AE pomiędzy VEN+OBI a AKAL była zauważalna w: ciężkich zdarzeniach niepożądanych, neutropenii, biegunkach, infekcjach, zapaleniach nosogardzieli oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

VEN+OBI vs IBR

W ramach zestawienia wyników pomiędzy badaniami stwierdzono, iż największa różnica w występowaniu AE pomiędzy VEN+OBI a IBR była zauważalna w: biegunkach, nadciśnieniu tętniczym, neutropeniach i kaszlu.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania VEN ze schematami immunochemioterapii (FCR i BR) [redacted]

Porównanie VEN z schematami immunochemioterapii: FCR i BR

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce FCR jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs. FCR wyniósł [redacted]. Wartość [redacted] natomiast [redacted] poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w perspektywie płatnika publicznego, stosowanie VEN+OBI w miejsce BR jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania VEN+OBI vs. BR wyniósł [redacted]

Dla porównania VEN+OBI vs FCR i VEN+OBI vs BR, w związku z wykazaną w ramach badania RCT przewagą schematu VEN+OBI względem powyższych komparatorów, nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 Ustawy o Refundacji. W związku z powyższymi okolicznościami wskazane w art. 13 Ustawy o Refundacji nie zachodzą dla porównania VEN+OBI vs AKAL i IBR.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku VEN względem terapii FCR (pacjenci \leq 65. roku życia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku VEN względem terapii BR (pacjenci $>$ 65. roku życia), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

⁵ 175 926 zł/QALY

⁶ 175 926 zł/QALY

[REDACTED]

Porównanie VEN z akalabrutynibem (AKAL) oraz ibrutynibem (IBR)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu [REDACTED] wskazują, że prawdopodobieństwo, iż schemat VEN+OBI jest opłacalny w porównaniu ze schematem FCR, kształtuje się na poziomie [REDACTED]. Dla porównania z BR, schemat VEN+OBI jest opłacalny w wariancie [REDACTED] z prawdopodobieństwem [REDACTED].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przyjął, iż VEN w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowane w ramach Programu Lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDACTED].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Poproszeni przez Agencję o opinię eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do proponowanego zapisu programu lekowego. W rozdziale 8 niniejszej AWA odniesiono się do dodatkowej prośby zawartej w zleceniu MZ.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 dokumentów dla ocenianej interwencji w populacji zgodnej z wnioskiem. Trzy rekomendacje były pozytywne, dwie negatywne. W pozytywnych zwracano uwagę na wykazaną ogólną skuteczność w badaniu rejestracyjnym. W negatywnych stwierdzono brak dodatkowej korzyści względem komparatorów.

Uwagi dodatkowe

brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Woyach 2018	Woyach J.A., Rupper A. S., et al., Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL, N Engl J Med. 2018 December 27; 379(26): 2517–2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836.
Burger 2019	Burger J.A, Barr P.M, et al., Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2023	Alberta Health Services, Chronic Lymphocytic Leukemia Effective Date: February, 2023
ESMO 2020	Eichhorst B., Robak T., et al., Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020
NCCN 2023	Naitonal Comprehensive Cancer Network, Chronic Lymphocytic Leukemia, 2.2023
PTOK 2020	Hus I., Wołowiec D., Przewlekła białaczka limfocytowa, 2020
Walewska 2022	Walewska R., Parry-Jones N., et al., Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia, 2022
NCPE 2021	Cost-effectiveness of venetoclax (Venclyxto), in combination with obinutuzumab, for adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia, 2021
HAS 2022	OPINION ON MEDICINAL PRODUCTS, venetoclax VENClyxTO 10, 50 and 100 mg film-coated table, Chronic lymphocytic leukaemia
AWMSG 2020	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/venetoclax-venclyxto2/
G-BA 2021	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)
NICE 2020	Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia, 2020
SMC 2020	venetoclax 10mg, 50mg, 100mg film-coated tablets (Venclyxto), 2020

Pozostałe publikacje

Didkowska 2016	Didkowska J., Wojciechowska U., et al., Zachorowalność i umieralność u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w Polsce w latach 1999–2013, 2016
ChPL Venclyxto	Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclyxto, (data dostępu: 26.06.2023)

14. Załączniki

- Zał. 1. Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED] Kraków, maj 2023;
- Zał. 2. Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) - analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], Kraków, maj 2023;
- Zał. 3. Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza ekonomiczna, [REDACTED], Kraków, maj 2023;
- Zał. 4. Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED] Kraków, maj 2023;
- Zał. 5. Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z obinutuzumabem w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL) – analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Kraków, maj 2023;
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.423.1.16.2023.4.MC..
- Zał. 7. Zaakceptowany, proponowany zapis programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”