

Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu
z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych
chorych z nieleczoną wcześniej
przewlekłą białaczką limfocytową

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

Spis treści	2
1 Uwaga nr 1.....	4
1.1 Aktualizacja przeglądu systematycznego	9
1.2 I+V vs C+G - aktualizacja	21
1.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	22
1.1.2 Minimalna choroba resztkowa.....	24
1.1.3 Odpowiedź na leczenie	27
1.1.4 Przeżycie całkowite	28
1.2.1 Analiza bezpieczeństwa.....	28
1.2.2 Podsumowanie	28
1.3 I+V vs V+G - aktualizacja.....	29
1.3.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	29
1.3.2 Przeżycie całkowite	30
1.3.3 Analiza bezpieczeństwa.....	32
1.3.4 Podsumowanie	32
1.4 I+V vs FCR - aktualizacja	33
1.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	33
1.4.2 Przeżycie całkowite	34
1.4.3 Ogólna odpowiedź na leczenie.....	35
1.4.4 Całkowita odpowiedź na leczenie	35
1.4.5 Analiza bezpieczeństwa.....	37
1.4.6 Podsumowanie	38
1.5 I+V vs BR - aktualizacja	39
1.5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby	40
1.5.2 Przeżycie całkowite	41
1.5.3 Ogólna odpowiedź na leczenie.....	41
1.5.4 Całkowita odpowiedź na leczenie	42
1.5.5 Analiza bezpieczeństwa.....	42
1.5.6 Podsumowanie	43
1.6 Aktualizacja ChPL	43
2 Uwaga nr 2.....	48
2.1 I+V vs I	49
2.1.1 Wyniki zdrowotne.....	49
2.1.2 Koszty terapii.....	51
2.1.3 Podsumowanie	52

2.2	I+V vs ACALA	52
2.2.1	Wyniki zdrowotne.....	52
2.2.2	Koszty terapii.....	53
2.2.3	Podsumowanie	54
3	Uwaga nr 3	55
4	Uwaga nr 4	59
5	Uwaga nr 5	61
6	Uwaga nr 6	64
7	Uwaga nr 7.....	65
8	Aktualizacja analiz.....	66
8.1	Analiza ekonomiczna	66
8.1.1	Wyniki ██████████	66
8.1.2	Wyniki ██████████	67
8.2	Analiza wpływu na budżet	68
	Spis tabel	69
	Bibliografia	72

1 Uwaga nr 1

Uwaga:

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

[Redacted]

Odpowiedź:

[Redacted]

Uwaga:

b) W analizach nie uwzględniono rekomendacji refundacyjnej PBAC 2022. Ponadto zwracamy się z prośbą o uwzględnienie w analizie rekomendacji HAS 2023, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku;

Odpowiedź:

Uzupełniono rekomendacje refundacyjne o wymienione powyżej pozycje.

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022b	Ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem w terapii wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.	Ocena w toku.
SMC 2022	Ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem w terapii wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.	Ocena w toku.
AWMSG 2022	Ibrutynib w połączeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem lub wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną białaczką limfocytową.	Ocena przerwana z uwagi na ocenę NICE.
NCPE 2022	Ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem w terapii wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.	Ocena w toku.
HAS 2023	Leczenie pierwszej linii CLL, w połączeniu z wenetoklaksem, u pacjentów bez	Pozytywna rekomendacja refundacyjna.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	del17p/mutacji TP53, nie kwalifikujących się do leczenia fludarabiną. Leczenie pierwszej linii CLL, w połączeniu z wenetoklaksem, u pacjentów z del17p / mutacją TP53 oraz u pacjentów bez del 17p/mutacji TP53 i kwalifikujących się do leczenia fludarabiną.	Negatywna rekomendacja refundacyjna.
ZN	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2022	Leczenie wcześniej nieleczonej przewlekłej białaczki limfocytowej lub chłoniaka z małych limfocytów	PBAC nie rekomenduje objęcia refundacją ibrutynibu stosowanego w połączeniu z wenetoklaksem w ocenianym wskazaniu.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

Uwaga:

c) W analizach nie uwzględniono wytycznych klinicznych: NCCN 2.20233;

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi NCCN (NCCN 2023), dotyczącymi leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z jak i bez delecji 17p/mutacji TP53 jako terapie preferowane zalecane są: akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 1), wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) oraz zanubrutynib (kat. 1).

Pośród innych rekomendowanych terapii u chorych bez del17p/mut TP53 wymieniane są: **ibrutynib + wenetoklaks** (kat. 2B), ibrutynib (kat. 1), ibrutynib + obinutuzumab (kat. 2B), ibrutynib + rytuksymab (kat. 2B), bendamustyna + przeciwciało anty-CD20 (kat. 2A), chlorambucyl + obinutuzumab (kat. 2A), obinutuzumab (kat. 2A), HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B).

W przypadku chorych z CLL z del17p/mut TP53 inne rekomendowane schematy obejmują stosowanie: **ibrutynibu + wenetoklaksu** (kat. 2B), ibrutynibu, alemtuzumabu ± rytuksymabu (kat. 2A), HDMP + rytuksymabu (kat. 2A), obinutuzumabu (kat. 2A).

Szczegółowe zalecenia w odniesieniu do terapii pierwszej linii, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, wersja 2.2023) dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2023).

Preferowane schematy	Inne zalecane schematy	Można zastosować w pewnych okolicznościach
CLL bez delecji 17p/mutacji TP53		
<ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 1) wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) zanubrutynib (kat. 1) 	<ul style="list-style-type: none"> ibrutinib + wenetoklaks (kat. 2B) ibrutinib (kat. 1) # ibrutinib + obinutuzumab^{***} (kat. 2B) ibrutinib + rytuksymab[®] (kat. 2B) bendamustyna ## + przeciwciało monoklonalne anty-CD20^{*,**} (niezalecane u słabych chorych) (kat. 2A) chlorambucyl+ obinutuzumab^{***} (kat. 2A) obinutuzumab^{***} (kat. 2A) HDMP ± rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B; kat. 3 u pacjentów < 65 rż. bez istotnych chorób współistniejących) 	<p>(należy rozważyć u chorych z CLL z mutacjąIGHV w wieku poniżej 65 lat oraz bez istotnych chorób współistniejących)</p> <ul style="list-style-type: none"> FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)^{****, ^}
CLL z delecją 17p/mutacją TP53		
<ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 2A) wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 2A) zanubrutynib (kat. 2A) 	<ul style="list-style-type: none"> ibrutinib + wenetoklaks (kat. 2B) ibrutinib # (kat. 2A) alemtuzumab ± rytuksymab (kat. 2A) HDMP + rytuksymab (kat. 2A) obinutuzumab (kat. 2A) 	-

HDMP-wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. *high-dose methylprednisolone*); rż - rok życia; kat. - kategoria: kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN. # Umieszczenie ibrutinibu w kategorii „innych zalecanych schematów” opiera się na jego profilu toksyczności; przed rozpoczęciem stosowania ibrutinibu należy przeprowadzić wyjściową ocenę czynności serca; u pacjentów bez nietolerancji ibrutinibu, jego podawanie można kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby; ## u chorych w wieku ≥ 65 lat lub u chorych w wieku <65 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny <70 ml/min) dawka wynosi 70 mg/m² w cyklu 1 ze wzrostem dawki do 90 mg/m² jeśli jest tolerowana; * ponowne stosowanie tego samego przeciwciała monoklonalnego nie jest zalecane u chorych z rzadkimi powikłaniami; nie jest jasne czy ponowne zastosowanie alternatywnego przeciwciała monoklonalnego stwarza takie samo ryzyko nawrotu; ** przeciwciała monoklonalne anty CD20: rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab; *** zalecany jedynie u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny < 70ml/min); ****AIHA nie powinna wykluczać stosowania terapii skojarzonej zawierającej fludarabinę; jednak pacjenci powinni być obserwowani i fludarabina powinna być unikana w przypadku podejrzenia AIHA związanej z fludarabiną; ^ dane z badania CLL10 potwierdzają przewagę schematu FCR nad schematem BR (bendamustyna + rytuksymab) u młodszych pacjentów; u pacjentów >65 rż. obydwa schematy były porównywalne, z wyjątkiem mniejszej mielosupresji częstotści występowania infekcji w BR u

pacjentów z mutacją IGHV bez delecji 17p lub mutacji TP53; ^^nie zalecane u chorych z CLL z delecją 11q, wyniki dla chorych z CLLL z delecją 11q są lepsze w przypadku chemioimmunoterapii ze środkiem alkilującym; ^a zalecany jedynie u chorych w wieku poniżej 65 lat oraz bez istotnych chorób współistniejących.

Uwaga:

d) W analizach nie uwzględniono dowodów naukowych opublikowanych między 8.11.2022 r. a 30.01.2023 r.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 1.1.).

Uzupełniając, na podstawie danych Wnioskodawcy, przedstawiono aktualizację wyników dla porównań ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z komparatorami zidentyfikowanymi w Analizie problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 1.2, 1.3, 1.4, 1.5):

- fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR),
- chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G),
- wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

1.1 Aktualizacja przeglądu systematycznego

Strategia wyszukiwania badań

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	252 744
#2	leukemia	366 580
#3	leukem*	369 415
#4	leukaemia	366 580
#5	leukaem*	44 593
#6	leucaemia	72
#7	leucaem*	154
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	383 412
#9	lymphocytic	811 685
#10	#8 AND #9	79 209
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	81 535
#12	Lymphocytic Leukemia	101 014
#13	#10 OR #11 OR #12	129 621
#14	chronic	1 669 760
#15	#13 AND #14	38 859
#16	CLL	17 899
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 615

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	28 022
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	41 328
#20	ibrutinib [NM]	1 837
#21	ibrutinib	3 540
#22	PCI 32765 [NM]	1 837
#23	PCI 32765	3 546
#24	PCI32765	3 546
#25	PCI-32765	3 546
#26	Imbruvica	3 542
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	3 548
#28	venetoclax [NM]	1 355
#29	venetoclax	2 637
#30	Venclyxto OR Venclexta	2 638
#31	#28 OR #29 OR #30	2 638
#32	#19 AND #27 AND #31	365
#33	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 620 536
#34	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND	651 615

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	(survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#35	"real world" [tw] OR practic* [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	3 494 091
#36	#33 OR #34 OR #35	5 152 066
#37	#32 AND #36	137

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	431 878
#2	leukemia	571 523
#3	leukem*	582 062
#4	leukaemia	55 724
#5	leukaem*	60 310
#6	leucaemia	115
#7	leucaem*	230
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	592 955
#9	lymphocytic	122 695
#10	#8 AND #9	51 969
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	154 270
#12	'lymphocytic leukemia'	40 733
#13	#10 OR #11 OR #12	163 533
#14	chronic	2 391 549
#15	#13 AND #14	67 295
#16	CLL	34 733

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	53 060
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	31 666
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	80 394
#20	'ibrutinib'/exp	11 302
#21	ibrutinib	11 823
#22	'pci 32765'/exp	11 302
#23	'pci 32765'	464
#24	'pci32765'	218
#25	'pci-32765'	464
#26	Imbruvica	338
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	11 882
#28	'venetoclax'/exp	9 122
#29	venetoclax	9 488
#30	Venclyxto OR Venclexta	139
#31	#28 OR #29 OR #30	9 491
#32	#19 AND #27 AND #31	1 850
#33	#32 AND [randomized controlled trial]/lim	88
#34	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 520 746
#35	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	440 162
#36	#34 AND #35	352 949
#37	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	543 466
#38	#36 OR #37	649 779
#39	'retrospective study'/de OR (real AND world) OR practical OR effectiveness	2 933 179
#40	#38 OR #39	3 458 086
#41	#32 AND #40	435
#42	#33 OR #41	487
#43	#42 AND [embase]/lim	485

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	5 996
#2	leukemia	17 288
#3	leukem*	16 657

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	leukaemia	17 291
#5	leukaem*	2 593
#6	leucaemia	78
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17 550
#9	lymphocytic	2 994
#10	#8 AND #9	2 354
#11	lymphocytic leukemia	2 348
#12	#10 OR #11	2 254
#13	chronic	181 668
#14	#12 AND #13	2 003
#15	CLL	1 749
#16	chronic lymphocytic leukemia	2 003
#17	#14 OR #15 OR #16	2 352
#18	ibrutinib	763
#19	pci 32765	34
#20	pci-32765	34
#21	pci32765	1
#22	Imbruvica	34
#23	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	767
#24	venetoclax	554
#25	Venclyxto OR Venclexta	20
#26	#24 OR #25	554
#27	#17 AND #23 AND #26	122
#28	#24 in Cochrane Protocols	1
#29	#24 in Trials	121

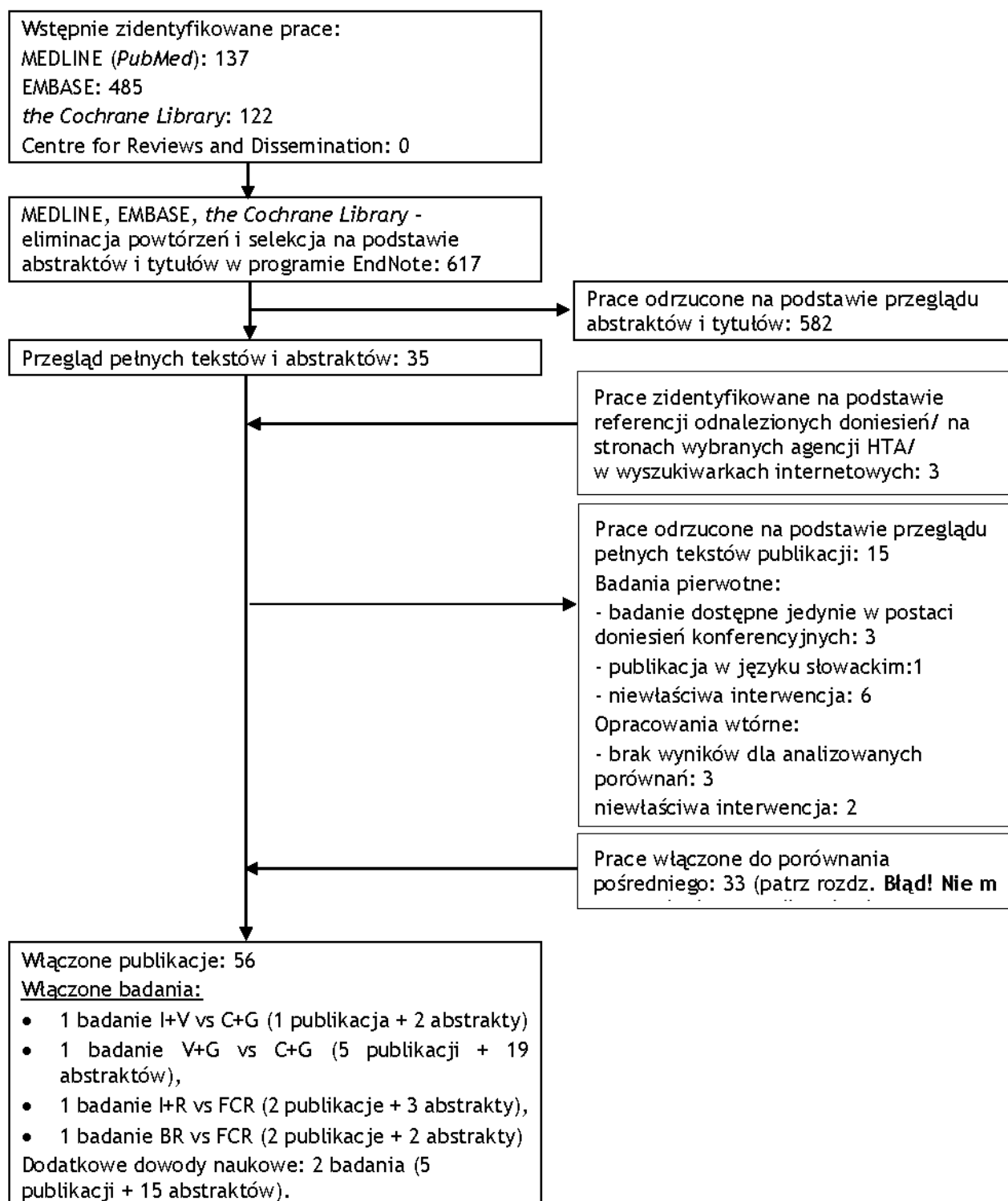
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia	486
#2	lymphocytic	128
#3	#1 AND #2	99
#4	lymphocytic leukemia	32
#5	#3 OR #4	99
#6	chronic	7 415
#7	#5 AND #6	95
#8	chronic lymphocytic leukemia	29
#9	CLL	37

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	#7 OR #8 OR #9	104
#11	ibrutinib	14
#12	Imbruvica	7
#13	#11 OR #12	14
#14	venetoclax	4
#15	#10 AND #13 AND #14	0

Wyniki wyszukiwania badań

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (diagram QUOROM/PRISMA).



Strategia wyszukiwania badań dla komparatorów

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	leukemia [MeSH]	252 744
#2	leukemia	366 580
#3	leukem*	369 415
#4	leukaemia	366 580
#5	leukaem*	44 593
#6	leucaemia	72
#7	leucaem*	154
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	383 412
#9	lymphocytic	811 685
#10	#8 AND #9	79 209
#11	Lymphocytic Leukemia [MeSH]	81 535
#12	Lymphocytic Leukemia	101 014
#13	#10 OR #11 OR #12	129 621
#14	chronic	1 669 760
#15	#13 AND #14	38 859
#16	CLL	17 899
#17	Lymphocytic Leukemia, Chronic [MeSH]	18 615
#18	Lymphocytic Leukemia, Chronic	28 022
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	41 328
#20	venetoclax [NM]	1 355
#21	venetoclax	2 637
#22	Venclyxto OR Venclexta	2 638
#23	#20 OR #21 OR #22	2 638
#24	obinutuzumab [NM]	443
#25	obinutuzumab	858
#26	#24 OR #25	858
#27	#23 AND #26	163
#28	rituximab [NM]	18 545
#29	rituximab	30 477
#30	#28 OR #29	30 477
#31	fludarabine [NM]	3 473
#32	fludarabine	6 601
#33	#31 OR #32	6 601
#34	cyclophosphamide [NM]	53 183
#35	cyclophosphamide	80 317
#36	#34 OR #35	80 317

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#37	#30 AND #33 AND #36	734
#38	bendamustine	1 794
#39	#30 AND #38	1 029
#40	#27 OR #37 OR #39	1 768
#41	#19 AND #40	867
#42	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 620 536
#43	#41 AND #42	232

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'leukemia'/exp	431 878
#2	leukemia	571 523
#3	leukem*	582 062
#4	leukaemia	55 724
#5	leukaem*	60 310
#6	leucaemia	115
#7	leucaem*	230
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	592 955
#9	lymphocytic	122 695
#10	#8 AND #9	51 969
#11	'lymphocytic leukemia'/exp	154 270
#12	'lymphocytic leukemia'	40 733
#13	#10 OR #11 OR #12	163 533
#14	chronic	2 391 549
#15	#13 AND #14	67 295
#16	CLL	34 733
#17	'chronic lymphocytic leukemia'/exp	53 060
#18	'chronic lymphocytic leukemia'	31 666
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	80 394
#20	'venetoclax'/exp	9 122
#21	venetoclax	9 488
#22	Venclyxto OR Venclexta	139
#23	#20 OR #21 OR #22	9 491
#24	'obinutuzumab'/exp	4 055
#25	obinutuzumab	4 209
#26	#24 OR #25	4 209
#27	#23 AND #26	1 118

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#28	'rituximab'/exp	105 458
#29	rituximab	112 173
#30	#28 OR #29	112 173
#31	'fludarabine'/exp	33 859
#32	fludarabine	35 747
#33	#31 OR #32	35 747
#34	'cyclophosphamide'/exp	250 962
#35	cyclophosphamide	264 166
#36	#34 OR #35	264 166
#37	#30 AND #33 AND #36	7 229
#38	'bendamustine'/exp	9 328
#39	bendamustine	9 787
#40	#38 OR #39	9 787
#41	#30 AND #40	6 654
#42	#27 OR #37 OR #41	12 614
#43	#19 AND #42	5 772
#44	#43 AND [randomized controlled trial]/lim	321
#45	#44 AND [embase]/lim	316

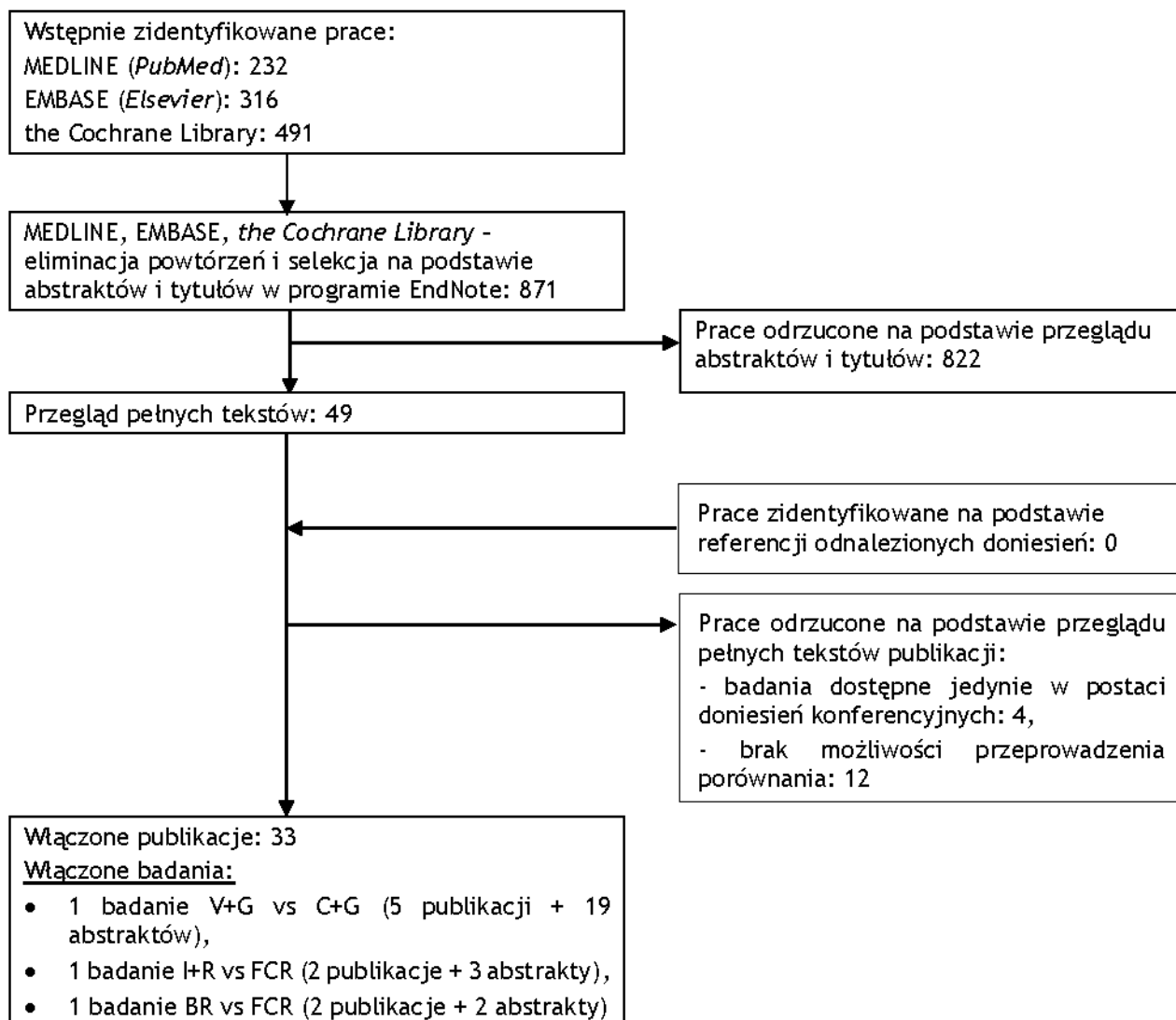
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutynibu w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 30.05.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees	5 996
#2	leukemia	17 288
#3	leukem*	16 657
#4	leukaemia	17 291
#5	leukaem*	2 593
#6	leucaemia	78
#7	leucaem*	3
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17 550
#9	lymphocytic	2 994
#10	#8 AND #9	2 354
#11	lymphocytic leukemia	2 348
#12	#10 OR #11	2 354
#13	chronic	181 668
#14	#12 AND #13	2 003
#15	CLL	1 749
#16	chronic lymphocytic leukemia	2 003
#17	#14 OR #15 OR #16	2 352

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	venetoclax	554
#19	Venclyxto OR Venclexta	20
#20	#18 OR #19	554
#21	obinutuzumab	488
#22	#20 AND #21	126
#23	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1 708
#24	rituximab	5 896
#25	#23 OR #24	5 896
#26	fludarabine	1 647
#27	MeSH descriptor: [Cyclophosphamide] explode all trees	6 159
#28	cyclophosphamide	13 528
#29	#27 OR #28	13 965
#30	#25 AND #26 AND #29	350
#31	MeSH descriptor: [Bendamustine Hydrochloride] explode all trees	172
#32	bendamustine	886
#33	#31 OR #32	886
#34	#25 AND #33	642
#35	#22 OR #30 OR #34	994
#36	#16 AND #35	491
#37	#36 in Trials	481

Wyniki wyszukiwania badań dla komparatorów

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatorów (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 10. Dodatkowe publikacje włączone w ramach aktualizacji przeglądu.

Nr	Publikacja	Opis
1	Al-Sawaf O., Zhang C., Jin H.Y., Robrecht S., Choi Y., Balasubramanian S., Kotak A., Chang Y.M., Fink A.M., Tausch E., Schneider C., Ritgen M., Kreuzer K.-A., Chyla B., Paulson J., Pallasch C.P., Frenzel L.P., Peifer M., Eichhorst B., Stilgenbauer S., Jiang Y., Hallek M., Fischer K. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Nature Communications 2023 14:1 Article Number 2147.	Wyniki badania CLL14 dla mediany okresu obserwacji 65,4 mies.

Tab. 11. Publikacje wykluczone po pełnym tekście w ramach aktualizacji przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Marchetti M, Rivela P, Bertassello C, Canicatti M. Comparative Clinical Value of Pharmacologic Therapies for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: An Umbrella Analysis. <i>J Clin Med.</i> 2022 Mar 28;11(7):1868.	Niewłaściwa interwencja
2	Lorenzovici L, Szilberhorn L, Farkas-Ráduly S, Gasparik AI, Precup AM, Nagy AG, Niemann CU, Aittokallio T, Kaló Z, Csanádi M. Systematic Literature Review of Economic Evaluations of Treatment Alternatives in Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>BioDrugs.</i> 2023 Mar;37(2):219-233.	Niewłaściwa interwencja
Efektywność praktyczna		
1	Lucero KT, Obodozie-Ofoegbu OO, Nooruddin Z, Ryan K, Castillo A, Moore AM, Jones X, Frei CR. Health disparity in use of novel agents for first-line therapy in Black and White patients with chronic lymphocytic leukemia in the Department of Veterans Affairs. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2023 Apr;29(4):420-430.	Niewłaściwa interwencja
2	Marchetti M, Vitale C, Rigolin GM, Vasile A, Visentin A, Scarfò L, Coscia M, Cuneo A. Old and New Drugs for Chronic Lymphocytic Leukemia: Lights and Shadows of Real-World Evidence. <i>J Clin Med.</i> 2022 Apr 7;11(8):2076.	Niewłaściwa interwencja
3	Mato A, Tang B, Azmi S, Yang K, Han Y, Zhang X, Roeker L, Wallis N, Stern JC, Hedrick E, Huang J, Sharman JP. A real-world study to assess the association of cardiovascular adverse events (CVAEs) with ibrutinib as first-line (1L) treatment for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in the United States. <i>EJHaem.</i> 2023 Jan 23;4(1):135-144.	Niewłaściwa interwencja
4	Pfister V, Marques FM, Parra F, Yamamoto M, Gonçalves MV, Perobelli L, Buccheri V, Bandeira R, Fortier S, Azevedo A, Santucci R, Bellesso M, Fogliatto L, Ribeiro G, Lopes GS, Ikoma M, Figueiredo VP, Metze IGHL, Chiattoni CS, Arrais-Rodrigues C. Lower access to risk stratification tests and drugs, and worse survival of chronic lymphocytic leukaemia patients treated in public as compared to private hospitals in Brazil: A retrospective analysis of the Brazilian registry of chronic lymphocytic leukaemia. <i>EJHaem.</i> 2022 May 6;3(3):698-706.	Niewłaściwa interwencja
5	Ochagavía Sufrategui M, Gil Lemus MÁ, Yáñez San Segundo L, Amado Diago CA, Barbadillo Villanueva S, Martínez Callejo V, Villacañas Palomares MV, Valero Domínguez M. [Translated article] Adherence and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with oral antineoplastic drugs. <i>Farm Hosp.</i> 2023 Mar-Apr;47(2):T69-T74.	Niewłaściwa interwencja

1.2 I+V vs C+G - aktualizacja

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) przedstawiono na podstawie badania GLOW.

W raporcie HTA przedstawiono wyniki badania GLOW dla mediany okresu obserwacji 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022). W ramach uzupełnienia przedstawiono dane

dla mediany okresu obserwacji 46,1 miesiąca (dane Wnioskodawcy). Poniżej przedstawiono porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i dla przedłużonego okresu obserwacji w badaniu GLOW.

Pełne wyniki badania GLOW dla przedłużonego okresu obserwacji zostały przedstawione w *Clinical Study Report* i dołączone do niniejszego uzupełnienia.

1.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

Tab. 12. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i pochodzących z przedłużonej obserwacji.

Punkt końcowy	N _i /N _k	I+V, mies., mediana [95% CI]	C+G, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji					
PFS po 23 mies.*	106/105	nie osiągnięto [31,2; nie osiągnięto]	21,0 [16,6; 24,7]	0,216 [0,131; 0,357]	<0,001
PFS po 34 mies.*	106/105	bd	bd	0,212 [0,129; 0,349]	<0,001
Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza					
PFS po 23 mies.*	106/105	bd	bd	0,207 [0,120; 0,57]	<0,05

* dane przedstawione w raporcie HTA; ** dane dla przedłużonego okresu obserwacji; bd - brak danych.

Przeżycie wolne od progresji w ocenie niezależnej komisji - odsetki chorych przeżywających bez progresji

W badaniu GLOW w grupie chorych leczonych ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem wykazano istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem odsetki chorych przeżywających bez progresji choroby:

- po 2 latach (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.): OR=6,71 [95%CI: 3,52; 12,82], $p < 0,00001$; RD=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], $p < 0,00001$; NTT_{27,7 mies.}=3 [95%CI: 2; 4]).
- po 30 miesiącach (mediana okresu obserwacji 34,1 mies.): OR=7,58 [95%CI: 4,04; 14,22], $p < 0,00001$; RD=0,45 [95%CI: 0,33; 0,57], $p < 0,00001$; NNT_{34,1 mies.}= 3 [95%CI: 2; 4]);

Tab. 13. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odsetki chorych przeżywających bez progresji w ocenie niezależnej komisji - porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i pochodzących z przedłużonej obserwacji.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS po 24 mies.*	106/105	6,71 [3,52; 12,82]	<0,00001	0,40 [0,28; 0,52]	<0,00001	3 [2; 4]
PFS po 30 mies.*	106/105	7,58 [4,04; 14,22]	<0,00001	0,45 [0,33; 0,57]	<0,00001	3 [2; 4]

* dane przedstawione w raporcie HTA; ** dane dla przedłużonego okresu obserwacji.

1.1.1.1 Subpopulacje chorych

W badaniu GLOW przedstawiono również wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od progresji choroby, w wybranych subpopulacjach chorych. W poniższej tabeli przedstawiono porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA z wynikami dla przedłużonego okresu obserwacji.

Tab. 14. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych. Porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i pochodzących z przedłużonej obserwacji.

Charakterystyka	Subpopulacja	N (I+V/C+G)	PFS przedstawione w raporcie HTA, HR [95%CI], p	PFS przedłużona obserwacja, HR [95%CI], p
Wiek, lata	<65	16/11	0,254 [0,065; 0,990], p<0,05	[REDACTED]
	≥65	90/94	0,234 [0,139; 0,395], p<0,05	[REDACTED]
ECOG	0	35/39	0,233 [0,099; 0,550], p<0,05	[REDACTED]
	1-2	71/66	0,223 [0,122; 0,409], p<0,05	[REDACTED]
CIRS	≤6	32/44	0,168 [0,064; 0,437], p<0,05	[REDACTED]
	>6	74/61	0,248 [0,137; 0,447], p<0,05	[REDACTED]
Stopień zaawansowania w skali Rai	0-II	41/48	0,254 [0,115; 0,565], p<0,05	[REDACTED]
	III-IV	55/53	0,176 [0,087; 0,358], p<0,05	[REDACTED]
IGHV	Mutacja	27/27	0,233 [0,065; 0,839], p<0,05	[REDACTED]
	brak mutacji	55/54	0,269 [0,148; 0,488], p<0,05	[REDACTED]
	Nieznany	24/24	0,075 [0,017; 0,328], p<0,05	[REDACTED]
del11q	Nie	86/87	0,269 [0,160; 0,454], p<0,05	[REDACTED]
	Tak	20/18	0,096 [0,021; 0,428], p<0,05	[REDACTED]

1.1.2 Minimalna choroba resztkowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

Tab. 15. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD).

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Wyniki przedstawione w raporcie HTA						
uMRD - cytometria przepływowa						
szpik kostny - najlepsza odpowiedź	106/105	7,15 [3,88; 13,17]	<0,00001	0,45 [0,33; 0,57]	<0,00001	3 [2; 4]
krew obwodowa - najlepsza odpowiedź	106/105	6,75 [3,54; 12,88]	<0,00001	0,40 [0,29; 0,52]	<0,00001	3 [2; 4]
szpik kostny - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia	106/105	4,63 [2,51; 8,53]	<0,00001	0,34 [0,21; 0,46]	<0,00001	3 [3; 5]
krew obwodowa - na końcu leczenia i 3 miesiące po zakończeniu leczenia	106/105	2,29 [1,32; 3,97]	0,003	0,20 [0,07; 0,34]	0,003	5 [3; 14]
Wyniki przedłużonej obserwacji						
uMRD - cytometria przepływowa						
████████████████████	████	██████████	████	██████████	████	████
████████████████████	████	██████████	████	██████████	████	████
████████████████████	████	██████████	████	██████████	████	████
████████████████████	████	██████████	████	██████████	████	████
████████████████████	████	██████████	████	██████████	████	████
████████████████████	████	██████████	████	██████████	████	████

1.1.3 Odpowiedź na leczenie

[Redacted content]

Tab. 16. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy*	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
Wyniki przedstawione w raporcie HTA						
ORR	106/105	1,18 [0,54; 2,56]	ns	0,02 [-0,07; 0,11]	ns	na
CR**	106/105	4,89 [2,39; 10,01]	<0,0001	0,27 [0,16; 0,38]	<0,0001	4 [3; 7]
CR** ocena badacza	106/105	5,38 [2,72; 10,62]	<0,0001	0,32 [0,20; 0,43]	<0,0001	4 [3; 5]
PR**	106/105	0,23 [0,13; 0,41]	<0,0001	-0,35 [-0,47; -0,22]	<0,0001	na
SD	106/105	0,58 [0,23; 1,46]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
PD	106/105	0,99 [0,14; 7,16]	ns	-0,0002 [-0,04; 0,04]	ns	na
Wyniki przedłużonej obserwacji						

ORR-ogólna odpowiedź na leczenie; CR-całkowita odpowiedź na leczenie; PR-częściowa odpowiedź na leczenie; SD-choroba stabilna; PD-progresja choroby; *ocena niezależnej komisji, jeśli nie wskazano inaczej; **w tym całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną regeneracją szpiku kostnego.

1.1.4 Przeżycie całkowite

Zgodnie w wynikami przedstawionymi w raporcie HTA w badaniu GLOW (mediana okresu obserwacji 27,7 mies.) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi ramionami w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,048 [95%CI: 0,454; 2,419], p=ns). Przedłużona obserwacja (mediana 34,1 mies.) wykazała zmniejszenie o 24% ryzyka zgonu w grupie I+V w porównaniu do C+G, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,760 [95%CI: 0,352; 1,642], p=ns).

Przedłużona obserwacja w ramach aktualizacji (mediana 46,1 mies.) wykazała

Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	N _i /N _k	I+V, mies.	C+G, mies.	HR [95% CI]	p
OS po 23 mies.	106/105	bd	Bd	1,048 [0,454; 2,419]	ns
OS po 34 mies.	106/105	bd	Bd	0,760 [0,352; 1,642]	ns

bd-brak danych.

1.2.1 Analiza bezpieczeństwa

1.2.2 Podsumowanie

W badaniu GLOW, po 18 miesiącach dodatkowej obserwacji od pierwotnej analizy, stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)

[Redacted text block]

1.3 I+V vs V+G - aktualizacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

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

1.3.2 Przeżycie całkowite

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

1.3.3 Analiza bezpieczeństwa

[Redacted text block]

1.3.4 Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4 I+V vs FCR - aktualizacja

[Redacted text block]

1.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.4.2 Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.4.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.4.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

1.4.5 Analiza bezpieczeństwa

1.4.5.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.4.5.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.4.6 Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5 I+V vs BR - aktualizacja

W [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.5.2 Przeżycie całkowite

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.5.3 Ogólna odpowiedź na leczenie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

1.5.4 Całkowita odpowiedź na leczenie

[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 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 text]

1.5.5 Analiza bezpieczeństwa

[Redacted text]

1.5.6 Podsumowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Uwaga:

Ponadto proszę o uwzględnienie w analizach aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Imbruvica.

Odpowiedź:

Zidentyfikowano następujące zmiany w najnowszej ChPL w porównaniu do poprzedniej wersji, mające wpływ na prezentowane w raporcie treści (zmiany pogrubiono):

1.6 Aktualizacja ChPL

Dawkowanie

Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz Imbruvica ChPL).

Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA należy podawać jako lek pojedynczy przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA z wenetoklaksem. Pełne informacje na temat dawkowania wenetoklaksu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

Dostosowanie dawki

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutinib.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutinibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica w razie **nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3., toksyczności niehematologicznych stopnia \geq 3.,** neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w **zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami.**

Tab. 34. Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych.

Zdarzenia	Wystąpienie toksyczności	CLL modyfikacja dawki po ustąpieniu
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4.	Pierwsze*	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką	Drugie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Toksyczność hematologiczna stopnia 4.	Trzecie	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA

* Podczas wznowiania leczenia należy ponownie rozpocząć je od tej samej lub mniejszej dawki w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności należy zmniejszyć dawkę dobową o 140 mg.

Tab. 35. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca.

Zdarzenia	Wystąpienie toksyczności	CLL modyfikacja dawki po ustąpieniu
Niewydolność serca stopnia 2.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Drugie	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Trzecie	odstawić produkt IMBRUVICA
Zaburzenia rytmu serca stopnia 3	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę†
	Drugie	odstawić produkt IMBRUVICA
Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4.	Pierwsze	odstawić produkt IMBRUVICA

† Ocenić bilans korzyści do ryzyka przed wznowieniem leczenia.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia przyjęcia dawki w odpowiednim czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego

schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów - patrz Imbruvica ChPL.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1981 pacjentów przyjmujących ibrutynib, w czterech badaniach klinicznych 2 fazy i ośmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali ibrutynib w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali ibrutynib w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali ibrutynib do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta z wyjątkiem badań z zastosowaniem ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem, w których pacjenci otrzymywali leczenie o ustalonym czasie trwania (badania CLL3011 i PCYC1142-CA). Mediana czasu trwania leczenia ibrutynibem w zbiorczym zestawie danych wynosiła 14,7 miesięcy. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL/SLL wynosiła 14,7 miesięcy (do 52 miesięcy); MCL - 11,7 miesięcy (do 28 miesięcy); WM - 21,6 miesięcy (do 37 miesięcy).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 36. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi†.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*#	12	7
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21	1
		Zakażenie skóry*	15	2
	Często	Posocznica*#	3	3
		Zakażenie dróg moczowych	9	1
		Zapalenie zatok*	9	1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
	Niezbyt często	Zakażenia <i>Cryptococcus</i> * Zakażenia <i>Pneumocystis</i> *# Zakażenia <i>Aspergillus</i> * Reaktywacja wirusa WZW B^#	<1 1 <1 <1	0 <1 <1 <1
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem* Rak podstawnokomórkowy Rak kolczystokomórkowy	5 3 1	1 <1 <1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia* Małopłytkowość* Limfocytoza*	39 29 15	31 8 11
	Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza	4 4	4 4
	Rzadko	Leukostaza	<1	<1
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*,#	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia	9	1
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy	12 19	<1 1
	Często	Neuropatia obwodowa*	7	<1
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy# Przemijający napad niedokrwienny^^ Udar niedokrwienny#	<1 <1 <1	<1 <1 <1
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	6	0
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej ‡	<1	0
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca*, # Migotanie przedsionków	2 8	1 4
	Niezbyt często	Tachyarytmia komorowa*, # Zatrzymanie akcji serca#	1 <1	<1<1
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*# Siniaczenie* Nadciśnienie*	35 27 18	1 <1 8
	Często	Krwawienie z nosa Wybroczyny	9 7	<1 0
	Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy#	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej* Nudności Zaparcia	47 15 17 31 16	4 1 1 1 <1

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Kategoria częstości	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥3 (%)
		Dyspepsja	11	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby*, #	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	34	3
	Często	Pokrzywka	1	<1
		Rumień	3	<1
		Łamliwość paznokci	4	0
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy	<1	<1	
	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej* Dermatozy neutrofilowe*	<1	<1	
Rzadko	Zespół Stevensa - Johnsona	<1	<1	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów	24	2
		Skurcze mięśniowe	15	<1
		Ból mięśniowo-szkieletowy*	36	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	19	1
		Obrzęk obwodowy	16	1
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	10	<1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej; * obejmuje wiele terminów działań niepożądanych; # w tym przypadki śmiertelne; ^zastosowano termin niższego rzędu (*Lower level* term - LLT); ^^ raporty spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu; ‡ w niektórych przypadkach związane z utratą wzroku.

2 Uwaga nr 2

Uwaga:

Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (5 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W przedłożonych analizach nie uwzględniono refundowanych i rekomendowanych przez aktualne wytyczne kliniczne komparatorów tj.: akalabrutynibu, ibrutinibu oraz schematów chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R), a także wysokich dawek metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R). W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:

5 4 ust. 1 pkt 3-5 oraz 5 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

5 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

5 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Dodatkowo ze względu na trwającą obecnie ocenę wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib) w zbliżonym do ocenianego, wskazaniu, zwracamy się z prośbą o uwzględnienie w analizach porównania wnioskowanej terapii z terapią zanubrutynibem.

Odpowiedź:

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Ibrutinib i akalabrutynib są finansowane ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia CLL od 1 stycznia 2023 r., w związku z tym na dzień złożenia wniosku są to nowe terapie. Co więcej, **ich finansowanie w pierwszej linii leczenia dotyczy wyłącznie bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi.** W związku z tym należy uznać, że ibrutinib w monoterapii i akalabrutynib **nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji i nie będą zastępowane przez ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem.**

Porównanie stosowania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem z ibrutinibem w monoterapii (I) i akalabrutynibem (ACALA) w zakresie analizy skuteczności i porównania kosztów terapii przedstawiono jednak uzupełniająco poniżej.

Stopniowe zdobywanie rynku przez nowoczesne leki przełoży się na konkurowanie o chorego dotychczas nieleczonego, a nie o chorego leczonego ibrutinibem w monoterapii lub akalabrutynibem. Stąd leki te nie spełniają definicji komparatora jako technologii, która będzie zastępowana przez technologię wnioskowaną. Ich uwzględnienie w ramach analizy

wpływu na budżet może wyłącznie stanowić ograniczenie potencjalnej populacji docelowej dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem i ewentualnie fragmentację rynku. Brak uwzględnienia ibrutinibu w monoterapii i akalabrutynibu w analizie wpływu na budżet stanowi zatem założenie konserwatywne analizy.

Schematy chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R), a także wysokich dawek metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R) nie zostały wskazane przez ekspertów klinicznych jako komparatory dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V), co może sugerować, że są to schematy stosowane u marginalnego odsetka chorych i są stopniowo wypierane przez bardziej nowoczesne terapie. Co więcej, schemat CHB+R nie został uwzględniony w najnowszych wytycznych klinicznych NCCN z 2023 roku (NCCN 2023). Zgodnie z opiniami ekspertów CHB+R nie jest najczęściej stosowaną terapią. Dodatkowo, zgodnie z opinią prof. Dariusza Wołowca, (AWA Ibrutinib 2021) schemat CHB+R stosowany jest jedynie przez 10% chorych z CLL. Z uwagi na powyższe uznano, że schematy chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R), a także wysokich dawek metyloprednizolonu + rytuksymab (HDMP+R) **nie będą stanowić komparatorów dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w analizowanej populacji chorych.**

Z uwagi na brak publicznie dostępnej informacji o populacji docelowej dla zanbrutinibu (pierwsza czy kolejne linie leczenia) **niemożliwa jest ocena czy w przyszłości lek ten może stanowić komparator dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem.** Co więcej, brak publicznie dostępnej informacji zarówno o planowanym miejscu w schemacie terapeutycznym, jak i o kosztach jego stosowania, **uniemożliwia porównanie zarówno w zakresie analizy klinicznej, jak i ekonomicznej.** Należy zwrócić także uwagę, że ocena przez AOTMiT leku konkurencyjnego nie oznacza, że lek będzie objęty refundacją ani nie wskazuje momentu objęcia go refundacją.

2.1 I+V vs I

2.1.1 Wyniki zdrowotne

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym porównanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z ibrutinibem w monoterapii (I) przedstawiono zgodnie z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.2 Koszty terapii

Poniżej zestawiono koszty terapii ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) i ibrutinibem w monoterapii (I).

Koszty terapii oszacowano po uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (CHPL Imbruvica, ChPL Venclxyto).

Przyjęto upraszczająco 100% intensywność dawkowania.

Nie uwzględniono kosztu podania leków, gdyż przyjęto, że nie będzie on różnicował analizowanych opcji terapeutycznych. Z uwagi na jednakowy koszt diagnostyki i monitorowania dla wszystkich terapii stosowanych w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych i pominięto je w zestawieniu.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem może być stosowany przez 15 cykli 28-dniowych. Na potrzeby zestawienia kosztów przyjęto konserwatywnie brak możliwości wcześniejszego przerwania terapii.

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted section header]

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

[Redacted table content]

2.1.3 Podsumowanie

Stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) związane jest z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) związane jest z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2.2 I+V vs ACALA

2.2.1 Wyniki zdrowotne

Porównanie pośrednie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) z akalabrutynibem (ACALA) przeprowadzono w oparciu o [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie

[REDACTED]

2.2.2 Koszty terapii

Poniżej zestawiono koszty terapii ibrutinibem w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) i akalabrutynibem (ACALA).

Koszty terapii oszacowano po uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (CHPL Imbruvica, ChPL Venclxyto, ChPL Calquence).

Przyjęto upraszczająco 100% intensywność dawkowania.

Nie uwzględniono kosztu podania leków, gdyż przyjęto, że nie będzie on różnicował analizowanych opcji terapeutycznych. Z uwagi na jednakowy koszt diagnostyki i monitorowania dla wszystkich terapii stosowanych w programie lekowym B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych i pominięto je w zestawieniu.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym ibrutinib w połączeniu z wenetoklaksem może być stosowany przez 15 cykli 28-dniowych. Na potrzeby zestawienia kosztów przyjęto konserwatywnie brak możliwości wcześniejszego przerwania terapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2.2.3 Podsumowanie

Wyniki analizy skuteczności [Redacted text block]

Stosowanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) związane jest z [Redacted text block]

3 Uwaga nr 3

Uwaga:

Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (**§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia**).

W analizie nie uwzględniono refundowanych i rekomendowanych przez aktualne wytyczne kliniczne substancji, które można zastosować w II i dalszych liniach leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL), tj. akalabrutynibu.

Odpowiedź:

W ramach dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości (SA 8) przyjęto, że 10% chorych będzie stosowało ACALA w II linii niezależnie od schematu leczenia stosowanego w I linii. Założono przejście chorych, którzy zgodnie z opiniami ekspertów będą leczeni w ramach II linii pozostałymi schematami refundowanymi w programie lekowym B.79 (wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, wenetoklaks w monoterapii).

Odsetki chorych leczonych poszczególnymi terapiami w II linii w analizie podstawowej (BC) i dodatkowym scenariuszu analizy wrażliwości (SA 8) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 39. Przewidywane schematy stosowane w ramach 2 linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa (BC) i dodatkowa analiza wrażliwości (SA 8).

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych - BC	Odsetek chorych - SA 8
I+V	ibrutinib (I)	████	████
	wenetoklaks + rytuksymab (V+R)	████	████
	wenetoklaks (V)	████	████
	akalabrutynib (ACALA)	██	████
	SUMA	████	████
FCR	ibrutinib (I)	████	████
	wenetoklaks + rytuksymab (V+R)	████	████
	bendamustyna + rytuksymab (BR)	████	████
	akalabrutynib (ACALA)	██	████
	SUMA	████	████
BR	ibrutinib (I)	████	████
	wenetoklaks + rytuksymab (V+R)	████	████
	akalabrutynib (ACALA)	██	████
	SUMA	████	████
C+G	ibrutinib (I)	████	████

Terapia 1L	Terapia 2L	Odsetek chorych - BC	Odsetek chorych - SA 8
	wenetoklaks + rytuksymab (V+R)	■	■
	akalabrutynib (ACALA)	■	■
	SUMA	■	■
V+G	ibrutinib (I)	■	■
	wenetoklaks + rytuksymab (V+R)	■	■
	wenetoklaks (V)	■	■
	akalabrutynib (ACALA)	■	■
	SUMA	■	■

■

■

■

■

■

■	■	■			■		
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

■

■	■	■			■		
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

4 Uwaga nr 4

Uwaga:

*Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii w przypadku zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (**§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**).*

W badaniach randomizowanych włączonych do analizy klinicznej nie wykazano bezpośrednio wyższej skuteczności wnioskowanej terapii nad komparatorami w populacji pacjentów w dobrym stanie zdrowia tzw. „Fit” (dowody pochodzą jedynie z porównania pośredniego). Biorąc pod uwagę fakt, iż w modelu analizy ekonomicznej dokonano podziału populacji na pacjentów w dobrym stanie zdrowia (Fit) i w gorszym stanie zdrowia (Unfit), a także uwzględniając różnice w dowodach dotyczących skuteczności dla obu subpopulacji, konieczne jest oszacowanie urzędowej ceny zbytu dla leku stosowanego w populacji „Fit”, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym współczynniku uzyskiwanych efektów do kosztów.

Odpowiedź:

Z uwagi na [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] przyjęcie, że porównywane terapie mają zbliżoną skuteczność i porównanie jedynie kosztów ich stosowania, a tym samym pominięcie korzyści zdrowotnych dla chorego i odsunięcia w czasie kolejnej linii leczenia, daje niepełny obraz analizy ekonomicznej.

Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlektą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT) nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. Porównanie I+V z FCR możliwe było jednak na podstawie [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza skuteczności ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) porównaniu z fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównanie ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze schematem BR przeprowadzono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pomimo ograniczeń, zastosowane podejścia stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych dotyczących porównania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) ze schematami FCR i BR.

5 Uwaga nr 5

Uwaga:

Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

W analizie wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości użyteczności przyjętych dla populacji „Unfit”. Jak zauważono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności uzyskane w badaniu GLOW są wysokie i dlatego, jako parametry mające duży wpływ na wyniki, wymagane jest przetestowanie ich alternatywnych założeń.

Odpowiedź:

Z uwagi na brak innych danych w ramach dodatkowego scenariusza analizy wrażliwości (SA 9) użyteczności stanów zdrowia dla populacji „Unfit” przyjęto jak dla populacji „Fit”, zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 48. Podsumowanie wartości użyteczności do analizy kosztów-efektywności - populacja o ogólnym złym stanie zdrowia („Unfit”) - analiza podstawowa (BC) i analiza wrażliwości (SA 9).

Stan	Wartość użyteczności: średnia (SE) - BC	Wartość użyteczności: średnia (SE) - SA 9A	Wartość użyteczności: średnia (SE) - SA 9B
PF 1L	█	█	█
PF 2L	█	█	█
Progresja po 2L	█	█	█
Spadek użyteczności w wyniku leczenia IV	█	█	█

1L - pierwsza linia; 2L - druga linia; CI - przedział ufności; IV - dożylny; PF - wolny od progresji; SE - błąd standardowy; * użyteczność w PF 2L i po progresji pochodzą z danych zewnętrznych podlegających korekcie wiekiem w celu dopasowania wieku początkowego populacji w ogólnym złym stanie zdrowia; & użyteczności pochodzące z badania GLOW podlegające korekcie wiekiem w celu dopasowania początkowego wieku populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia; ^SE założono na takim samym poziomie, co dla użyteczności z badania GLOW; # użyteczności w PF 2L i po progresji pochodzą z danych zewnętrznych podlegających korekcie wiekiem w celu dopasowania wieku początkowego populacji w ogólnym dobrym stanie zdrowia; ^^ założenie.

█
█
█
█
█
█

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

6 Uwaga nr 6

Uwaga:

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Proszę o aktualizację danych, na podstawie których oszacowano liczebność populacji docelowej oraz liczebność populacji, w której obecnie stosowany jest ibrutinib. Wnioskodawca nie oparł swoich oszacowań o najnowsze dane z 2022 r.

Odpowiedź:

Liczebność populacji docelowej oszacowano po uwzględnieniu liczby pacjentów z rozpoznaniem C91.1 przedstawionej w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica z 2016 i 2022 roku (AWA Imbruvica CLL 2016, AWA Imbruvica CLL 2022). Dane w Analizach Weryfikacyjnych dotyczyły lat 2012-2021. Uwzględnione dane stanowią najbardziej aktualne dane dotyczące liczby chorych z rozpoznaniem C91.1. Dane z domeny publicznej Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) obejmują jedynie lata 1999-2020.

W zakresie liczebności populacji, w której obecnie stosowany jest ibrutinib, od września 2017 roku w Polsce finansowany jest program lekowy „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”. Do programu kwalifikowani są dorośli chorzy z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej. Zgodnie z publicznie dostępnymi danymi NFZ, w ramach omawianego programu lekowego leczonych jest 767 pacjentów (dane od początku do końca II półrocza 2022) (Uchwała Rady NFZ).

7 Uwaga nr 7

Uwaga:

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 pkt Rozporządzenia).

W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować, stanowiących materiał dostarczony przez Wnioskodawcę:

- w przypadku porównania ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem ze schematem FCR wykorzystano [REDAKTOWANE];
- wg analizy produktu decyzyjnego wybór komparatorów dla wnioskowanej terapii został potwierdzony przez 5 ekspertów klinicznych (na spotkaniu przeprowadzonym przez wnioskodawcę 27 września 2022 r.), których danych osobowych nie udostępniono wraz z analizami.

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia dołączono [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz dokument z danymi osobowymi ekspertów klinicznych biorących udział w spotkaniu przeprowadzonym przez Wnioskodawcę 27 września 2022 r. Opinie ekspertów zostały uwzględnione w przekazanych materiałach, w pliku Excel „Koszty_populacja_I+V_01_2023” w zakładce „opinie ekspertów”.

8 Aktualizacja analiz

Uwaga:

Proszę również o **aktualizację analiz** względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL i tablic trwania życia wg GUS.

Odpowiedź:

Najnowsze tablice trwania życia wg GUS dostępne są dla 2021 roku i zostały one uwzględnione w raporcie HTA (GUS 2022).

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet po aktualizacji względem aktualnego Obwieszczenia MZ, aktualnych komunikatów DGL i aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ (SA 10).

8.1 Analiza ekonomiczna

8.1.1 Wyniki

--	--	--	--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted]

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

[Redacted]

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

8.1.2 Wyniki [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			[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]


8.2 Analiza wpływu na budżet

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Spis tabel

Tab. 1. Rekomendacje refundacyjne dla ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanym wskazaniu.	4
Tab. 2. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej (NCCN 2023).	7
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.05.2023 r.	9
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 30.05.2023 r.	11
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.05.2023 r.	12
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu w połączeniu z wenetoklaksem w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 30.05.2023 r.	13
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 30.05.2023 r.	16
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy EMBASE (<i>Elsevier</i>); dane na dzień 30.05.2023 r.	17
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów dla ibrutinibu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 30.05.2023 r.	18
Tab. 10. Dodatkowe publikacje włączone w ramach aktualizacji przeglądu.	20
Tab. 11. Publikacje wykluczone po pełnym tekście w ramach aktualizacji przeglądu.	21
Tab. 12. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i pochodzących z przedłużonej obserwacji.	22
Tab. 13. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odsetki chorych przeżywających bez progresji w ocenie niezależnej komisji - porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i pochodzących z przedłużonej obserwacji.	23
Tab. 14. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie wolne od progresji - analiza w subpopulacjach chorych. Porównanie wyników przedstawionych w raporcie HTA i pochodzących z przedłużonej obserwacji.	24
Tab. 15. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (uMRD).	26
Tab. 16. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Odpowiedź na leczenie.	27
Tab. 17. Analiza skuteczności w badaniu GLOW: I+V vs C+G. Przeżycie całkowite.	28
	30

[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	31
[REDACTED]	34
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	37
[REDACTED]	40
[REDACTED]	41
[REDACTED]	41
[REDACTED]	42
[REDACTED]	42
Tab. 34. Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych.....	44
Tab. 35. Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca.....	44
Tab. 36. Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymił.....	45
[REDACTED]	51
[REDACTED]	54

Tab. 39. Przewidywane schematy stosowane w ramach 2 linii CLL w zależności od ramienia - analiza podstawowa (BC) i dodatkowa analiza wrażliwości (SA 8). 55

[redacted]	56
[redacted]	56
[redacted]	57
[redacted]	57
[redacted]	57
[redacted]	58
[redacted]	58
[redacted]	58

Tab. 48. Podsumowanie wartości użyteczności do analizy kosztów-efektywności - populacja o ogólnym złym stanie zdrowia („Unfit”) - analiza podstawowa (BC) i analiza wrażliwości (SA 9). 61

[redacted]	62
[redacted]	62
[redacted]	62
[redacted]	63
[redacted]	66
[redacted]	66
[redacted]	67
[redacted]	67
[redacted]	67
[redacted]	67
[redacted]	67
[redacted]	68
[redacted]	68
[redacted]	68
[redacted]	68

Bibliografia

- AWA Calquence 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib).
- AWA Imbruvica CLL 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWA Imbruvica 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/173/AWA/2022_01_28_OT_AWA_OT.4231.59.2021_Imbruvica_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 31.05.2023 r.]
- AWA Imbruvica CLL 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 10.11.2022 r.]
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group. Ibrutinib (Imbruvica). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ibrutinib-imbruvica5/> [dostęp: 08.11.2022 r.]
- Barr 2022** Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, Hillmen P, Coutre SE, Dearden C, Grosicki S, McCarthy H, Li JY, Offner F, Moreno C, Zhou C, Hsu E, Szoke A, Kipps TJ, Ghia P. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2022 Jun 14;6(11):3440-3450.
- ChPL Calquence** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 31.05.2023 r.]
- ChPL Imbruvica** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 31.05.2023 r.]
- ChPL Venclyxto** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 31.05.2023 r.]
- ESMO 2020** Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C. U., Kater A. P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2020.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2021 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp: 31.05.2023 r.]
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé (HAS). IMBRUVICA (ibrutinib) - Leucémie lymphoïde chronique (LLC). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3427083/en/imbruvica-ibrutinib-leucemie-lymphoide-chronique-llc [dostęp: 30.05.2023 r.]
- Kater 2022** Kater A., P., et al., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, *NEJM Evid*, 2022; 1 (7).

Komunikat DGL	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2023 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8401.html [dostęp: 01.06.2023 r.]
KRN	https://onkologia.org.pl/pl [dostęp 30.05.2023 r.]
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Ibrutinib (Imbruvica®) in combination with venetoclax. HTA ID: 22054. https://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-in-combination-with-venetoclax-hta-id-22054/ [dostęp: 08.11.2022 r.]
NCCN 2023	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2023 - January25, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf [dostęp: 30.05.2023 r.]
NICE 2022b	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukemia https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10746 [dostęp: 08.11.2022 r.]
PBAC 2022	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document - December 2022 PBAC Meeting. Ibrutinib. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-12/files/ibrutinib-psd-12-2022.pdf [dostęp: 30.05.2023 r.]
Przetarg 2021b	Specjalistyczny Szpital Miejski im. M. Kopernika w Toruniu. Przetarg SSM.DZP.200.150.2021 Dostawa leku Venetoclax. http://bip.med.torun.pl/index.php?id=240&p=9394 [dostęp: 10.11.2022 r.]
Przetarg 2023	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Szpital Uniwersytecki w Krakowie. Przetarg DFP.271.11.2023.DB. https://platformazakupowa.pl/transakcja/737571 [dostęp 31.05.2023 r.]
Sharman 2020	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Salles G, Wierda WG, Izumi R, Munugalavadla V, Patel P, Wang MH, Wong S, Byrd JC. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
Sharman 2021	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2021/05/20 2021;39(15_suppl):7509-7509. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7509.
Sharman 2022	Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, Kamdar M, Munir T, Walewska R, Corbett G, Fogliatto LM, Herishanu Y, Banerji V, Coutre S, Follows G, Walker P, Karlsson K, Ghia P, Janssens A, Cymbalista F, Woyach JA, Ferrant E, Wierda WG, Munugalavadla V, Yu T, Wang MH, Byrd JC. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. <i>Leukemia</i> . 2022 Apr;36(4):1171-1175.
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium (SMC). Ibrutinib (Imbruvica). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-full-smc2543/ [dostęp: 08.11.2022 r.]

Uchwała Rady NFZ	https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-82023iv,6627.html [dostęp: 30.05.2023 r.]
Woyach 2018	Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, Bartlett NL, Brander DM, Barr PM, Rogers KA, Parikh SA, Coutre S, Hurria A, Brown JR, Lozanski G, Blachly JS, Ozer HG, Major-Elechi B, Fruth B, Nattam S, Larson RA, Erba H, Litzow M, Owen C, Kuzma C, Abramson JS, Little RF, Smith SE, Stone RM, Mandrekar SJ, Byrd JC. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Dec 27;379(26):2517-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1812836. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501481; PMCID: PMC6325637.
Woyach 2021	Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A., Zhao W., Booth A.M., Ding W., Bartlett N.L., Brander D.M., Barr P.M., Rogers K., Parikh S.A., Coutre S., Lozanski G., Nattam S., Larson R.A., Erba H.P., Litzow M.R., Blachly J.S., Owen C., Kuzma C., Abramson J.S., Brown J.R., Little R.F., Smith S.E., Stone R.M., Mandrekar S.J., Byrd J.C. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. <i>Blood</i> 2021 138 Supplement 1 (639-).