



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Imbruvica (ibrutinib)
„Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę
limfocytową (ICD-10: C91.1)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.13.2023

Data ukończenia: 4 lipca 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (BeiGene Poland sp. z o.o., AbbVie Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem BeiGene Poland sp. z o.o., AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: BeiGene Poland sp. z o.o., AbbVie Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., BeiGene Poland sp. z o.o., AbbVie Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., BeiGene Poland sp. z o.o., AbbVie Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., BeiGene Poland sp. z o.o., AbbVie Polska Sp. z o.o.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESI	zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BC	populacja podstawowa (chorzy bez del 17p, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę badanego leku)
BCL2	białka antyapoptotyczne
BCR	receptor limfocyту B
BR	bendamustyna, rytuksymab
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCA	analiza kosztów i konsekwencji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale (ocena chorób współistniejących u chorych na nowotwory; skala od 0 do 56, gdzie większy wynik wskazuje na większe upośledzenie narządów)
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie
CrCl	klirens kreatyniny
CsA	cyklosporyna
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FCR	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDMP	wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

i.v.	podanie dożylnie
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intent-to-treat)
IWCLL	International Workshop on CLL
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
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, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Ni	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nk	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progressions-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie
PTHITPALG-CLL	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
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)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SC	podanie podskórnie
SD	choroba stabilna
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment emergent adverse events, TEAE)
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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
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	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	14
3.2. Problem zdrowotny.....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
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.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
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	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

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	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	62
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	75
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	76
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	79
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	88
13.	Źródła.....	89
14.	Załączniki.....	92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 20.04.2023 r.,
PLR.4500.117.2023.14.PRU
PLR.4500.118.2023.14.PRU
PLR.4500.119.2023.14.PRU
PLR.4500.120.2023.14.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Imbruvica (ibrutynib), tabl. powl., 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035
 - Imbruvica (ibrutynib), tabl. powl., 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028
 - Imbruvica (ibrutynib), tabl. powl., 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011
 - Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 kaps., kod GTIN: 05909991195137
- Wnioskowane wskazanie:
„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:

- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powl., 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035: [redacted]
- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powl., 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028: [redacted]
- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powl., 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011: [redacted]
- Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 kaps., kod GTIN: 05909991195137: [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

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

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 20.04.2023 r., znak: PLR.4500.117.2023.14.PRU, PLR.4500.118.2023.14.PRU, PLR.4500.119.2023.14.PRU, PLR.4500.120.2023.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 20.04.2023), 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. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.05.2023 znak OT.423.1.13.2023.6.AKI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.06.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDACTED] Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową z dnia 19.06.2023 r.

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	Imbruvica (ibrutynib), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05413868117035 Imbruvica (ibrutynib), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05413868117028 Imbruvica (ibrutynib), tabletki powlekane, 140 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05413868117011 Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod GTIN: 05909991195137
Kod ATC	L01EL01 Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Substancja czynna	Ibrutyn b
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Ibrutynib jest silnym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.</i> <i>W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. a bo 1.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności według WHO: 0-2; 3) rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej; 4) obecność wskazań do leczenia wg International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (the National Cancer Institute-Working Group (IWCLL)); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 7) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) zgoda pacjenta na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia

	(...) 1.2.5. ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem 1) brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej.
Dawkowanie	Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę. Leczenie produktem IMBRUVICA 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.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczony do obrotu jest również produkt Imbruvica w dawce 140 mg opakowanie 120 kaps., 140 mg opakowanie 28 tabl., 140 mg opakowanie 14 tabl., 140 mg opakowanie 10 tabl., 280 mg opakowanie 28 tabl., 280 mg opakowanie 14 tabl., 280 mg opakowanie 10 tabl., 420 mg opakowanie 28 tabl., 420 mg opakowanie 14 tabl., 140 mg opakowanie 1 tabl., oraz 560 mg opakowanie 28 tabl., 560 mg opakowanie 30 tabl., 560 mg opakowanie 14 tabl. oraz 560 mg opakowanie 10 tabl.

Źródło: ChPL Imbruvica (ostatnia aktualizacja: 24.04.2023 r., data dostępu: 22.06.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 października 2014 r., EMA 24 czerwca 2022 r., EMA – w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL). <u>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</u> Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

*wycofany ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych w październiku 2021 r.
Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia), WM - makroglobulinemia Waldenströma

Źródło: ChPL Imbruvica

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Imbruvica nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu tj. w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), tj. w I linii leczenia pacjentów z CLL bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Produkt leczniczy Imbruvica był natomiast oceniany wielokrotnie w innych wskazaniach obejmujących pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”:

- u dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53), czas trwania odpowiedzi na leczenie po wcześniejszej terapii oraz przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 C91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa

Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (*chronic lymphocytic leukemia (CLL)*) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (*non-Hodgkin lymphomas/NHL*), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy.

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkim cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową).

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż $5,0 \times 10^9/l$.

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

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2.1 AKL wnioskodawcy.

Rokowanie

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

Źródło: AWA Imbruvica OT.4231.59.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w 2021 roku liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie C91.1- Przewlekła białaczka limfocytowa (jako główne lub współwystępujące) wyniosła 20 464.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dane NFZ dotyczące populacji pacjentów ze wskazaniem C91.1

Populacja	2019	2020	2021	2022*
Liczba dorosłych pacjentów w wieku ≥ 18 lat. ze wskazaniem C91.1 jako głównym lub współwystępującym	20 772	19 996	20 464	17 285

*dane za I półrocze 2022 roku

Poniżej przedstawiono również dane dotyczące liczby dorosłych pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach PL B.79 wg danych NFZ

Liczba dorosłych pacjentów z CLL (unikalne numery PESEL)	2019	2020	2021	2022*
Całkowita liczba pacjentów w PL B.79	361	358	370	338

Skróty: CLL – przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), PL – program lekowy

* dane za I półrocze 2022 roku

Stanowiska eksperckie

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W stanowisku eksperckim otrzymanym przez Agencję od Profesora dr hab. Dariusza Wołowicza, ekspert oszacował obecną liczbę chorych w Polsce spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w I linii leczenia CLL bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) na ok. 1,5 tys. chorych. Dodatkowo ekspert określił, iż w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, byłaby ona stosowana w grupie ok. 400-500 pacjentów rocznie.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Liczebność populacji docelowej wg eksperta klinicznego

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Źródło danych
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) – ogółem	Ok. 20 tys., z czego ok. 20% jest leczonych	4,2/100 000	PTOK 2020, ESMO 2020 szacunek własny
Dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) – wcześniej nie leczeni	1,5 tys		Dane NFZ, szacunek własny
Dorośli pacjenci z CLL spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia ibrutynibem w ramach proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” – pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia ibrutynibem w monoterapii we wskazaniach aktualnie refundowanych	Ogółem 3 tys., w tym ok. 700 w I linii (przy założeniu, że wszyscy chorzy mają wykonywane testy genetyczno-molekularne)		
Dorośli pacjenci z CLL spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia ibrutynibem w ramach proponowanego projektu programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)” – pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia ibrutynibem w połączeniu z wenetoklaksem w I linii leczenia CLL bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53) (wnioskowane wskazanie)	1,5 tys.	Ok. 400-500 rocznie	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;

- Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) <http://www.pthit.pl/>
- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona glowna](https://ptok.pl/strona-glowna)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16 maja 2023 r. przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: chronic lymphocytic leukaemia. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowane w latach 2020-2023.

Odnaleziono 6 wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, europejskie ESMO 2020, brytyjskie BSH 2022 oraz amerykańskie NCI 2022 i NCCN 2.2023.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecenia dotyczące I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przy uwzględnieniu różnych kryteriów doboru terapii, m.in: obecność delekcji 17p/ mutacji genu TP53, obecność mutacji IGHV, wiek (poniżej lub powyżej 65. roku życia), stan ogólny/sprawność (fit, less fit lub unfit), obecność chorób współistniejących. W odnalezionych wytycznych występują pewne różnice w zaleceniach, co może wynikać m.in. z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z CLL.

Schemat ibrutynib+wenetoklaks pojawia się tylko w najnowszych odnalezionych wytycznych, wytycznych amerykańskich NCCN 2.2023. Zgodnie z wytycznymi NCCN (NCCN 2023), dotyczącymi leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z, jak i bez delekcji 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 anti-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).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (w oparciu o AWA Imbruvica OT.4231.59.2021 i APD wnioskodawcy*)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTHiT PALG-CLL 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Leczenie pierwszej linii CLL</p> <p>Mutacja TP53 / delekcja 17p:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR i BCL2 (ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks + obinutuzumab lub wenetoklaks w monoterapii); • alternatywne: idelalizyb, u chorych, którzy nie mogą otrzymać innego alternatywnego leczenia, przy czym niezbędne jest przestrzeganie zaleceń dotyczących obniżenia ryzyka powikłań infekcyjnych), <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR i BCL2 do innych opcji terapeutycznych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alemtuzumab + MP (metylprednizolon) • HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab • RCD — rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon <p>Brak mutacji TP53 / delekcji 17p, niezmutowany gen IGHV:</p> <p>a. jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BCR (ibrutynib, akalabrutynib); • alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. <p>W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia do innych opcji terapeutycznych należą: immunochemioterapia (FCR/CCR, bendamustyna + rytuksymab) – jednak charakteryzują się gorszymi wskaźnikami przeżycia.</p> <p>b. jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks + obinutuzumab, • brutynib

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib alternatywne: obinutuzumab + chlorambucyl; Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.
<p>PTOK 2020 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Pacjenci ze stabilną, bezobjawową chorobą i z małą masą nowotworu wymagają jedynie obserwacji (strategia wait & watch) [1, A].</p> <p>Wybór schematu leczenia zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> stanu wydolności fizycznej pacjenta; czynników predykcyjnych odpowiedzi na leki a kilujące i analogi puryn (delecja 17p/mutacja TP53); czynników predykcyjnych odpowiedzi na immunochemioterapię (stan mutacji genów IGVH). <p>Podział pacjentów ze względu na stan zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none"> fit – chorzy względnie młodzi, w dobrym stanie ogólnym, bez niewydolności nerek ani poważnych chorób współistniejących, u których można zastosować schematy zawierające analogi puryn w pełnych dawkach; unfit – osoby, u których immunochemioterapia musi być zredukowana ze względu na choroby współistniejące, upośledzenie funkcji nerek lub podeszły wiek; frail – pacjenci, których stan ogólny nie pozwala na zastosowanie jakiegokolwiek immunochemioterapii. <p>Zaliczenie chorego do grupy fit opiera się w praktyce klinicznej na nieobecności przeciwwskazań do podania analogu puryn w pełnej dawce. Ogólnie przyjęte przeciwwskazania opracowane przez grupę niemiecką (GCLLSG, ang. <i>German CLL Study Group</i>) to: klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min i/lub brak znamiennej chorób współistniejących, liczba punktów w skali CIRS (ang. <i>Cumulative Index Rating Scale</i>) powyżej 6.</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 / delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory BCR (ibrutynib, idelalizyb + rytuksymab (chorzy, dla których nie ma innych alternatywnych opcji leczenia)) [2, A]. antagonista BCL2 — wenetoklaks (u pacjentów, u których leczenie inhibitorami BCR jest nieodpowiednie lub nie powiodło się) [2, B] <p>W przypadku braku dostępu do inhibitorów BCR do innych opcji terapeutycznych należą [4, C]:</p> <ul style="list-style-type: none"> alemtuzumab + MP (metylprednizolon) HDMP (duże dawki MP) + rytuksymab FCR/CCR (fludarabina; cyklofosfamid, rytuksymab / kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) chlorambucyl + przeciwciało anti-CD20 <p><u>Brak mutacji TP53 / delecji 17p i niezmutowany status genu IGVH</u></p> <p>Rokowanie u chorych z niezmutowanym stanem genów IGVH jest znacznie gorsze — z tego względu należy u nich rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych. Zamiast schematu FCR można stosować schematy na bazie kładrybiny, na przykład CCR (kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab) [3, B].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <ol style="list-style-type: none"> dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru), dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce;</p> <p>C - wskazania określone indywidualnie</p>
<p>NCCN 2.2023 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii CLL</u></p> <p><u>CLL bez delecji 17p/mutacji TP53:</u></p> <p><u>Preferowane schematy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 1) wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) zanubrutynib (kat. 1) <p><u>Pozostałe zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B) brutynib (kat. 1) # brutynib + obinutuzumab*** (kat. 2B)

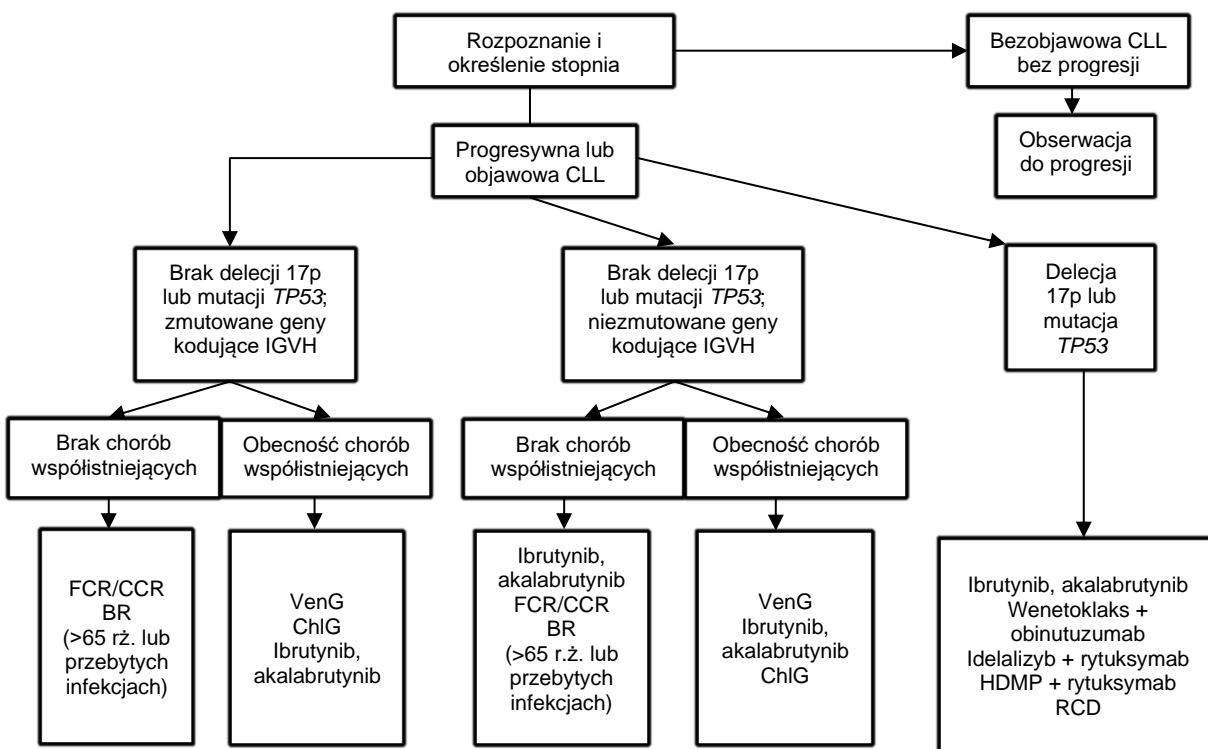
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • brutynib + rytuksymab (kat. 2B) • bendamustyna ## + przeciwciało monoklonalne anty-CD20*, ** (niezalecane u słabych chorych) (kat 2A) • chlorambucyl+ obinutuzumab*** (kat. 2A) • obinutuzumab*** (kat. 2A) • HDMP ± rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B; kat. 3 u pacjentów < 65 rż. bez istotnych chorób współistniejących) <p><u>Można zastosować w pewnych okolicznościach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (należy rozważyć u chorych z CLL z mutacją IGHV w wieku poniżej 65 lat oraz bez istotnych chorób współistniejących) <p style="padding-left: 40px;">FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab)****</p> <p><u>CLL z delecją 17p/mutacją TP53</u></p> <p><u>Preferowane schematy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 2A) • wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 2A) • zanubrutynib (kat. 2A) <p><u>Pozostałe zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B) • brutynib # (kat. 2A) • alemtuzumab ± rytuksymab (kat. 2A) • HDMP + rytuksymab (kat. 2A) • obinutuzumab (kat. 2A) <p># Umieszczenie brutynibu w kategorii „innych zalecanych schematów” opiera się na jego profilu toksyczności; przed rozpoczęciem stosowania ibrutynibu należy przeprowadzić wyjściową ocenę czynności serca; u pacjentów bez nietolerancji ibrutynibu, jego podawanie można kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby;</p> <p>## 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;</p> <p>* 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;</p> <p>** przeciwciała monoklonalne anty CD20: rytuksymab, ofatumumab, obinutuzumab;</p> <p>*** zalecany jedynie u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub < 65 lat z istotnymi chorobami współistniejącymi (klirens kreatyniny < 70ml/min);</p> <p>****AIHA nie powinna wykluczać stosowania terapii skojarzonej zawierającej fludarabinę; jednak pacjenci powinni być obserwowani i fludarabina powinna być unkana w przypadku podejrzenia AIHA związanej z fludarabiną;</p> <p>^ 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 częstości występowania infekcji w BR u pacjentów z mutacją IGHV bez delecji 17p lub mutacji TP53;</p> <p>^^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; & zalecany jedynie u chorych w wieku poniżej 65 lat oraz bez istotnych chorób współistniejących.</p> <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</u></p> <p><i>katęgoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; katęgoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; katęgoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości; zgoda wśród członków NCCN; katęgoria 3 – rekomendacja na podstawie jakiegokolwiek dowodu; duża niezgoda wśród członków NCCN</i></p>
<p>NCI 2022 (Stany Zjednoczone)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie bezobjawowej CLL</u></p> <p>Ze względu na powolny charakter choroby chemioterapia nie jest zalecana u pacjentów z bezobjawową przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) lub z minimalnym stanem chorobowym, a ogólnie przyjętą podejściem jest obserwacja.</p> <p>Leczenie objawowej CLL</p> <p>Poniższe schematy można rozważyć jako podejścia w 1. linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL), u chorych, u których występuje objawowa progresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib ± rytuksymab/obinutuzumab, • wenetoklaks ± rytuksymab/obinutuzumab,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • akalabrutynib ± rytuksymab/obinutuzumab, • BR (bendamustyna + rytuksymab), • FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab). <p>U większości pacjentów preferuje się zwykle leczenie pierwszego rzutu bez chemioterapii, ale jest to obowiązkowe u chorych z del17p/mutTP53.</p> <p>Przeciwciała anty CD20 są często łączone z wenetoklaksem, ibrutynibem, akalabrutynibem lub chemioterapią. Trzy zwykle stosowane przeciwciała monoklonalne obejmują rytuksymab, obinutuzumab i ofatumumab.</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>Standardowe leczenie pacjentów z wczesną bezobjawową chorobą to strategia „obserwuj i czekaj” (ang. watch & wait) [I, A].</p> <p>Decyzję o rodzaju leczenia pierwszego rzutu podejmuje się na podstawie statusu mutacji TP53 lub delecji 17p, statusu mutacji IGHV, wieku, chorób współistniejących i aktualnie przyjmowanych leków [II, A]. Z wyjątkiem allo-HSCT, pomiar MRD nie jest jeszcze zalecany jako rutynowy test kliniczny [IV, C].</p> <p><u>Leczenie pierwszej linii</u></p> <p><u>Mutacja TP53 lub delecja 17p:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib lub akalabrutynib [III, A] • wenetoklaks + obinutuzumab [III, A] • wenetoklaks [III, A] • idelalizy b z rytuksymabem [III, A] <p><u>Niezmutowany status IGHV i brak mutacji TP53 lub delecji 17p</u> (jeśli występowała podobna skuteczność, panel ekspertów zaleca terapie ograniczone w czasie):</p> <p>a. pacjenci w grupie fit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brutynib [I, A] (dane dotyczące innych BCR dla zdrowych pacjentów są nadal w toku) • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, tylko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): FCR (BR może być rozważane alternatywnie u pacjentów > 65 r.ż.) [I, A] • wenetoklaks + obinutuzumab mogą być alternatywą dla BCR, ale dane dotyczące pacjentów fit nadal nie są dostępne [III, A] <p>b. pacjenci w grupie unfit (z chorobami współistniejącymi, upośledzeniem funkcji nerek lub w podeszłym wieku):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenetoklaks z obinutuzumabem (jeśli jest dostępne) [I, A] • brutynib lub akalabrutynib [I, A] • chemioimmunoterapia (jako leczenie alternatywne, tylko jeśli istnieją powody przeciw leczeniu terapiami celowanymi lub inne opcje są niedostępne): (OBI+CLB (obinutuzumab + chlorambucyl) [I, A] <p><u>Poziom dowódów naukowych</u></p> <p><i>I - Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej</i></p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność terapii ze znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.</i></p> <p><i>E - Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.</i></p>
<p>BSH 2022 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii CLL</u></p> <p><u>Chorzy w dobrym stanie zdrowia (fit) bez zmian genetycznych TP53</u></p> <p>Wenetoklaks + obinutuzumab (VenO) lub akalabrutynib są zalecaną terapią początkową u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie chemioterapii (niezależnie od mutacji TP53; stopień IB).</p> <p>Zalecane opcje terapeutyczne u chorych z mutacją TP53 to akalabrutynib, brutynib lub wenetoklaks podawane w monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania inhibitora bitora limfocytów B (stopień IB).</p> <p>U chorych z mutacją IGHV, akceptowalną terapią początkową jest FCR (fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Akalabrutyn b-obinutuzumab, monoterapia ibrutyn bem są opcjami terapii pierwszego rzutu, niezależnie od mutacji TP53 (stopień IB).</p> <p><u>Chorzy w gorszym stanie zdrowia (less fit)</u></p> <p>Za standard leczenia chorych w gorszym stanie zdrowia uznawane jest połączenie chlorambucylu z obinutuzumabem (CO).</p> <p>Chorzy w wyjątkowo złym stanie zdrowia (unfit)</p> <p>Na podstawie 3 głównych badań RCT zaobserwowano korzyści w zakresie PFS wynikające ze stosowania inhibitorów BTKi/BCL2i (ibrutynib, akalabrutynib, wenetoklaks) w połączeniu z obinutuzumabem (w porównaniu do stosowania CO).</p> <p><u>Chorzy ze zmianami genetycznymi TP53 (delecja i/lub mutacja)</u></p> <p>Preferowane jest stosowanie akalabrutynibu ± obinutuzumabu bądź ibrutynibu. Alternatywne możliwości to VenO oraz monoterapia wenetoklaksem.</p> <p>Zaakceptowane przez NICE leczenie pierwszej linii obejmuje terapię VenO, ibrutynib, akalabrutynib i wenetoklaks w monoterapii w sytuacjach, kiedy BTKi jest przeciwwskazany.</p>

* W APD wnioskodawcy opisano również wytyczne określone jako NICE 2022, jednakże nie są to wytyczne kliniczne, a zbiorczy opis rekomendacji refundacyjnych dla poszczególnych leków zalecanych przez NICE w leczeniu CLL, w związku z czym nie zostały zawarte w powyższej tabeli. Rekomendację refundacyjną NICE dla ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem opisano w rozdz. 9 AWA.

Skróty: ESMO - European Society for Medical Oncology, HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu (ang. high-dose methylprednisolone); NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, PTHiTPALG-CLL – Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, BR – bendamustyna, rytuksymab), BCR – receptor limfocyту B, BCL2 – białka antyapoptotyczne, r.ż. – rok życia; kat. - kategoria:



Rysunek 1. Algorytm I linii leczenia CLL wg wytycznych PTHi i PALG-CLL 2021

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Dariusz Wołowiec Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku
<p>Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fludarabina-cyklofosfamid-rytuksymab (FCR) – aktualnie 18% stosujących pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 8%, technologia najtańsza • Bendamustyna-rytuksymab (BR) – aktualnie 18% stosujących pacjentów, 8% pacjentów w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii, technologia najtańsza • Wenetoklaks-obinutuzumab (Wen+O) – aktualnie 30% stosujących pacjentów, 15% pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, technologia najtańsza i najskuteczniejsza • Chlorambucyl-obinutuzumab (Chl+O) – aktualnie 4% pacjentów, 1% pacjentów w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii – technologia najtańsza • Akalabrutynib – aktualnie 15% stosujących pacjentów, 15% pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, technologia najskuteczniejsza • Ibrutynib (monoterapia) – aktualnie 15% stosujących pacjentów, 15% pacjentów w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, technologia najskuteczniejsza <p>Terapia IBR+WEN zastąpi głównie immunochemioterapię, która obecnie jest stosowana w populacji pacjentów bez genetyczno-molekularnych czynników ryzyka i w dobrym stanie ogólnym. Zastąpi również częściowo schemat WEN+O, ze względu na możliwą wyższą skuteczność nowego schematu. Akalabrutynib i ibrutynib w I linii są refundowane od kilku miesięcy, więc stosowane są obecnie u niewielkiego odsetka pacjentów, a ich rozpowszechnienie będzie rosło (...).</p> <p>Po objęciu refundacją schematu IBR+WEN można przyjąć, że % pacjentów stosujących inhibitory BTKi się nie zmieni (terapia preferowana u pacjentów z genetyczno-molekularnymi czynnikami ryzyka i obowiązkowa u chorych z aberracjami TP53).</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</p>	<p>Terapie najskuteczniejsze w I linii leczenia tj. inhibitory BTKi i WEN+O, są obecnie dostępne dla ograniczonej populacji pacjentów, tj. starszych, ze zmniejszoną wydolnością fizyczną i/lub u których występują niekorzystne cytogenetyczno-molekularne czynniki złego rokowania. Te terapie są obecnie niedostępne dla pacjentów młodszych w dobrym stanie ogólnym i bez obecności del17p/mutTP53/unmutIGHV. W tej grupie chorych można stosować wyłącznie immunochemioterapię, która wykazuje mniejszą skuteczność i wyższą toksyczność niż BTKi lub wenetoklaks. Dlatego też ta subpopulacja pacjentów nie może skorzystać z technologii leczniczej uznanej obecnie za najskuteczniejszą – vide badanie E1912 (Shanafelt i wsp. 2022).</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Udostępnienie nowoczesnych terapii opartych na BTKi i wenetoklaksie całej populacji pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, niezależnie od wydolności fizycznej i czynników ryzyka.</p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Imbruvica w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Nie widzę takiego ryzyka.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Na podstawie dostępnego piśmiennictwa nie widzę takiej subpopulacji. Biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego, leczenie skojarzone IBR+WEN będzie prawdopodobnie stosowane preferencyjnie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym bez niekorzystnych cytogenetyczno-molekularnych czynników ryzyka, u których obecnie jedyną opcją jest immunochemioterapia. U chorych z upośledzoną funkcją nerek i/lub obciążonych chorobami współistniejącymi i bez aberracji TP53 będzie można stosować WEN+OBI.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania do ibrutynibu lub wenetoklaksu zgodnie z ChPL lub indywidualną oceną lekarza leczącego.</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Konieczność ściślejszego nadzoru lekarskiego nad pacjentami ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych obu leków składowych (inny profil bezpieczeństwa ibrutynibu i wenetoklaksu).</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2022 r. poz.132), obecnie w ramach programu lekowego B.79: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, finansowane z środków publicznych w Polsce są: Calquence 100mg (akalabrutynib), Imbruvica 140 mg, Imbruvica 280 mg, Imbruvica 420 mg (ibrutynib), Gazyvaro 1000 mg (obinutuzumab), Venclyxto 10 mg, Venclyxto 100 mg, Venclyxto 50 mg (wenetoklaks). Spośród ww. leków w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53), w ramach ww. programu lekowego finansowane są obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem oraz wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. Ponadto w I linii leczenia u pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV w monoterapii stosowane są także ibrutynib i akalabrutynib, finansowane od 1 stycznia 2023 r. Są to nowe terapie, więc na chwilę obecną trudno jest określić w jaki sposób zmieniają się udziały tych leków i wnioskowanej technologii w analizowanej grupie pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9 Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.79							
Calquence, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05000456061698	24840,00	26082,00	26082,00	bezpłatny	0
Imbruvica, tabl. powl., 140 mg	30 szt.	05413868117011	10908,00	11453,40	8164,80	bezpłatny	0
Imbruvica, kaps. twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	23328,00	24494,40	24494,40	bezpłatny	0
Imbruvica, tabl. powl., 280 mg	30 szt.	05413868117028	21816,00	22906,80	16329,60	bezpłatny	0
Imbruvica, tabl. powl., 420 mg	30 szt.	05413868117035	32724,00	34360,20	24494,40	bezpłatny	0
Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	05902768001105	11502,00	12077,10	12077,10	bezpłatny	0
Venclyxto, tabl. powl., 10 mg	14 szt.	08054083013688	258,26	271,17	271,17	bezpłatny	0
Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	112 szt.	08054083013916	20660,83	21693,87	21693,87	bezpłatny	0
Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	14 szt.	08054083013701	2582,60	2711,73	2711,73	bezpłatny	0
Venclyxto, tabl. powl., 100 mg	7 szt.	08054083013695	1291,30	1355,87	1355,87	bezpłatny	0
Venclyxto, tabl. powl., 50 mg	7 szt.	08054083013718	645,66	677,94	677,93	bezpłatny	0

Dodatkowo w ramach chemioterapii we wskazaniu C.91.1 – Przewlekła białaczka limfocytowa, refundowane są także dwa wskazane przez wnioskodawcę komparatory⁹:

- fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR),
- bendamustyna + rytuksymab (BR).

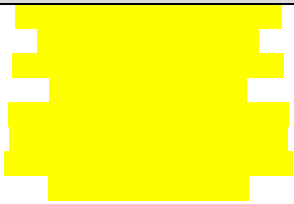
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Fludarabina w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), 	<i>Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, dotyczące leczenia CLL, uwzględniają różne kryteria doboru terapii m.in: obecność delecji 17p/ mutacji genu TP53, obecność mutacji IGHV, wiek (poniżej lub powyżej 65 roku życia), stan ogólny/sprawność (fit, less fit lub unfit), czy obecność chorób współistniejących. (...) nie jest możliwe ustalenie jednego wspólnego schematu postępowania w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej,</i>	W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie uwzględniono w ramach komparatorów: monoterapii akalabrutynibem oraz ibrutynibem, a także

⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> [dostęp: 28.06.2023 r.]

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> Bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR), Chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G), Wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G). 	<p>co może wynikać m. in. Z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z CLL.</p> <p>Na podstawie analizy wytycznych praktyki klinicznej można wnioskować, że w terapii wcześniej nieleczonych chorych z CLL bez delekcji 17p lub mutacji TP53 w dobrym stanie zdrowia/bez chorób współistniejących preferowane są schematy FCR i CCR (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, BSH 2022). Kładrybina, wchodząca w skład schematu CCR, nie jest obecnie finansowana w Polsce, z tego względu schemat CCR nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych. Z kolei leki wchodzące w skład schematu FCR, tj.: fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab są aktualnie refundowane w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. W związku z tym, schemat FCR stanowi odpowiedni komparator dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL w subpopulacji chorych w dobrym stanie zdrowia (fit).</p> <p>W szczególnych przypadkach, tj. u chorych w wieku >65 lat lub/i z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie można rozważyć również zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (BR). Alternatywnie dopuszczalne jest podanie ibrutynibu lub wenetoklaksu i obinutuzumabu (V+G) (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021). Ibrutynib nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu, w związku z tym nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji. Bendamustyna i rytuksymab finansowane są ze środków publicznych w Polsce w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. W związku z powyższym, bendamustyna w połączeniu z rytuksymabem (BR) stanowi odpowiedni komparator dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji. Wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem (V+G) finansowany jest w ramach programu lekowego B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C91.1) u chorych wcześniej nieleczonych z CrCl (klirens kreatyniny): >30ml/min oraz < 70 ml/min lub liczbą punktów wg skali CIRS > 6. Zgodnie z wytycznymi i ogólną praktyką kliniczną przyjmuje się, że są to parametry określające populację chorych w złym stanie zdrowia, dlatego schemat V+G stanowi odpowiedni komparator dla schematu I+V jedynie w subpopulacji chorych w złym stanie zdrowia.</p> <p>U chorych w złym stanie zdrowia/z chorobami współistniejącymi (unfit) zalecany jest chlorambucyl w połączeniu z przeciwciałami anti-CD20, chlorambucyl (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, BSH 2022, ESMO 2022), ibrutynib (PTOK 2020, BSH 2022) oraz wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumab (ESMO 2020). Spośród wymienionych powyżej opcji terapeutycznych w Polsce finansowany ze środków publicznych jest obinutuzumab (w połączeniu z chlorambucylem w ramach programu lekowego B.79. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem), wenetoklaks (w połączeniu z obinutuzumabem w ramach programu lekowego B. 103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem; patrz opis powyżej) oraz chlorambucyl i rytuksymab (należący do przeciwciał anti-CD20) w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). Schematy V+G, C+G i C+R stanowią odpowiednie komparatory dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji. Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę opinie ekspertów klinicznych (APD Imbruvica 2021) [redacted]. Zgodnie z polskimi wytycznymi (PTHiT i PALG-CLL 2021) chlorambucyl w monoterapii jest używany rzadko. Biorąc pod uwagę, dostępność innych terapii o wyższej skuteczności (m. in. C+G i V+G), nie uwzględniono chlorambucylu w monoterapii jako odpowiedniego komparatora dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych.</p> <p>Analizując wytyczne pod kątem obecności delekcji 17p lub mutacji TP53, u chorych z delecją 17p lub mutacją TP53 zalecane są generalnie inhibitory BCR, tj. ibrutynib i idelalazyb (w połączeniu z rytuksymabem) (PTOK 2020, PTHiT i PALG-CLL 2021, ESMO 2020, NICE 2022, BSH 2022). Z kolei według wytycznych NCCN, zarówno w przypadku obecności, jak i braku delekcji 17p/mutacji TP53, w pierwszej linii leczenia CLL preferowane jest stosowanie następujących opcji terapeutycznych: akalabrutynib w połączeniu z obinutuzumabem, wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem oraz zanubrutynib. Idelalazyb oraz zanubrutynib nie są aktualnie refundowane w Polsce w pierwszej linii leczenia CLL, w związku z tym nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji.</p>	<p>schematów chlorambucylu z rytuksymabem i wysokich dawek metyloprednizolonu z rytuksymabem (HDMP+R).</p> <p>Według wyjaśnień wnioskodawcy przekazanych w Uzupelnieniu analiz HTA: Ibrutynib 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. Ich finansowanie w pierwszej linii leczenia dotyczy wyłącznie bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi. W związku z tym należy uznać, że ibrutynib w monoterapii i akalabrutynib nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji i nie będą zastępowane przez ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem.</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż z dużym prawdopodobieństwem technologie te w przyszłości będą dzielić rynek, zatem zdaniem analityków ww. komparatory powinny zostać uwzględnione we wszystkich analizach.</p> <p>W ramach uzupełnień analiz w odpowiedzi na pismo ws. spełnienia wymagań minimalnych przez analizy, w analizie klinicznej przedstawiono porównanie stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem, z ibrutynibem w monoterapii (I) i akalabrutynibem (ACALA) w zakresie analizy skuteczności i porównania kosztów terapii.</p> <p>[redacted]</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>Ibrutynib 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. Trudno na podstawie tak krótkiego okresu refundacji ustalić udziały w rynku analizowanych terapii. W związku z tym należy uznać, że ibrutynib i akalabrutynib nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej i nie zostały uwzględnione jako komparatory dla analizowanej interwencji. Tym bardziej, że ich finansowanie w pierwszej linii leczenia dotyczy wyłącznie bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi.</i></p> <p><i>Zgodnie z opisem powyżej, wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem stanowi odpowiedni komparator dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem.</i></p>	

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

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ibrutynibu (Imbruvica) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym dla ibrutynibu (Imbruvica ChPL).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL)	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone w populacji chorych innej niż wskazana w kryteriach włączenia lub badania, w których na podstawie dostępnych informacji niemożliwe było określenie populacji chorych (np. brak informacji dotyczących populacji chorych lub linii leczenia), • badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii, • mała liczebność populacji (<50 w grupie leczonych I+V) 	Brak
Interwencja	ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem (I+V)	<ul style="list-style-type: none"> • brak osobnych wyników dla analizowanej interwencji (w tym we właściwej dawce), 	Brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab (FCR), • bendamustyna + rytuksymab (BR), • chlorambucyl + obinutuzumab (C+G), • wenetoklaks + obinutuzumab (V+G) Ponadto w ramach uzupełnienia informacji* przedstawiono porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> • ibrutynibem stosowanym w monoterapii (I) • akalabrutynibem (ACALA) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia brutyn bem, 	Brak
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression-free survival), • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate), • całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. complete response rate), • ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. minimal residual disease). Ocena bezpieczeństwa**: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na stopień, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • hematologiczne zdarzenia niepożądane • niehematologiczne zdarzenia niepożądane • zgony. 	<ul style="list-style-type: none"> • nieadekwatny cel badania, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia 	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną. 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków, 	
Inne kryteria	-	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), • publikacje w językach innych niż język polski i język angielski. 	Brak

* Według wyjaśnień wnioskodawcy przekazanych w Uzupełnieniu analiz HTA: Ibrutynib 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 ibrutynib w monoterapii i akalabrutynib nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji i nie będą zastępowane przez ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem. Porównanie stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem z ibrutynibem w monoterapii (I) i akalabrutynibem (ACALA) w zakresie analizy skuteczności i porównania kosztów terapii przedstawiono jednak uzupełniająco

** w zakresie oceny bezpieczeństwa włączono badania, w których opisano wyniki w zakresie częstości występowania co najmniej jednej z wymienionych kategorii zdarzeń niepożądanych

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano również systemy baz danych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 8 listopada 2022 roku, aktualizację wyszukiwania w ramach uzupełnienia analiz HTA - 30 maja 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano następujące badania RCT:

- badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję, tj. ibrutynib + wenetoklaks (I+V) ze schematem chlorambucyl + obinutuzumab (C+G): badanie GLOW

- badania dotyczące komparatorów, wykorzystane do [redacted], porównujące:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ponadto jako dodatkowe dowody naukowe do analizy włączono 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem: badanie CAPTIVATE i badanie Jain 2019.

Nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej i przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania GLOW porównującego ocenianą interwencję, tj. Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) ze schematem chlorambucyl + obinutuzumab (C+G).

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GLOW (Kater 2022, Dane Wnioskodawcy) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC</p>	<p><u>Typ badania:</u> Międzynarodowe (67 ośrodków w 14 krajach, w tym w Polsce), wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja:</u> ibrutynib + wenetoklaks (I+V) <u>Komparator:</u> chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) <u>Mediana okresu obserwacji:</u> • 27,7/34,1 mies. (publikacja Kater 2022)</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę leku 	<p>Dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną CLL/SLL kwalifikujący się do leczenia zgodnie z kryteriami IWCLL</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy w wieku ≥ 65 lat lub w wieku 18-65 lat z CIRS >6 i/lub klirensiem kreatyniny (CrCl) <70 ml/min; CLL/SLL wymagająca leczenia zgodnie z wytycznymi IWCLL*; choroba mierzalna węzłów chłonnych (tomografią komputerową) zdefiniowana jako najdłuższa średnica $>1,5$ cm w przypadku co najmniej jednego z węzłów chłonnych; ECOG ≤ 2; prawidłowe funkcje narządów**; u kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążowego o wysokiej czułości; u kobiet w wieku rozrodczym stosowanie wysoce skutecznej, najlepiej niezależnej metody kontroli urodzeń**; u mężczyzn wyrażenie zgody na stosowanie barierowej metody antykoncepcji w czasie leczenia i co najmniej 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku; pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poprzednia terapia przeciwbiałaczkowa CLL lub SLL; obecność del17p*** lub mutacji TP53 (jeśli znana); poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki leku; zaburzenia krzepnięcia (choroba von Willebranda lub hemofilia); zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub zespół Richtera; indywidualny wynik zaburzenia/upośledzenia narządu CIRS=4, z wyjątkiem oczu, uszu, nosa, gardła i krtani, ograniczający możliwość leczenia w badaniu; niekontrolowana autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna lub autoimmunologiczna małopłytkowość (dodatni wynik Coombsa przy braku hemolizy nie wyklucza udziału w badaniu); przewlekłe stosowanie kortykosteroidów w dawce większej niż 20 mg/d prednizonu lub jednego odpowiednika w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji[^] <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (UMRD)^{^^} w szp ku kostnym i we krwi obwodowej^{^^}; ogólna odpowiedź na leczenie; całkowita odpowiedź na leczenie; przeżycie całkowite; czas do kolejnej terapii; bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • przyjęcie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodniu przed randomizacją; • historia chorób nerek, neurologicznych, psychiatrycznych, endokrynologicznych, metabolicznych, immunologicznych lub wątroby, które w ocenie badacza miałyby niekorzystny wpływ na udział w badaniu; • aktywne, klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby klasy B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh; • niekontrolowane, aktywne zakażenie ogólnoustrojowe lub jakakolwiek zagrażająca życiu choroba, stan chorobowy lub dysfunkcja układu narządów; • niezdolność lub trudności w połykaniu tabletek/kapsulek, zespół złego wchłaniania lub jakakolwiek choroba lub stan chorobowy mający wpływ na czynność przewodu pokarmowego; • aktywna, klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa; • antykoagulacja warfaryną lub antagonistami witaminy K lub trwające leczenie silnymi inhibitorami cytochromu (CAP) P450 3A; • pozytywny wyn k HIV w wywiadzie lub podczas badań przesiewowych; • ujemny wyn k PCR u osób z dodatnim wyn kiem przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B, antygenowi powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu C; • alergia na inhibitory oksydazy ksantynowej lub rasburykazę. <p><u>Liczba pacjentów (N=211):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: 106 • grupa C+G: 105 <p><u>Mediana (zakres) wieku pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: 71 (47-93) lat • grupa C+G: 71 (57-88) lat <p><u>Delecja 17p, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: 0 • grupa C+G: 0 <p><u>Mutacja TP53, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: 7 (6,6) • grupa C+G: 2 (1,9) <p><u>Status IGHV, n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: mutacja 27 (25,5), brak mutacji 55 (51,9), nieznany/nieoceniany 24 (22,6) • grupa C+G: mutacja 27 (25,7), brak mutacji 54 (51,4), nieznany/nieoceniany 24 (22,9) <p><u>CrCl, ml/min, mediana (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: 66,5 (34,0-168,1) • grupa C+G: 63,2 (32,3-180,9) <p><u>CIRS, mediana (zakres)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa I+V: 9 (1-20) • grupa C+G: 8 (0-22) 	

IWCLL - International Workshop on CLL; CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (ocena chorób współistniejących u chorych na nowotwory; skala od 0 do 56, gdzie większy wynik wskazuje na większe upośledzenie narządów); CLL - przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia); CrCl - klirens kreatyniny

* szczegółowe kryteria IWCLL dotyczące kwalifikacji do leczenia CLL zostały przedstawione w protokole do badania GLOW; ** szczegółowe informacje odnośnie do kryteriów kwalifikacji opisano w protokole do badania GLOW;

*** testowanie przy użyciu hybrydyzacji in situ (FISH);

^ uzupełniająco przeprowadzono analizę PFS w ocenie badacza;

^^ mniej niż 1 komórka nowotworowa na 10 000 leukocytów (<10⁻⁴);

^^^ ocena za pomocą sekwencjonowania nowej generacji lub cytometrii przepływowej

Włączone do analizy badania były

Do badań

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz badań dotyczących komparatorów, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu wykonania , znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Porównanie badań pod względem metodyki i populacji przedstawiono także w rozdz. 4.1.3.2 w akapicie Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy oraz w rozdz. 4.1.4 w akapicie Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań za pomocą skali Jadada (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Badania GLOW zostały oceniono na 2 punkty, a badania na 3 punkty w skali Jadada. Ocena wynika z braku opisu procesu randomizacji i/lub braku zaślepienia badań.

Badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen wg Cochrane Collaboration. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” (wszystkie badania), „Ukrycie kodu randomizacji” (badania GLOW i) oraz „Selektywne raportowanie” ().

Wnioskodawca w ramach uzupełnień nie przedstawił oceny jakości badań .

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny wg Cochrane Collaboration przedstawiono poniżej. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
I+V vs C+G							
GLOW	niskie*	nieznane**	nieznane***	niskie^	niskie^^	niskie^^^	niskie#
V+G vs C+G							
I+R vs FCR							
BR vs FCR							

*randomizacja stratyfikowana/blokowa; **brak opisu procesu randomizacji; ***brak zaślepienia badaczy i pacjentów; ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie; również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników; ^punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria m. in. IWCLL i były oceniane przez niezależną komisję; ^^różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%; ^^opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Włączone do analizy badania, tj. badanie GLOW, [REDACTED], były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją prowadzonymi metodą otwartej próby, z wyjątkiem badania [REDACTED]
2. Wszystkie badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością wg skali Jadad (badanie GLOW i [REDACTED] zostały oceniono na 2/5 punkty, a badania [REDACTED] ze względu na:
 - brak opisu procesu randomizacji (GLOW, [REDACTED])
 - braku zaślepienia badania (GLOW, [REDACTED]).
3. Badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen zgodnie ze skalą Cochrane. Nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” (wszystkie badania), „Ukrycie kodu randomizacji” (badania GLOW i [REDACTED]) oraz „Selektywne raportowanie” (badanie [REDACTED]). Należy jednak zaznaczyć, że są to badania we wskazaniu onkologicznym, w których głównymi punktami końcowymi jest ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz ocena przeżycia całkowitego (OS). Ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Wytyczne Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration, FDA) z 2018 r. dotyczące wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych wskazują, że w zaślepienie badania nie jest konieczne do oceny przeżycia całkowitego (FDA 2018b). Ocena progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji) w badaniach oparta jest o ściśle zdefiniowane kryteria m. in. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), a więc brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.
4. Proces randomizacji w badaniach w zakresie większości parametrów był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Wyjątek stanowiły następujące parametry w wybranych badaniach:
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

1. W badaniu GLOW pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), zatem kalkulację minimalnej wielkości badanej próby, która z dużym prawdopodobieństwem pozwoli na statystyczne potwierdzenie założeń badania, przeprowadzono w odniesieniu do PFS a nie do przeżycia całkowitego (OS).
[REDACTED]

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

1. W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych, do dnia 08 listopada 2022 r. odnaleziono 1 randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniakiem z małych limfocytów w „złym” stanie zdrowia (populacja UNFIT; badanie GLOW) oraz 2 badania kliniczne fazy II oceniające

skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (badanie CAPTIVATE i badania Jain 2019) opisane jako dodatkowe dowody naukowe.

2. Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem pozostałych komparatorów, tj. wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem, fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem oraz bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem. Porównanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem możliwe było poprzez zidentyfikowane badanie kliniczne porównujące stosowanie schematu I+V ze schematem C+G (badanie GLOW) oraz [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w „dobrym” stanie zdrowia (populacja FIT), w przypadku porównania ze schematami FCR i BR nie jest możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym celem przeprowadzenia omawianych porównań wykorzystano [REDACTED]

4. Porównanie schematu I+V ze schematem FCR przeprowadzono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku porównania ze schematem BR wykorzystano dane [REDACTED]

[REDACTED] Oba porównania mają ograniczenie, jednak ze względu na brak innych danych stanowią jedyną możliwość porównania analizowanych schematów.

5. W [REDACTED] ocenie skuteczności ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem uwzględniono [REDACTED]

Ograniczenie przeprowadzonego porównania [REDACTED] I+V vs V+G stanowi [REDACTED]

Do badań GLOW i [REDACTED] włączono chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową niekwalifikujących się do leczenia schematami opartymi na fludarabinie (zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej są to chorzy w „złym” stanie zdrowia; populacja UNFIT). [REDACTED]

Mediany okresów obserwacji w badaniach włączonych do analizy wynosiły:

- GLOW: 27,7 mies. lub 34,1 mies. (publikacja Kater 2022);

5. W przypadku porównaniu ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze schematem FCR wykorzystano dane

6. W przypadku porównania I+V ze schematem BR wykorzystano dane

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego pod kątem badań wtórnych oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono również badań dotyczących efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych (dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak zaznaczyć, że badanie dla analizowanej interwencji zostało opublikowane w maju 2022 roku, a połączenie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w analizowanej populacji chorych zostało zarejestrowane w sierpniu 2022 roku

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie przedstawiono opisu jakości badań wykorzystanych w uzupełnieniu analiz HTA do wykonania z dodatkowymi komparatorami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) porównanie bezpośrednie – badanie GLOW

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w badaniu GLOW – przeżycie

Punkt końcowy	Okres obserwacji [m-ce]	Ni/Nk	I+V [m-ce]	C+G [m-ce]	HR [95% CI]	p
OS	23	106/105	Bd	Bd	1,048 [0,454; 2,419]	ns
	34	106/105	Bd	Bd	0,760 [0,352; 1,642]	ns
PFS (w ocenie niezależnej komisji)	23	106/105	nie osiągnięto [31,2; nie osiągnięto]	21,0 [16,6; 24,7]	0,216 [0,131; 0,357]	<0,001
	34	106/105	Bd	Bd	0,212 [0,129; 0,349]	<0,001

Punkt końcowy	Okres obserwacji [m-ce]	Ni/Nk	I+V [m-ce]	C+G [m-ce]	HR [95% CI]	p

Ni - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję, Nk - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator; OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progressions-free survival)

W badaniu GLOW w grupie przyjmującej ibrutynib + wenetoklaks (I+V) w porównaniu do grupy przyjmującej chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) w okresie obserwacji 23, 34 [redacted] miesiąca zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W okresach obserwacji 23 i 34 miesiąca nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), [redacted]

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w badaniu GLOW – odpowiedź na leczenie

Punkt końcowy*	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT/NNH [95%CI]
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

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.

W badaniu GLOW w okresie obserwacji wynoszącym 27,7 mies. w grupie I+V w porównaniu do grupy C+G zaobserwowano statystycznie istotnie częstsze występowanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), natomiast rzadsze występowanie częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania choroby stabilnej (SD) ani progresji choroby (PD).

Ponadto w badaniu GLOW w grupie I+V w porównaniu do grupy C+G zaobserwowano statystycznie istotnie częstsze występowanie ujemnego wyniku minimalnej choroby resztkowej (uMRD) – szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1.2 AKL i rozdz. 1.1.2 Uzupełnienia analiz HTA.

Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs wenetoklaks + obinutuzumab (V+G)

Punkt końcowy	I+V		V+G		I+V vs V+G	
	Ni	Nk	Ni	Nk	OR [95%CI]	p
ORR						
CR						
PR						
SD						
PD						

[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 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) porównanie bezpośrednie – badanie GLOW

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu GLOW

Zdarzenia niepożądane	I+V (N=106)	C+G (N=105)	OR [95%CI], p ^	NNH [95%CI]
Zgon (po 23 mies.)	11 (10,4)	12 (11,4)	OR=0,90 [0,38; 2,13], p=ns	na
Zgon (po 34 mies.)	11 (10,4)	16 (15,2)	OR=0,64 [0,28; 1,46], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane łącznie#	105 (99,1)	99 (94,3)	OR=6,36 [0,75; 53,80], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4 łącznie	73 (68,9)	71 (67,6)	OR=1,06 [0,59; 1,89], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 5 łącznie	7 (6,6)	2 (1,9)	OR=3,64 [0,74; 17,95], p= ns	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	49 (46,2)	29 (27,6)	2,25 [1,27; 4,00], p=006	5 [3; 17]
Nowotwór złośliwy	8 (7,5)	10 (9,5)	OR=0,78 [95%CI: 0,29; 2,05], p=ns	na
Transformacja Richtera	3 (2,8)	2 (1,9)	OR=1,50 [95%CI: 0,25 ;9,16], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4*				
Neutropenia**	37 (34,9)	52 (49,5)	OR=0,55 [95%CI: 0,31; 0,95], p=0003	na
Zakażenia i zarażenia***	16 (15,1)	11 (10,5)	OR=1,52 [0,67; 3,45], p=ns	na
Biegunka	11 (10,4)	1 (1,0)	OR=12,04 [95%CI: 1,53; 95,04], p=0,02	10 [6; 30]
Nadciśnienie tętnicze	8 (7,5)	2 (1,9)	OR=4,20 [0,87; 20,29], p=ns	na
Migotanie przedsionków	7 (6,6)	0 (0)	OR=15,90 [95%CI: 0,90; 282,14], p=ns RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01	15 [8; 62]
Trombocytopenia	6 (5,7)	21 (20,0)	OR=0,24 [95%CI: 0,90; 0,62], p=0,003	na
Hiponatremia	6 (5,7)	0 (0)	OR=13,65 [95%CI: 0,76; 245,40], p=ns; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02	17 [9; 105]
Zespół rozpadu guza	0	6 (5,7)	OR=0,07 [95%CI: 0,004; 1,29], p=ns; RD=-0,06 [95%CI: -0,10; -0,01], p=0,02	na
Zdarzenia niepożądane stopnia 5				
Zapalenie płuc	2 (1,9)	1 (1,0)	OR=2,00 [95%CI: 0,18; 22,40], p=ns	na
Zawał serca	1 (0,9)	0 (0)	OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns	na
Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (0,9)	0 (0)	OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns	na
Cholestaza	0	1 (1,0)	OR=0,33 [95%CI: 0,01; 8,12], p=ns	na

Zdarzenia niepożądane	I+V (N=106)	C+G (N=105)	OR [95%CI], p ^	NNH [95%CI]
Udar niedokrwienny	1 (0,9)	0 (0)	OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns	na
Zatrzymanie akcji serca	1 (0,9)	0 (0)	OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,48], p=ns	na
Nagły zgon	2 (1,9)	0 (0)	OR=5,05 [95%CI: 0,24; 106,42], p=ns	na
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane [^]				
Zakażenia (infekcje) ^{***}	13 (12,3)	9 (8,6)	OR=1,49 [95%CI: 0,61; 3,65], p=ns	na
Migotanie przedsionków	7 (6,6)	0 (0)	OR=15,90 [95%CI: 0,90; 282,14], p=ns; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,01	15 [8; 62]
Niedokrwistość (anemia)	3 (2,8)	2 (1,9)	OR=1,50 [95%CI: 0,25; 9,16], p=ns	na
Biegunka	3 (2,8)	1 (1,0)	OR=3,03 [95%CI: 0,31; 29,60], p=ns	na
Zawał serca	3 (2,8)	0 (0)	OR=7,14 [95%CI: 0,36; 139,86], p=ns	na
Gorączka neutropeniczna	1 (0,9)	3 (2,9)	OR=0,32 [95%CI: 0,03; 3,16], p=ns	na
Reakcje związane z infuzją	0 (0)	3 (2,9)	OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,69], p=ns	na
Zespół rozpadu guza	0 (0)	3 (2,9)	OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,69], p=ns	na
Poszczególne zdarzenia niepożądane ^{^^}				
Biegunka	54 (50,9)	13 (12,4)	7,35 [95%CI: 3,67; 14,72], p<0,00001	2 [95%CI: 2; 3];
Neutropenia	44 (41,5)	61 (58,1)	OR=0,51 [0,30; 0,88], p=0,02	na
Nudności	28 (26,4)	27 (25,7)	OR=1,04 [0,56; 1,92], p=ns	na
Niedokrwistość (anemia)	19 (17,9)	19 (18,1)	OR=0,99 [0,49; 2,00], p=ns	na
Wysypka	18 (17,0)	7 (6,7)	OR=2,86 [1,14; 7,18], p=0,02	9 [5; 58]
Zakażenie dróg moczowych	17 (16,0)	5 (4,8)	OR=3,82 [1,35; 10,78], p=0,01	8 [5; 31]
Zmęczenie	16 (15,1)	10 (9,5)	OR=1,69 [0,73; 3,92], p=ns	na
Obrzęk obwodowy	16 (15,1)	3 (2,9)	OR=6,04 [1,71; 21,42], p=0,005	8 [5; 21]
Wymioty	15 (14,2)	14 (13,3)	OR=1,07 [0,49; 2,35], p=ns	na
Migotanie przedsionków	15 (14,2)	2 (1,9)	OR=8,49 [1,89; 38,13], p=0,005	8 [5; 19]
Zmniejszony apetyt	14 (13,2)	6 (5,7)	OR=2,51 [0,93; 6,81], p=ns	na
Nadciśnienie	14 (13,2)	5 (4,8)	OR=3,04 [1,05; 8,78], p=0,04	11 [6; 121]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (12,3)	14 (13,3)	OR=0,91 [0,40; 2,04], p=ns	na
Trombocytopenia	12 (11,3)	28 (26,7)	OR=0,35 [0,17; 0,74], p=0,006	na
Ból stawów	12 (11,3)	7 (6,7)	OR=1,79 [0,67; 4,73], p=ns	na
Krwawienie z nosa	12 (11,3)	3 (2,9)	OR=4,34 [1,19; 15,86], p=0,03	11 [6; 60]
Zapalenie płuc	11 (10,4)	10 (9,5)	OR=1,10 [0,45; 2,71], p=ns	na
Zaparcie	11 (10,4)	7 (6,7)	OR=1,62 [0,60; 4,36], p=ns	na
Hiperfosfatemia	11 (10,4)	0 (0)	OR=25,41 [1,48; 437,03], p=0,03	9 [6; 22]
Kaszel	9 (8,5)	11 (10,5)	OR=0,79 [0,31; 2,00], p=ns	na
Gorączka	7 (6,6)	20 (19,0)	OR=0,30 [0,12; 0,75], p=0,009	na
Dreszcze	2 (1,9)	12 (11,4)	OR=0,15 [0,03; 0,68], p=0,01	na
Reakcje związane z infuzją	0	31 (29,5)	OR=0,01 [0,001; 0,18], p=0,002	na

[^] wyniki dla parametru RD przedstawiono w tabeli jedynie w przypadku, gdy dla RD różnica była istotna statystycznie, ale nie osiągnęła istotności statystycznej dla OR. Wszystkie wyniki znajdują się w rozdz. 6.1 AKL wnioskodawcy

[#]na podstawie clinicaltrials.gov; ^{*}przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion; ^{**}uwzględnia m. in. zmniejszenie liczby neutrofilii i gorączkę neutropeniczną; ^{***}uwzględnia wiele zdarzeń niepożądanych (m. in. zapalenie płuc); [^]przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 2% chorych w jednym z ramion; ^{^^}przedstawiono zdarzenia występujące u co najmniej 10% chorych w jednym z ramion.

W badaniu GLOW w grupie przyjmującej ibrutynib + wenetoklaks (I+V) zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 99,1% pacjentów, w grupie chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) – u 94,3% pacjentów, różnie nie osiągnęły istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. w obu grupach odnotowano u ok. 2/3 pacjentów, z czego najczęściej występowała neutropenia, odpowiednio u 34,9% i 49,5% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie I+V

wystąpiły u 46,2% pacjentów, w grupie C+G u 27,6% pacjentów, zaobserwowana różnica osiągnęła istotność statystyczną. W okresie obserwacji wynoszącym 34 miesiące zgon odnotowano u 10,4% pacjentów z grupy I+V i 15,2% pacjentów w grupie C+G.

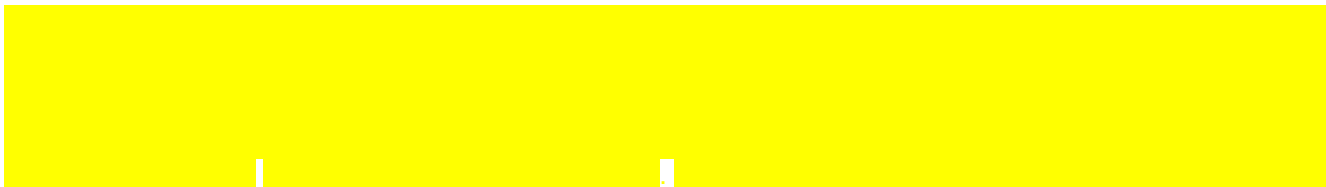
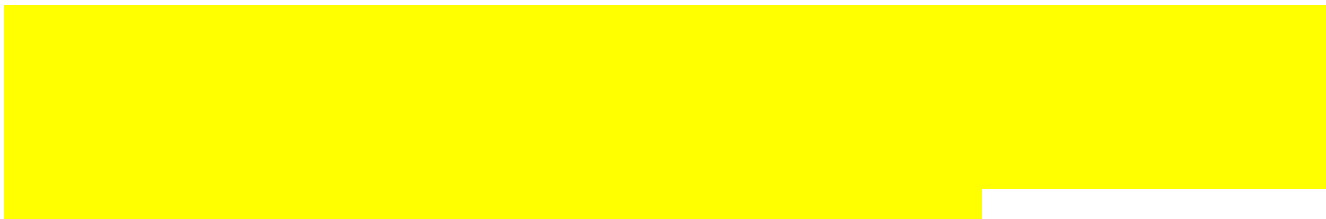
W grupie I+V w porównaniu do grupy C+G statystycznie istotnie częściej wystąpiły: biegunka (w grupie I+V u około połowy pacjentów, w grupie C+G u 12,4%), wysypka, zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy, migotanie przedsionków, nadciśnienie, krwawienie z nosa, hiperfosfatemia. Natomiast statystycznie istotnie rzadziej wystąpiły: neutropenia, trombocytopenia, gorączka, dreszcze, reakcje związane z infuzją.



Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs wenetoklaks + obinutuzumab (V+G)



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



Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs fludarabina + cyklofosamid + rytuksymab (FCR)

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs bendamustyna + rytuksymab (BR)

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs ibrutynib w monoterapii (I)

[Redacted]

Ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs akalabrutynib (ACALA)

[Redacted]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

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

ChPL Imbruvica

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry, neutropenia, trombocytopenia, limfocytoza, zawroty głowy, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, dyspepsja, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Imbruvica. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że odnaleziono tylko jedyne badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z wybranych komparatorów – badanie GLOW porównujące ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs chlorambucyl + obinutuzumab (C+G). Ponadto badanie GLOW nie obejmuje całej wnioskowanej populacji, gdyż obejmowało jedynie pacjentów bez delecji 17p, a mutacja w genie TP53 występowała tylko u kilku procent pacjentów (grupa I+V: 6,6%, grupa C+G: 1,9%. Dodatkowo do badania włączono chorych starszych (mediana wieku odpowiedni 71 lat i 72 lata) w złym stanie zdrowia (klirens kreatyniny < 70 ml/min i CIRS na poziomie 8-9 w zależności od ramienia).

W badaniu GLOW w grupie I+V w porównaniu do grupy przyjmującej chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) w okresie obserwacji 23, 34 [redacted] miesiąca zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W okresach obserwacji 23 i 34 miesiąca nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), [redacted]

Dla pozostałych komparatorów przeprowadzono [redacted], które cechowały się pewnymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w populacji. [redacted]

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 wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce ibrutynibu (Imbruvica) w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), a dodatkowo przedstawiono koszt zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów efektywności (CEA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano ze schematami fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) oraz bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) w subpopulacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia, natomiast w subpopulacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia komparatorami były: schematy chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G). Dodatkowo, na prośbę AOTMiT, wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów wnioskowanej terapii oraz monoterapii akalabrutynibem i ibrutynibem.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) ze względu na brak współpłacenia przez pacjentów za analizowane terapie (refundacja w ramach programu lekowego).

Horyzont czasowy

Przyjęto 30-letni horyzont czasowy w populacji chorych w złym stanie zdrowia (UNFIT) oraz 40-letni horyzont czasowy w populacji chorych w dobrym stanie zdrowia (FIT).

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model globalny (semi-Markowa) przygotowany przez firmę [REDACTED]. Adaptacja modelu objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów rutynowej opieki kontrolnej, kosztów leczenia działań niepożądanych, a także kosztów opieki terminalnej.



Rysunek 2. Schemat struktury modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Horyzont czasowy w modelu podzielono na 4-tygodniowe cykle

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 7 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono dwie populacje w oparciu o badanie GLOW (badanie III fazy) oraz badanie CAPTIVATE (badanie II fazy):

- Populacja w ogólnym złym stanie zdrowia (UNFIT) - pacjenci starsi (mediana wieku 71 lat) i w gorszym ogólnym stanie zdrowia, nie kwalifikujący się do leczenia pełną dawką fludarabiny (obejmuje pacjentów ≥ 65 roku życia bez mutacji del17p, CIRS >6 i/lub CrCl <70 ml/min oraz pacjentów w wieku 18 – 64 lat z chorobami współistniejącymi, co pokrywa się z populacją badania GLOW);
- Populacja w ogólnym dobrym stanie zdrowia (FIT) - pacjenci młodszy (mediana wieku 58 lat), kwalifikujący się do leczenia pełną dawką fludarabiny (obejmuje pacjentów bez mutacji del17p, z wynikiem CIRS ≤ 6 , CrCl ≥ 70 ml/min i ECOG PS <2 , co pokrywa się z podgrupą pacjentów bez mutacji del17p w kohorcie o określonym czasie leczenia w badaniu CAPTIVATE).

Wykorzystane w modelu źródła danych klinicznych dla obu populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Źródła danych klinicznych przejętych w modelu wnioskodawcy

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ ograniczenia badania	Uzasadnienie
Populacja o ogólnym dobrym stanie zdrowia (kwalifikująca się do leczenia FCR)					
CAPTIVATE	38,7 mies.	Tak	I+V PFS z 1L stanowią źródła danych HR vs FCR	Populacja kwalifikująca się do FCR Jednoramienne badanie II fazy oceniające kohortę FD; kohortę FD bez del17p zastosowano do modelowania.	Jedyne dane dostępne dla I+V w populacji kwalifikującej się do leczenia FCR.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Populacja o ogólnym złym stanie zdrowia (niekwalifikująca się do leczenia FCR)					
GLOW	34,1 mies. (CSR)	Tak	Ekstrapolacja PFS 1L I+V i C+G Śmiertelność dla C+G dla stanu PFS 1L dla wszystkich komparatorów	I+V vs C+G Populacja niekwalifikująca się do leczenia FCR Wykluczenie del17p Włączenie pacjentów w wieku ≥65 lat, lub od 18-64 lat z wynikiem CIRS >6 lub CrCl <70 ml/min	Badanie RCT III fazy Dostarcza dane <i>head-to-head</i> dla I+V vs C+G Dostępne PLD Jedyne dane dostępne dla stosowania I+V w populacji niekwalifikującej się do FCR
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie kliniczne	Mediana czasu obserwacji	Dostępne IPD	Wykorzystanie badania w analizie	Cechy/ ograniczenia badania	Uzasadnienie
Populacja o ogólnym złym i ogólnym dobrym stanie zdrowia					
RESONATE (subpopulacja chorych leczonych 1-2 liniami)	65 mies. (analiza końcowa)	Tak	PFS 2L, zgon w 2L PFS i śmiertelność w PPS dla wszystkich terapii	Ibrutyn b vs ofatumumab Populacja R/R CLL Mediana wieku w badaniu RESONATE (68 lat) jest niższa niż początkowy wiek populacji UNFIT z badania GLOW (71 lat)	Badanie RCT III fazy Niedojrzałe dane OS w badaniach GLOW i CAPTIVATE wymagają użycia danych zewnętrznych Ramię ibrutynibu z RESONATE (subpopulacja chorych leczonych 1-2 liniami) dostarcza danych zastępczych dla PFS u pacjentów z progresją po 1L. Preferowane podejście w porównaniu z innymi badaniami z długoterminową obserwacją (70 mies. ECOG 1912) ze względu na dostęp IPD oraz wyraźne odzwierciedlenie rokowania pacjentów z R/R CLL otrzymujących BTKi Pacjenci z R/R CLL są podobni we wszystkich populacjach W ocenie NICE dla akalabrutynibu w 1L CLL w populacji niekwalifikującej się do FCR (NICE 2021) wykorzystano przeżycie po progresji choroby z badania RESONATE.

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab; BTKi - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona; CIRS - skala obciążenia pacjenta chorobami (*Cumulative Illness Rating Scale*); CLL - przewlekła białaczka limfocytowa; CrCl - klirens kreatyniny; del17p - delecja 17p; FCR - fludarabina + chlorambucyl + rytuksymab; FD- określony czas trwania; HR - współczynnik ryzyka; I+V - ibrutynib + wenetoklaks; C+G - obinutuzumab + chlorambucyl; R/R - nawrót/oporność; V+G - wenetoklaks + obinutuzumab

Źródła przejść między stanami zdrowia dla populacji UNFIT oraz FIT przedstawiono w poniższych tabelach. Poszczególne wartości oraz szerszy opis uwzględnionych danych znajduje się w rozdz. 7.5 i 7.6 AE wnioskodawcy.

Tabela 26. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla populacji UNFIT uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Tabela 27. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla populacji FIT uwzględnione w modelu wnioskodawcy

i chemioterapii lub w oparciu o postępowania przetargowe. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w analizie wartości kosztów.

Tabela 29. Przyjęte w modelu koszty komparatorów

Substancja czynna	Koszt, PLN/mg	Źródło
Bendamustyna	1,34	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych
Rytuksymab	4,17	
Chlorambucyl	1,62	Postępowanie przetargowe – na podstawie AWA Calquence 2021
Obinutuzumab	6,31	Przetarg EZP/4/21 Zakup (dostawa) produktów leczniczych - 16 pakietów
Wenetoklaks	1,30	Przetarg SSM.DZP.200.150.2021. Dostawa leku Venetoclax
Fludarabina	3,67	Postępowanie przetargowe – na podstawie AWA Calquence 2021
Cyklofosfamid	0,06	Postępowanie przetargowe – na podstawie AWA Calquence 2021
Akalabrutynib	1,67	Postępowanie przetargowe

Dawkowanie

W analizie przyjęto dawkowanie ibrutynibu takie jak w badaniu GLOW, tj. w dawce 420 mg raz dziennie przez 15 cykli. Podawanie wenetoklaksu rozpoczęto po 3 cyklach (28-dniowych) stosowania ibrutynibu i podawano łącznie przez 12 cykli. Dawka początkowa wenetoklaksu wynosiła 20 mg raz na dobę przez 7 dni, którą stopniowo zwiększano przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg.

Dawkowanie komparatorów uwzględnionych w analizie przedstawiono w tabeli poniżej. Dla substancji czynnych podawanych w populacji chorych w dobrym stanie zdrowia (tj. fludarabina, cyklofosfamid, bendamustyna i rytuksymab) do obliczeń przyjęto powierzchnię ciała na poziomie 2,1 m² (oszacowane przy założeniu wzrostu 177,4 cm na podstawie badania [redacted]). Dla substancji czynnych podawanych w populacji chorych w złym stanie zdrowia (tj. chlorambucyl i rytuksymab) do obliczeń przyjęto odpowiednio masę ciała na poziomie 77,0 kg (na podstawie badania GLOW) oraz powierzchnię ciała na poziomie 1,9 m² (oszacowane przy założeniu wzrostu 167,6 cm na podstawie badania GLOW).

Tabela 30. Dawkowanie komparatorów przyjęte w modelu wnioskodawcy

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie
FCR	[redacted]	fludarabina w dawce 25 mg/m ² powierzchni ciała w dniach od 1.do 3. każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli), cyklofosfamid w dawce 250 mg/m ² powierzchni ciała w dniach od 1.do 3. każdego cyklu (6 cykli) oraz rytuksymab w dawce 375 mg/m ² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m ² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).
BR	[redacted]	bendamustyna w dawce 90 mg/m ² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m ² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m ² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6)..
C+G	Badanie GLOW	chlorambucyl doustnie w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i obinutuzumab w dawce 1000 mg dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli (cykle 2-6).
V+G	[redacted]	12 (28-dniowych) cykli wenetoklaksu, w tym: 6 cykli w skojarzeniu z obinutuzumabem, a następnie 6 cykli stosowania wenetoklaksu w monoterapii. Obinutuzumab jest podawany w dawce 1000 mg dożylnie w 1., 8. i 15. dniu 1. cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych cykli (cykle 2-6). W 22. dniu 1. cyklu należy rozpocząć 5-tygodniowy schemat miareczkowania dawki wenetoklaksu i kontynuować do 28. dnia 2. cyklu włącznie. Po zakończeniu schematu miareczkowania dawki, wenetoklaks podawany jest w dawce 400 mg raz dziennie od 1. dnia 3. cyklu do ostatniego dnia 12. cyklu.

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab, C - chlorambucyl, FCR - Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, G - obinutuzumab, V - wenetoklaks

W analizie wnioskodawca uwzględnił również leczenie w ramach 2 linii następującymi terapiami: wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem, ibrutynib w monoterapii, wenetoklaks w monoterapii oraz bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem. Dawkowanie tych leków przyjęto zgodnie z ChPL Imbruvica, Venclyxto, natomiast

dawkowanie bendamustyny w ramach 2. linii leczenia CLL przyjęto zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, tj. bendamustyna w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała w 1. i 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu (6 cykli) i rytuksymab w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia 1. cyklu, a następnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała 1. dnia kolejnych cykli (cykle 2-6).

Dodatkowo w modelu ekonomicznym uwzględniono średnie względne intensywności dawek dla poszczególnych schematów. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 31. Średnie względne intensywności dawek przyjęte w modelu

Schemat	Substancja	Średnia względna intensywność dawki	Źródło danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab, C - chlorambucyl, FCR - fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab, I - ibrutynib, G - obinutuzumab, R - rytusymab, V - wenetoklaks

Koszty podania leków

W przypadku leków podawanych doustnie (ibrutynib, wenetoklaks, chlorambucyl) przyjęto zerowy koszt podania. W przypadku leków podawanych dożylnie finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii (bendamustyna, rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) założono, że podanie będzie odbywać się w ramach świadczenia hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku, natomiast leki podawane dożylnie finansowane w ramach programów lekowych (obinutuzumab) - w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

Przyjęte koszty podania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Koszty podania leków przyjęte w modelu wnioskodawcy

Schemat	Liczba podań w cyklu	Koszt podania, PLN/cykl
FCR (cykle 1-6)	3	1 170,00
BR (cykl 1-6)	2	780,00
C+G (cykl 1)	3	1 460,12
C+G (cykle 2-6)	1	486,72
V+G (cykl 1)	3	1 460,12
V+G (cykle 2-6)	1	486,72
V+R (cykle 3-6)	1	390,00

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab, C - chlorambucyl, FCR - fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab, G - obinutuzumab, R - rytusymab, V - wenetoklaks

Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszty diagnostyki i monitorowania dla poszczególnych terapii przyjęto jako koszty diagnostyki w finansowanych ze środków publicznych programach lekowych odpowiednich dla tych terapii, tj. w PL B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem”, PL B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem” oraz PL B.103. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem”. W przypadku schematów stosowanych w ramach chemioterapii w 1. linii (FCR, BR) koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii (przyjęto rozliczenie co 2 miesiące, tj. 6 razy w roku).

Koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Koszt badań w poszczególnych stanach zdrowia przyjęte w modelu wnioskodawcy

Schemat	Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN/cykl]
I+V / I w monoterapii	199,16
C+G	169,19
V+G / V+R / V w monoterapii – I rok	248,53
V+G / V+R / V w monoterapii – II rok	83,56
FCR / BR	124,37

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab, C - chlorambucyl, FCR - fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab, G - obinutuzumab, I - brutynib, R - rytusymab, V - wenetoklaks

Koszt opieki terminalnej

Koszt opieki terminalnej (6 611,93 zł) przyjęto jako średnią analogicznych kosztów oszacowanych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2021 (Calquence, Venclyxto, Imbruvica).

Koszt leczenia działań niepożądanych

Wycenę kosztów leczenia przypisano wg kosztów odpowiedniej grupy JGP. Wartości wycen przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu wnioskodawcy

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Alergia	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S33: choroby alergiczne >17 r.ż.	2 362,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Anemia	średnia ważona kosztów hospitalizacji w grupach JGP S05, S06 i S07: zaburzenia krzepności, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni i liczby hospitalizacji w poszczególnych grupach	3 610,23	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Ból stawów	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 129/2022/DSOZ
Migotanie przedsionków	hospitalizacja w ramach grupy JGP E61: zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.	2 065,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Niewydolność serca/zaburzenia serca i płuc/inne zaburzenia serca	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z grup JGP (w zależności od zaburzeń; średnia) - E61: Zaburzenia rytmu > 69 r.ż. lub z pw.; D37E: inne choroby układu oddechowego >65 r.ż.	2 381,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zawał serca	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP E56: choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw.	2 467,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ

Zdarzenie niepożądane	Założenia	Koszt leczenia	Źródło
Biegunka	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP F46: choroby jamy brzusznej	1 830,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Gorączka neutropeniczna/neutropenia/zmniejszenie liczby neutrofilii	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia): neutropenia - S05 /S06 / S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); gorączka neutropeniczna - S55E: gorączka niejasnego pochodzenia >65 r.ż.; zmniejszenie liczby neutrofilii - S03 - choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 213,74	AWA Venclyxto 2020, BIA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Nadciśnienie tętnicze	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP E88 nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	1 559,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Hiponatremia	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP K26: zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 653,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zespół rozpadu guza			CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Infekcje	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S04: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego < 2 dni	1 195,00	CEA Calquence 2021, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Reakcja związana z infuzją leku	założenie, że leczenie reakcji związanych z infuzją ma miejsce w ramach hospitalizacji związane z podaniem leku	0,00	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zwiększenie liczby limfocytów	hospitalizacja rozliczana w ramach grupy JGP S03: choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 825,00	BIA Venclyxto 2020; Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zmniejszenie liczby limfocytów/limfocytoza	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia): małopłytkowość/leukocytopenia/leukocytoza/limfocytoza - S05/S06/S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni (średnia ważona liczbą hospitalizacji); zmniejszenie liczby płytek krwi/zmniejszenie liczby białych krwinek/zmniejszenie liczby limfocytów - S03: Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego >1 dnia	3 717,62	AWA Venclyxto 2020, BIA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Zmniejszenie liczby płytek krwi/małopłytkowość			
Zmniejszenie liczby białych krwinek/leukocytopenia/leukocytoza			
Zapalenie płuc	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach grupy JGP: D48 zapalenie płuc	1 602,00	AWA Venclyxto 2020, Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia ważona) - H87C /H87D/ H89C /H89D /H96CE /H96CF /H96D: choroby zapalne stawów i tkanki łącznej < 4 dni, choroby zapalne stawów i tkanki łącznej > 3 dni, choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni, choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni, układowe choroby tkanki łącznej > 65 r. ż, układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż., układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni.	2 983,96	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	koszt hospitalizacji rozliczany w ramach jednej z odpowiednich grup JGP (średnia ważona) - F16E/F16F/F46: choroby żołądka i dwunastnicy > 65 r.ż., choroby żołądka i dwunastnicy < 66 r. ż, choroby jamy brzusznej.	2 062,03	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ, Statystyki JGP

Użyteczności stanów zdrowia

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej (analiza użyteczności kosztów, CUA)

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

Analiza wnioskodawcy wykazała, [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto leku dla analizy CUA, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. [REDACTED]

Tabela 38. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktu Imbruvica

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

¹⁰ 175 926 zł/QALY

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab, C - chlorambucyl, FCR - fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, G - obinutuzumab, I - ibrutynib, R - rytusymab, V - wenetoklaks,

Wg wnioskodawcy **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w ramach analizy klinicznej wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych wyższą skuteczność nad komparatorem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (schematem chlorambucyl + obinutuzumab).

Jednak 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),

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną. Przetestowano po 8 alternatywnych scenariuszy analizy dla każdego z porównywanych komparatorów (szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdz. 8). Testowane parametry oraz zakres ich zmienności przedstawiono w tabelach poniżej.

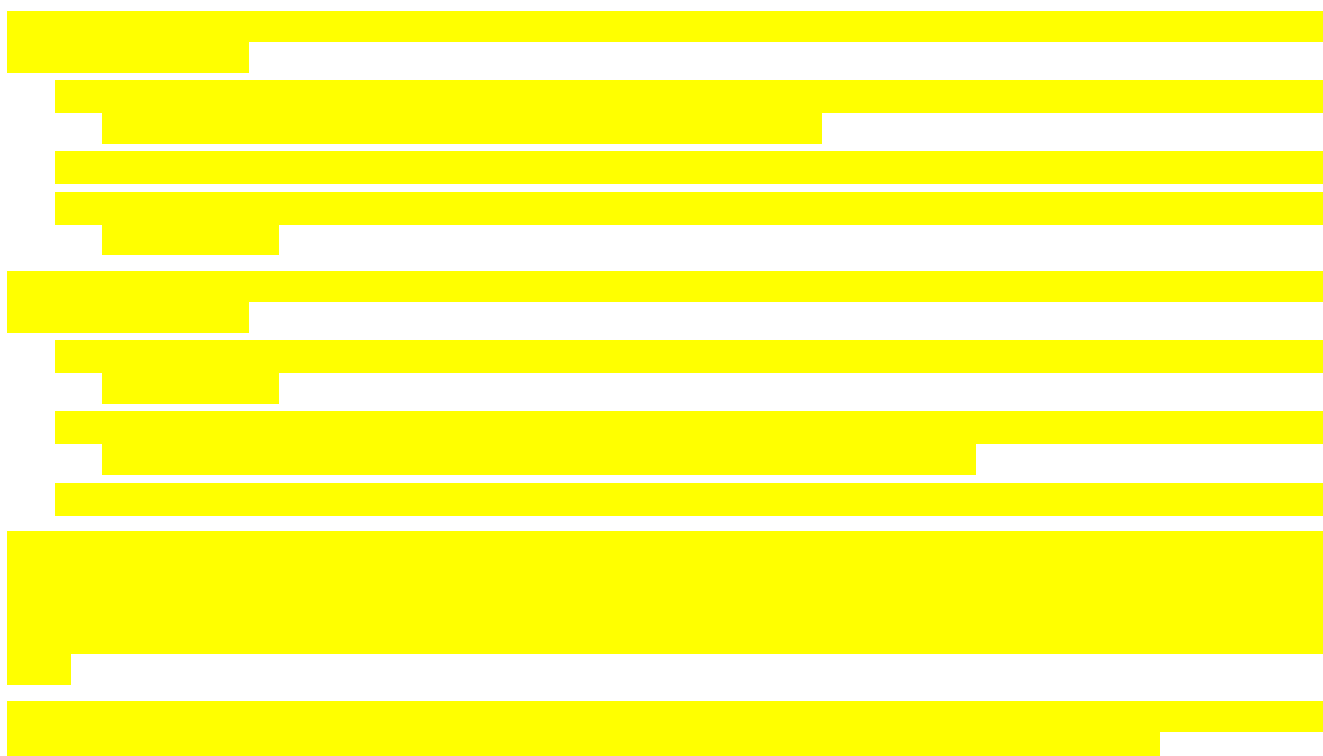
Tabela 39. Scenariusze analizy wrażliwości wnioskodawcy

1	rozkład PFS dla I+V				
2A	masa ciała pacjentów	77,0 kg	badanie GLOW	+20%	Założenie wnioskodawcy
2B				-20%	
3A	powierzchnia ciała pacjentów	1,9 m ²	badanie GLOW	+20%	Założenie wnioskodawcy
3B				-20%	
4	intensywność dawkowania		I+V, C+G: badanie GLOW; I: RESONATE-2, V (V+R): NICE 2019	100%	Założenie wnioskodawcy
5	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	Założenie wnioskodawcy	uwzględnienie terapii refundowanych, nierefundowanych i badań klinicznych	Założenie wnioskodawcy
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)
Porównanie I+V vs V+G					

1	rozkład PFS dla I+V				
2	HR dla porównania I+V vs V+G w zakresie PFS				
3A	powierzchnia ciała pacjentów	1,9 m ²	badanie GLOW	+20%	Założenie wnioskodawcy
3B				-20%	
4	intensywność dawkowania		I+V, badanie GLOW; I: RESONATE-2, V+R: NICE 2019	100%	Założenie wnioskodawcy
5	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	Założenie wnioskodawcy	uwzględnienie terapii refundowanych, nierefundowanych i badań klinicznych	Założenie wnioskodawcy
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)
Porównanie I+V vs FCR i I+V vs BR					
1	rozkład PFS dla FCR				
2A	HR dla porównania I+V vs FCR w zakresie PFS				
2B					
3A	powierzchnia ciała pacjentów	2,1 m ²	badanie CAPTIVATE	+20%	Założenie wnioskodawcy
3B				-20%	
4	intensywność dawkowania			100%	Założenie wnioskodawcy
5	Podstawowe użyteczności stanów zdrowia				
6	rozkład leczenia w II linii	uwzględnienie jedynie terapii refundowanych	Założenie wnioskodawcy	uwzględnienie terapii refundowanych, nierefundowanych i badań klinicznych	Założenie wnioskodawcy
7	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)

Skróty: BR - bendamustyna + rytuksymab, C - chlorambucyl, FCR - fludarabina+cyklofosfamid+rytuksymab, I - ibrutynib, G - obinutuzumab, R - rytusymab, V - wenetoklaks

Analiza jednokierunkowa

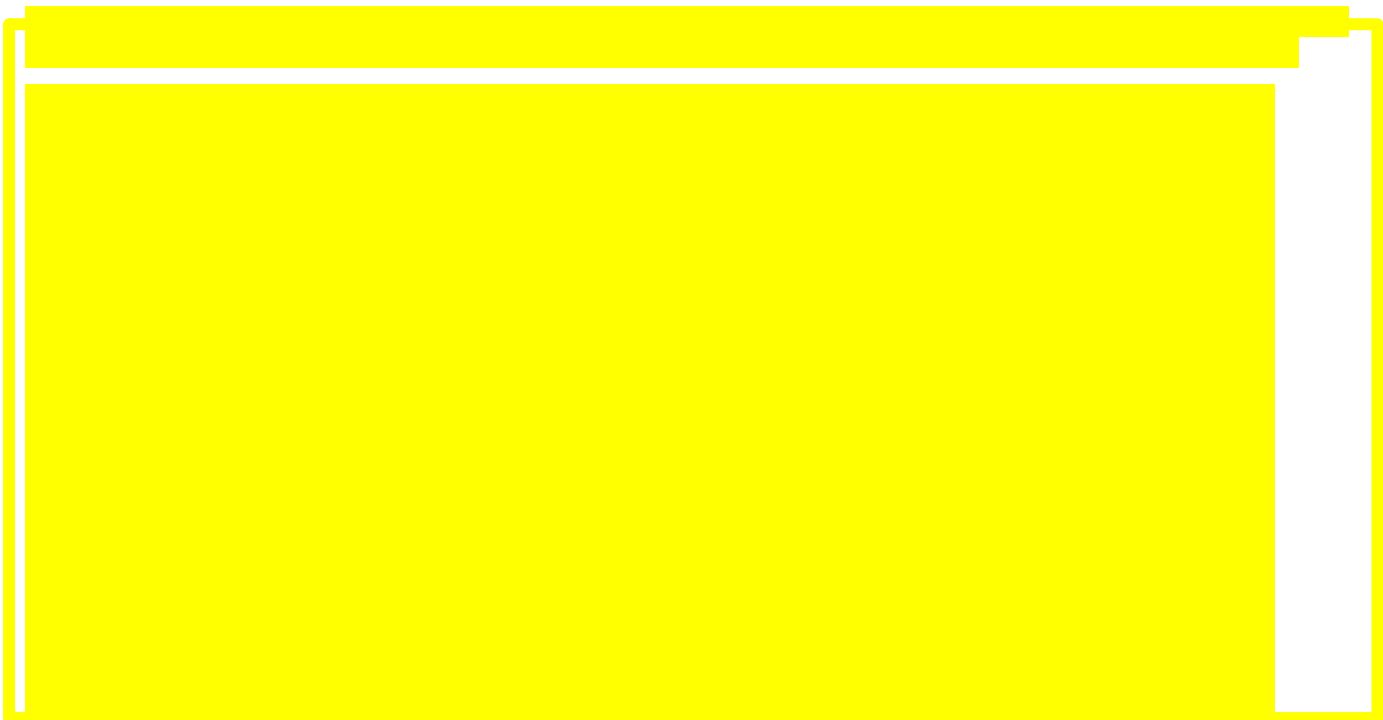


Probabilistyczna analiza wrażliwości

W analizie probabilistycznej (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne (100 iteracji) symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.



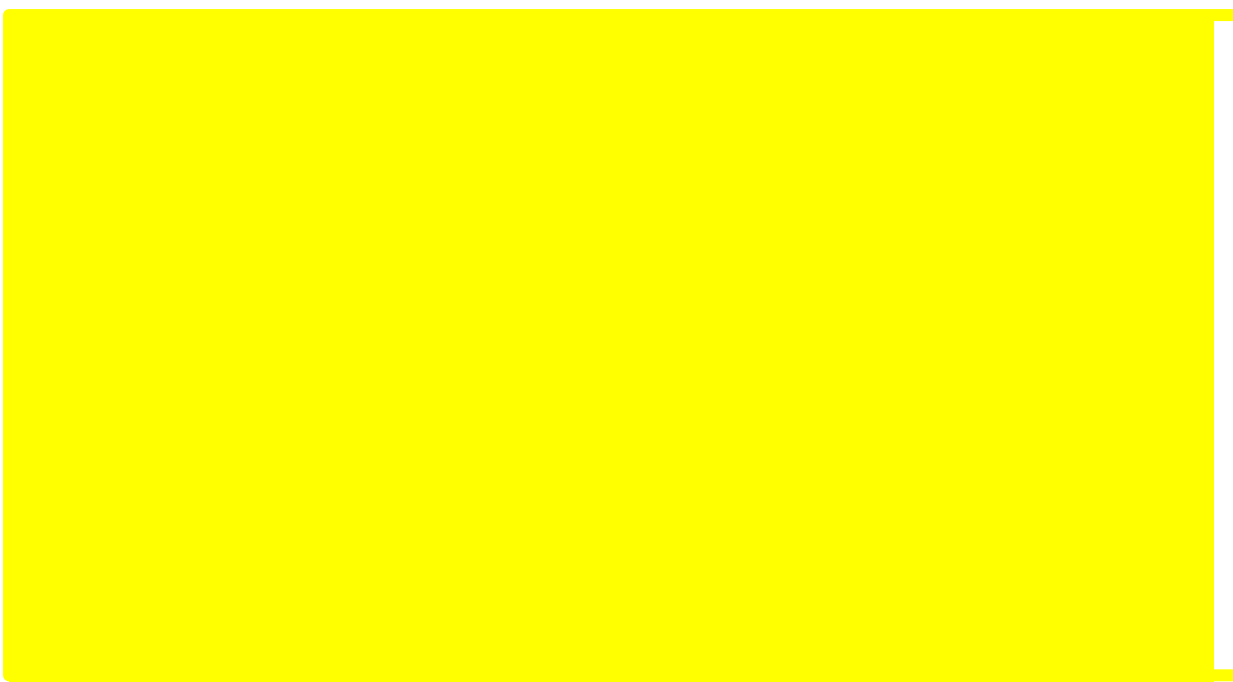
Rysunek 3. Wyniki PSA dla porównania IFV vs FCR



Rysunek 4. Wyniki PSA dla porównania I+V vs BR



Rysunek 5. Wyniki PSA dla porównania I+V vs C+G



Rysunek 6. Wyniki PSA dla porównania I+V vs V+G

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	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?	?	<p>W analizie CUA pominięto porównanie wnioskowanej terapii ze schematem chlorambucylu z rytuksymabem (C+R) oraz z monoterapiami akalabrutynibem i ibrutynibem. Wg wnioskodawcy akalabrutynib i ibrutynib są nowymi terapiami w I linii CLL (są refundowane od stycznia 2023 roku) i nie stanowią jeszcze praktyki klinicznej w Polsce, natomiast schemat C+R stosowany jest przez mały odsetek chorych. Na prośbę AOTMiT wnioskodawca przedstawił proste zestawienie kosztów wnioskowanej terapii oraz monoterapii akalabrutynibem i ibrutynibem.</p> <p>W opinii analityków Agencji terapie te powinny zostać jednak ujęte jako komparatory w analizie CUA, a szersze uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA.</p>
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów efektywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego ze względu na wnioskowany sposób refundacji (w ramach PL) i związany z tym brak współfinansowania leku przez pacjentów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia dla ramion I+V i C+G w analizie wykorzystano wyniki badania klinicznego III fazy GLOW. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania baz danych wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących stosowanie I+V ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G), a także schematami FCR i BR. W populacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia (populacja FIT)
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 30-letni horyzont czasowy w populacji chorych w złym stanie zdrowia (UNFIT) oraz 40-letni horyzont czasowy w populacji chorych w dobrym stanie zdrowia (FIT).
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 10)

1. Dla populacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia dla ramion I+V i C+G w analizie wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności (czas przeżycia wolny od progresji) i bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia) pochodzące z oceny całej populacji chorych uczestniczących w badaniu klinicznym III fazy GLOW. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem. W związku z tym w celu uwzględnienia w modelu skuteczności schematu V+G

Komentarz analityków:

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem ze stosowaniem FCR oraz bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem

(BR). Ze względu na brak kontrolowanych badań klinicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w populacji chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ogólnym dobrym stanie zdrowia (populacja FIT) nie było możliwe przeprowadzenie standardowego porównania pośredniego metodą Buchera lub za pomocą metaanalizy sieciowej. W celu uwzględnienia w modelu skuteczności schematów I+V i BR

Porównanie I+V vs FCR zostało przeprowadzone z uwzględnieniem danych

Komentarz analityków:

3. Wartość użyteczności chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w stanie bez progresji przyjęto na podstawie
4. W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w porównaniu z wybranymi komparatorami, tj. fludarabiną w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem, bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem i wenetoklaksem w połączeniu z obinutuzumabem w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, co stanowi ograniczenie analizy, ze względu na brak możliwości odniesienia wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W opinii analityków Agencji monoterapie akalabrutynibem oraz ibrutynibem powinny zostać uwzględnione w analizie jako komparatory. Biorąc pod uwagę długość procesu refundacyjnego w momencie ewentualnego rozpoczęcia refundacji wnioskowanego schematu I+V akalabrutynib i ibrutynib będą najprawdopodobniej stanowiły już powszechną praktykę kliniczną w Polsce.

W rozdziale 5.3.4 w ramach obliczeń własnych, analitycy przedstawili poglądowe zestawienie kosztów 15 cykli leczenia schematem ibrutynib + wenetoklaks oraz monoterapiami akalabrutynibem i ibrutynibem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 10)

1. *Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych () jest niepełna dojrzałość danych oraz konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania zapewniając dożywnośćni horyzont analizy. Testowano wiele modeli parametrycznych i dopasowywano do obserwowanych krzywych PFS. Odpowiednie rozkłady wybrano uwzględniając wiarygodność kliniczną dopasowania oraz kryteria informacyjne AIC i BIC. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości.*

2.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W modelu wnioskodawcy przyjęto średnią cenę rytuksymabu stosowanego w ramach PL i chemioterapii. Zdaniem analityków Agencji, zważywszy na przyjęte komparatory zasadnym byłoby przyjęcie ceny tego leku refundowanego w ramach chemioterapii (3,60 zł/mg vs 4,17 zł/mg, wg Komunikatu DGL nt. średniego kosztu rozliczania substancji czynnych w ramach PL i chemioterapii).

Jednak szacunkowe obliczenia analityków wykazały, że uwzględnienie niższych cen obu leków w modelu nie wpływa znacząco na wyniki analizy

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.13 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie pośrednich obliczeń pod kątem odniesień (czy są one powiązane z prawidłowymi komórkami itp.), wdrożenia (czy używane są prawidłowe znaki dla parametrów itp.) oraz trafności przewidywanych wyników. Oczekowaną funkcję parametrów sprawdzono za pomocą analizy wrażliwości uwzględniając wartości ekstremalne.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie odnalazł opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca nie odnalazł opublikowanych analiz ekonomicznych dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w pierwszej linii leczenia, zatem nie przeprowadził potencjalnych różnic w wynikach i założeniach.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji wewnętrznej można uznać za wystarczającą, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

Po dacie złożenia wniosku opublikowana została rekomendacja brytyjskiej agencji NICE 2023 dotycząca leczenia I linii przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) schematem ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem, która szerzej opisana została w rozdziale 9 niniejszej AWA.

Przeprowadzona w ramach tej rekomendacji analiza ekonomiczna uwzględniała podział na dwie subpopulacje: pacjentów kwalifikujących się do leczenia schematami chemioterapii opartymi na fludarabinie i bendamustynie (ang. FCR/BR suitable, gdzie komparatorami były właśnie te dwa schematy) oraz na pacjentów niekwalifikujących się do leczenia FCR/BR (ang. FCR/BR unsuitable).

Tę drugą subpopulację (FCR/BR unsuitable) dodatkowo podzielono na subpopulacje pacjentów bez delecji 17p i mutacji TP53 i pacjentów z del17p/mutTP53. W subpopulacji FCR/BR unsuitable jako komparatory uwzględniono: akalabrutynib w monoterapii (AKA), schemat obinutuzumabu z chlorambucylem (G+C), ibrutynib w monoterapii (I), schemat idelasibu z rytuksymabem (IDE+R) oraz schemat wenetoklaksu z obinutuzumabem (V+C). Wg NICE wnioskodawca nie dostarczył dowodów skuteczności wnioskowanej terapii w porównaniu do schematu IDE+R oraz schematu chemioterapii BR.

Dla porównania wnioskowanej terapii ze schematem FCR wartości ICUR mieściły się poniżej progu opłacalności. W przypadku porównania ze schematami obinutuzumabu z chlorambucylem oraz wenetoklaksu z obinutuzumabem wnioskowana terapia była tańsza i bardziej skuteczna (dominowała). Natomiast w porównaniu z monoterapiami ibrutynibem czy akalabrutynibem schemat I+V był tańszy i mniej skuteczny, ale w każdym ze scenariuszy wnioskowaną terapię oceniono jako kosztowo opłacalną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji postanowili przedstawić zestawienie 6-miesięcznych kosztów stosowania wnioskowanej terapii w porównaniu do komparatorów w populacji UNFIT (schematy C+G i V+G) oraz dwóch komparatorów nie ujętych w analizie CUA wnioskodawcy. Dodatkowo w zestawieniu ujęto koszty zanubrutynibu (produkt leczniczy Brukinsa), którego ocena w AOTMiT w leczeniu CLL toczy się równolegle do niniejszego wniosku dla I+V¹¹. W ramach zestawienia ujęto jedynie koszty poszczególnych substancji (wg dawkowania zgodnego PL B.79).

Do obliczeń wykorzystano zestawienie przygotowane przez wnioskodawcę, jednak koszty przedstawiono w jednakowym horyzoncie czasowym dla każdej z porównywanych terapii (przyjęto maksymalny dozwolony zapisami PL czas stosowania schematu obinutuzumab+chlorambucyl czyli 6 28-dniowych cykli). Pozostałe parametry (koszty poszczególnych leków) przyjęto analogicznie jak w analizie wnioskodawcy. Koszt zanubrutynibu uwzględniono wg danych z wniosku refundacyjnego dla AWA Brukinsa 2023 (OT.423.1.15.2023).

Szacunkowe koszty przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Obliczenia własne AOTMiT

Schemat	Koszt za 1 mg [PLN]	Koszt 6 cykli terapii [PLN]	Maks. czas leczenia terapią wg PL B.79
Ibrutynib			
Wenetoklaks			
Ibrutynib			
Akalabrutynib			
Zanubrutynib			
Chlorambucyl			
Obinutuzumab			
Wenetoklaks			
Obinutuzumab			

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8062-41-2023-zlc>

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, w której stosowanie w ramach programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, produktu Imbruvica (ibrutynib) w skojarzeniu z wenetoklaksem porównano ze schematami fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR) oraz bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR) w subpopulacji chorych w ogólnym dobrym stanie zdrowia (FIT) oraz ze schematami chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G) w subpopulacji chorych w ogólnym złym stanie zdrowia (UNFIT). Dodatkowo dla każdego porównania wnioskodawca przedstawił koszt zyskanego roku życia w ramach analizy kosztów efektywności (CEA).

Analiza wnioskodawcy wykazała,

Wg wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji,

Wyniki przedstawionej przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazały,

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywa płatnika publicznego jest tożsąma z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto 2024 r.)

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) spełniający kryteria do leczenia ibrutynibem w ramach programu lekowego B.79 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”¹².

Charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami proponowanego programu lekowego.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach¹³. Scenariusz ten obejmuje stosowanie fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Scenariusz nowy zakłada finansowanie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu populacji docelowej w ramach rozszerzenia programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD10: C91.1)”.

¹² Populacja uwzględniona w analizie odpowiada rozszerzeniu populacji docelowej względem już refundowanego wskazania o populację dorosłych chorych stosujących ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową.

¹³ Ibrutynib w monoterapii jest już obecnie refundowany w pozostałej populacji tj. w I linii leczenia (tj. brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej) u pacjentów z delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV oraz w II i kolejnych liniach leczenia (tj. przewlekła białaczka limfocytowa ze stwierdzoną opornością na leczenie lub nawrotem po leczeniu) bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W oparciu o dane NFZ za okres 2012-2021¹⁴ dotyczące pacjentów z rozpoznaniem C.91 oszacowano populację docelową dla ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem we wnioskowanym wskazaniu, ekstrapolując wyniki na kolejne lata 2022-2025. Na tej podstawie określono, iż w I roku refundacji liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ibrutynibem we wnioskowanym wskazaniu wyniesie 4 460 pacjentów, a w II roku 4 539 pacjentów.

W oparciu o opinie 5 ekspertów klinicznych, przedstawione w BIA wnioskodawcy Imbruvica z 2018 r.¹⁵, pozytywnie zweryfikowanej przez AOTMiT w 2019 r., określono odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach I linii leczenia, który wyniósł [redacted]

Nie odnaleziono dokładnych danych na temat szacowanego rozpowszechnienia Imbruvica w populacji docelowej. Założenia dotyczące populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oparto o dane wnioskodawcy i opinie ekspertów klinicznych, przyjmując, że w scenariuszu podstawowym rozpowszechnienie ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem wynosi [redacted] w 1. roku analizy [redacted] w 2. roku analizy. [redacted]

Przyjęto założenie, że w I roku analizy pacjenci będą włączani do programu lekowego zgodnie z trendem logarytmicznym (90% pacjentów rozpocznie leczenie w I połowie roku) natomiast w II roku analizy stopniowo zgodnie z trendem liniowym.

Tabela 42 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.2)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek		Komentarz / źródło danych
		I rok	II rok	
A.	Populacja docelowa wskazana we wniosku tj. zgodna z kryteriami włączenia do PL	4 460	4 539	Dane NFZ 2012-2021
B.	Odsetek chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach I linii leczenia	[redacted]	[redacted]	Opinie 5 ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Imbruvica z 2018
D.	Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	[redacted]	[redacted]	Dane wnioskodawcy i opinie ekspertów

Udziały w rynku

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto podział rynku wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach. W scenariuszu istniejącym uwzględniono zastosowanie przyjętych w analizie komparatorów: fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G) oraz wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G). Natomiast scenariusz nowy uwzględnia podział rynku pomiędzy przyjęte komparatory a wnioskowany schemat tj. ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem (I +V).

¹⁴ Dane przedstawione w Analizach Weryfikacyjnych AOTMiT dla produktu leczniczego Imbruvica: AWA Imbruvica CLL 2016 (OT.4351.2.2016, nr w BIP 056/2016) (http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbruvica_CLL_2016.04.01.pdf [data dostępu: 26.06.2023 r.]), AWA Imbruvica CLL 2022 (OT.4231.34.2022, nr w BIP 73/2022) (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/073/AWA/2022%2010%2020%20WOT%20AWA%20Imbruvica%20raport%20BIP_REOPTR.pdf [data dostępu: 26.06.2023 r.]

¹⁵ nr BIP AOTMiT 17/2019 – na podstawie analizy wnioskodawcy: Analiza wpływu na budżet. Ibrutyn b (Imbruvica®) w terapii pacjentów z opornością lub szybką wznową przewlekłej białaczki limfocytowej po uprzednio zastosowanym leczeniu systemowym. Wersja 1.0. HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków czerwiec 2018 (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AW/17_AW_OT.4331.2.2019_Imbruvica_CLL_BIA.pdf [data dostępu: 26.06.2023 r.]

Tabela 43 Podział w rynku na podstawie założeń wnioskodawcy

Komparator	Liczba nowych pacjentów stosujących terapię ¹⁶	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Scenariusz nowy (min; max)		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Skróty: BR – połączenie bendamustyny z rytuksymabem, C+G - chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem, FCR - fludarabina w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem, I+V – ibrutyn b w połączeniu z wenetoklaksem, V+G - wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków¹⁷;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty opieki terminalnej;¹⁸
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych¹⁹.

Poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej (rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w rozdz. 3.7.3 AE wnioskodawcy).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**		■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

¹⁷ Są to koszty podania leków dożylnych. Leki doustne (ibrutynib, wenetoklaks i chlorambucyl) nie generują kosztów ich podania.

¹⁸ Oszacowane na podstawie 6 analiz ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w latach 2019-2021: AWA Calquence 2021 (OT.4231.45.2021, nr w BIP 143/2021), CEA Venclyxto 2020 (AE wnioskodawcy https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/294/AW/294_AW_OT.4331.49.2020_Venclyxto_AE.pdf), AWA Venclyxto 2020 (OT.4331.32.2020, nr w BIP 160/2020), CEA Venclyxto 2019 (AE wnioskodawcy https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/108/AW/Venclyxto_CUA_bez_del_15.04.2019_zaczernione.pdf), AWA Imbruvica 2019 (OT.4331.2.2019, nr w BIP 17/2019)

¹⁹



Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy*

Kategoria kosztów [mln PLN]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. 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	Wnioskodawca wyznaczając liczebność populacji docelowej rozpoczynającej leczenie w kolejnych latach przyjął na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Parametry niepewne wpływające na liczebność populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości. W otrzymanym przez Agencję stanowisku eksperckim profesor Dariusz Wołowicz wskazuje, iż oceniana interwencja po objęciu refundacją będzie stosowana u ok. 400-500 osób rocznie, [REDAKTOWANE]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Według wnioskodawcy 2 letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe wpływają na fakt, iż ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Zatem przyjęto 2-letni horyzont czasowy, przyjmując za pierwszy rok analizy rok 2024.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1166.0, Ibrutyn b. Ponadto wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych dokonał aktualizacji danych względem aktualnego Obwieszczenia MZ, aktualnych komunikatów DGL i aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ. Koszt podania i monitorowania leczenia opisano w rozdz. 5.1.2 AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca podział rynku wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w kolejnych latach przyjął na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Przyjęto założenie, że udział ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w rynku we wnioskowanym wskazaniu docelowo [REDAKTOWANE] W otrzymanym przez Agencję stanowisku eksperckim profesor Dariusz Wołowicz wskazał, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, zmianie ulegną odsetki pacjentów stosujących dotychczas stosowane technologie medyczne: aktualnie stosowany u 18% pacjentów schemat FCR, będzie stosowany u 8% pacjentów podobnie schemat BR stosowany obecnie u 18% pacjentów, będzie stosowany u 8% pacjentów. Wnioskowana technologia zastąpi również częściowo schemat WEN+O, ze względu na możliwą wyższą skuteczność nowego schematu (aktualnie stosowany u 30% pacjentów, po wprowadzeniu Imbruvica do refundacji 15% pacjentów). Schemat Chl+O aktualnie stosowany u 4% pacjentów, będzie wykorzystywany u 1% chorych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Wnioskodawca jako komparatory dla wnioskowanej technologii w analizowanej populacji wskazał: fludarabinę w skojarzeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustynę z rytuksymabem (BR), chlorambucyl z obinutuzumabem (C+G), wenetoklaks z obinutuzumabem

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		(V+G). Wybór komparatorów jest spójny w poszczególnych analizach. W ramach uzupełnień do analiz złożonych przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych jakie muszą być spełnione przez analizy w analizie wpływu nie budżet nie uwzględniono dodatkowych komparatorów jakie zostały wzięte pod uwagę w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowania wnioskodawcy oparte o opinie ekspertów klinicznych przedstawionych w AWA Imbruvica z 2018 r., dotyczących pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach I linii leczenia [redacted] z aktualnymi danymi uzyskanymi od NFZ oraz opinią uzyskaną od ankietowanego przez Agencję eksperta. Obecna liczba chorych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu to wg eksperta ok 1,5 tys. osób.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie zarówno dla wariantu podstawowego, jak i dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 9)

1. Z uwagi na brak wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, parametr ten przyjęto na podstawie danych Wnioskodawcy oraz opinii ekspertów klinicznych doświadczonych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej i wynosi on [redacted] w I roku analizy oraz [redacted] w II roku analizy. W przypadku wariantu minimalnego parametr dotyczący przejmowania rynku przyjęto na poziomie [redacted] oraz w przypadku wariantu maksymalnego [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.
2. W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej. Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem rozszerzenia programu lekowego oszacowano na podstawie wyników kosztowych modelu użyteczności kosztów bez dyskontowania. Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Jednocześnie, ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.
3. Niniejsza analiza uwzględnia jedynie bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych przewlekłą białaczkę limfocytową najczęściej diagnozuje się u chorych dorosłych w wieku 65-74 lata, mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat (NCI SEER). Ponadto, mediana wieku chorych włączonych do badań klinicznych GLOW, CAPTIVATE i ECOG 1912 wyniosła odpowiednio 71, 60 i 58 lat. Wg danych NFZ przedstawionych w Raporcie Biała Księga, w Polsce CLL diagnozowana jest u osób nieco młodszych średnio 63 lata u mężczyzn i 66 lat u kobiet (Raport Biała Księga 2017). Biorąc pod uwagę wiek chorych w momencie rozpoznania CLL, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem wydaje się być niewielki.

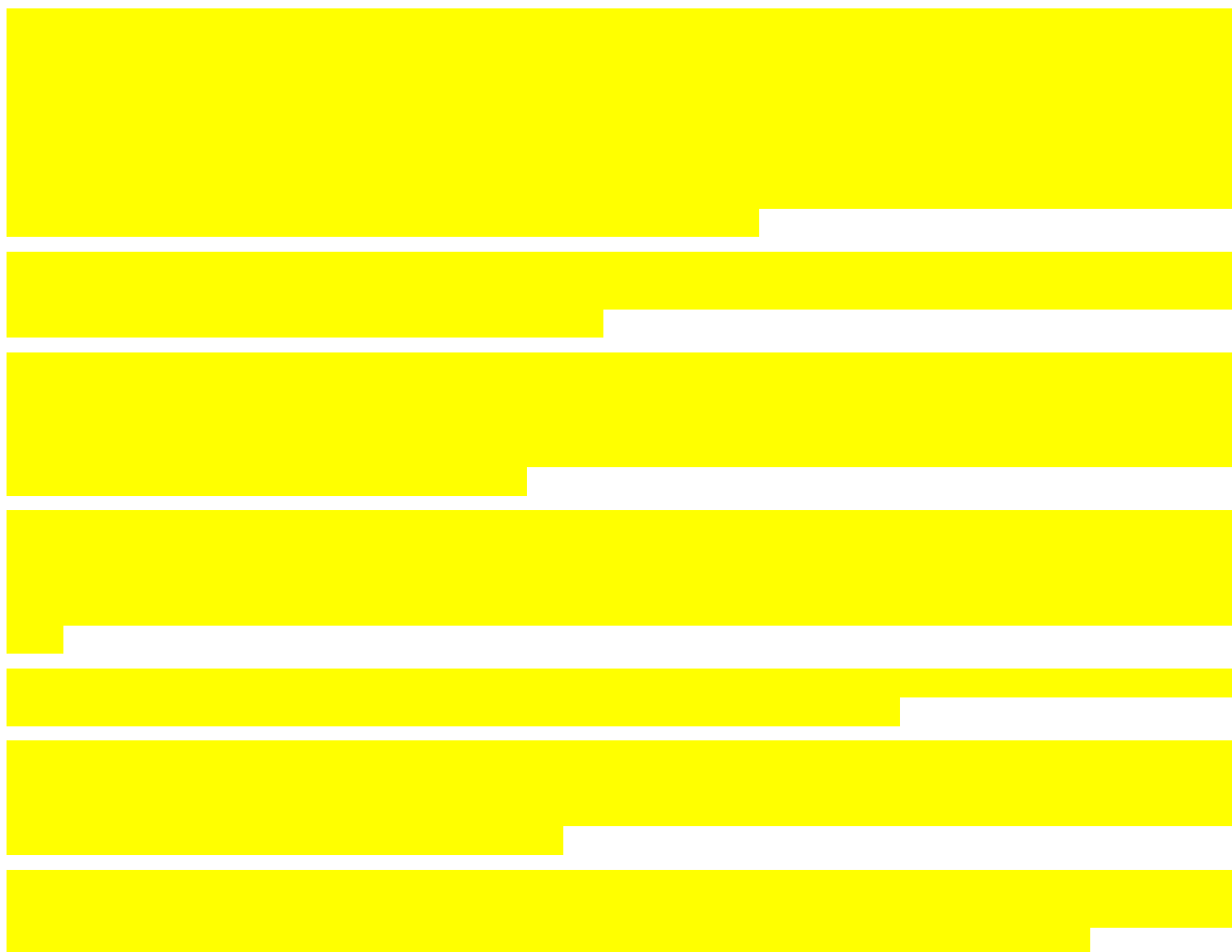
Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono w ramach komparatorów: monoterapii akalabrutynibu oraz ibrutynib (w I linii CLL refundowane od 1 stycznia 2023 roku u chorych z delecją 17p/mutacją w genie TP53

lub niezmutowanym statusem IgHV). W opinii analityków Agencji monoterapie akalabrutynibem oraz ibrutynibem powinny zostać uwzględnione w analizie jako komparatory. Z uwagi na długość procesu refundacyjnego w momencie ewentualnego rozpoczęcia refundacji wnioskowanego schematu I+V akalabrutynib i ibrutynib będą najprawdopodobniej stanowiły już powszechną praktykę kliniczną w Polsce.

Zweryfikowano nieścisłości w zakresie uaktualnionych wyników analizy wpływu na budżet pomiędzy uaktualnioną wersją modelu wnioskodawcy (CEA_BIA_I+V_01_2023_aktualizacja, zakładka Results_BIA), a aneksem do analiz HTA Imbruvica z 19.06.2023 (tabela 61 i 62, rozdział 8.2), dostarczonymi w odpowiedzi na pismo dotyczące wymagań minimalnych jakie musi spełniać analiza. Uaktualniony model uniemożliwia powtórzenia kalkulacji wyników po aktualizacji cen i zarządzeń prezesa NFZ, o które zwrócono się do wnioskodawcy w piśmie ws wymagań minimalnych, więc nie jest możliwe zweryfikowanie poprawności tych obliczeń.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości



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

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji, [REDACTED] w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Ponadto ograniczenie analizy stanowią przyjęte ceny komparatorów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia ekspertom, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, zadano następujące pytanie:

Czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego 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? Proszę o uzasadnienie odpowiedzi, a w przypadku odpowiedzi przeczącej - o wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane.

Według stanowiska prof. dr hab. Dariusza Wołowca: *Są odpowiednie, zgodne ze standardami światowymi i wykonalne w polskich warunkach z zastrzeżeniem, że wymóg biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji do potwierdzenia remisji całkowitej uważam za zbyteczny. Do celów codziennej praktyki klinicznej za zupełnie wystarczające uważam badanie cytometryczne krwi obwodowej. Proponuję badanie szpiku pozostawić do decyzji lekarza prowadzącego leczenie.*

Ekspert nie zgłosił uwag do pozostałych zapisów programu.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do treści proponowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.06.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Imbruvica” oraz „ibrutynib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty dotyczące wnioskowanej terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dwa z nich (NICE 2023 i HAS 2023) były pozytywne, jednak zawierały warunki dotyczące obniżenia ceny leku (NICE 2023) lub ograniczenia dotyczące rekomendowanej populacji (HAS 2023), natomiast jedna rekomendacja (PBAC 2022) była negatywna. Dodatkowo odnaleziono ocenę niemieckiego instytutu IQWiG 2023 dotyczącą korzyści wnioskowanej terapii w populacji dorosłych chorych z nieleczoną przednio przewlekłą białaczką limfocytową.

Francuska agencja HAS rekomenduje ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem, w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 i niekwalifikujących się do leczenia pełną dawką fludarabiny natomiast nie zaleca stosowania I+V u chorych z wcześniej nieleczoną PBL z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz u pacjentów bez delecji 17p lub mutacją TP53 i kwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie ze względu na brak przekonujących dowodów w tych subpopulacjach.

Autorzy rekomendacji brytyjskiej agencji NICE wskazali, że ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem zapewnia dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do schematu obinutuzumabu z chlorambucylem oraz dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z pozostałymi komparatorami (akalabrutynibem, schematem FCR (fludarabina z cyklofosfamidem i rytuksymabem), ibrutynibem stosowanym w monoterapii oraz skojarzeniem wenetoklaksu i obinutuzumabu). W ocenie autorów tej rekomendacji nieosiągnięcie mediany przeżycia bez progresji w badaniach przedstawionych przez wnioskodawcę świadczy o niedojrzałości danych klinicznych. W rekomendacji podkreślono również brak długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz fakt, że bezpośrednie porównanie dostępne było tylko dla porównania I+V ze schematem obinutuzumab + chlorambucyl.

Niemiecka agencja G-BA nie wydała jeszcze rekomendacji (ocena jest w toku) ale na jej stronach odnaleziono ocenę przedstawioną przez niemiecki instytut IQWiG z 2023 roku, wg którego na podstawie przedstawionych dowodów nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem w porównaniu do komparatorów. Podobny wniosek przedstawiono w australijskiej rekomendacji PBAC 2022, z zastrzeżeniem, że wybrany do porównania komparator (schemat chemioterapii opartej na fludarabinie) nie jest już obecnie powszechnie stosowany wśród chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w Australii. W rekomendacji PBAC zauważono, że istnieją dowody kliniczne na skuteczność ibrutynibu + wenetoklaksu w porównaniu z innym komparatorem tj. schematem chlorambucylu z obinutuzumabem.

Wnioskowana technologia nie została oceniona przez walijską agencję AWMSG, ponieważ lek podlega ocenie przez NICE.

Szczegóły poszczególnych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Imbruvica

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu CLL u dorosłych pacjentów pod warunkiem dostarczenia leku przez firmę w cenie zgodnej z ustaleniami handlowymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedstawione dowody skuteczności oparto o badania: CAPTIVATE (mediana okresu obserwacji 38,7 mies.) oraz GLOW (mediana okresu obserwacji 46 mies.). Komitet NICE ocenił wyniki tych badań jako niedojrzałe, ponieważ w żadnym z nich nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Stosowanie wnioskowanej terapii u dorosłych chorych z CLL porównano z komparatorami: akalabrutynem, schematem FCR (fludarabina z cyklofosfamidem i rytuksymabem), brutynem stosowanym w monoterapii oraz schematami obinutuzumabu z chlorambucylem i wenetoklaksem z obinutuzumabem.</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że brutyn b w skojarzeniu z wenetoklaksem zapewnia dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do schematu obinutuzumab + chlorambucyl oraz dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z pozostałymi komparatorami.</p> <p>Przy ocenie Komitet NICE wziął pod uwagę następujące ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie porównanie dostępne było tylko dla porównania I+V vs obinutuzumab+chlorambucyl (badanie GLOW), natomiast z pozostałymi komparatorami możliwe było jedynie porównanie pośrednie; • nie osiągnięto mediany PFS w żadnym z przedstawionych w analizach badań (CAPTIVATE oraz GLOW); • nie przedstawiono długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu (wg NICE przyjęcie tej samej skuteczności terapii I+V w całym horyzoncie analizy (30-40 lat jest niewłaściwe); • pomimo kilku ograniczeń (zastosowano te same wartości użyteczności dla różnych modelowanych subpopulacji) struktura modelu ekonomicznego jest odpowiednia do podjęcia decyzji refundacyjnej; • w rekomendacji podkreślono lepszy profil toksyczności I+V w porównaniu do obecnie stosowanych terapii. <p>Analiza opłacalności kosztowej I+V w porównaniu z innymi metodami leczenia CLL wykazała, że wskaźniki ICUR mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za efektywny kosztowo. Ponadto Komitet stwierdził, że brutyn b w połączeniu z wenetoklaksem oferuje onkologom dodatkową cenną opcję leczenia CLL.</p>
HAS 2023 (Francja)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)	<p>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</p> <p>Komitet HAS rekomenduje ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem, w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 i niekwalifikujących się do leczenia pełną dawką fludarabiny.</p> <p>Terapia I+V nie jest rekomendowana w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną PBL z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz u pacjentów bez delecji 17p lub mutacją TP53 i kwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dostępne dowody z badania GLOW wykazały wyższość ocenianej terapii w porównaniu ze schematem chlorambucyl + obinutuzumab pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego wskaźnika odpowiedzi wśród pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 i niekwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie.</p> <p>Przedstawione dane nie są wystarczające do rekomendacji ocenianej terapii u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, jak również u pacjentów bez delecji 17p lub mutacji TP53 i kwalifikujących się do leczenia fludarabiną.</p> <p>W rekomendacji podkreślono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak bezpośredniego porównania i brak wykazania różnicy w skuteczności pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu pośrednim z ibrutynem w monoterapii. Kliniczna korzyść ze stosowania skojarzenia w porównaniu z monoterapią nie jest zatem uzasadniona. Ponadto połączenie to może wiązać się z większą toksycznością w porównaniu z monoterapią ibrutynibem;

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> • brak bezpośredniego porównania i brak wykazania różnicy w skuteczności pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu pośrednim z połączeniem wenetoklaksu z obinutuzumabem i akalabrutynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem.
IQWiG 2023 (Niemcy)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową (CLL)	<p>Ocena IQWiG dotycząca dodatkowych korzyści wnioskowanej terapii w populacji dorosłych chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (G+C, brutyn b em w monoterapii, I+R, I+G, schematami FCR lub BR) zatem nie udowodniono dodatkowej korzyści. Dowody naukowe obejmowały wyn ki randomizowanego badania GLOW. <p>Przy ocenie IQWiG podkreślono następujące ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie ze specyfikacjami G-BA schemat chlorambucyl + obinutuzumab jest odpowiedni tylko dla pacjentów bez genetycznych czynn ków ryzyka, u których terapia FCR również nie jest stosowana. Natomiast w populacji docelowej badania GLOW 109 (66,5%) pacjentów miało niezmutowany status IGHV, a 9 (5,5%) miało mutację TP53, a tym samym genetyczne czynniki ryzyka; • Niedoszacowanie kosztu wnioskowanej terapii.
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie dorosłych chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) zakwalifikowanych do leczenia chemioimmunoterapią opartą na fludarabinie	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie zalecił umieszczenia terapii I+V na wykazie leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC wskazał, że na podstawie dostępnych dowodów nie było możliwe określenie wie kości korzyści klinicznej ze stosowania brutynibu + wenetoklaksu w porównaniu z wybranym komparatorem (schematem FCR). Dowody oparto na pośrednim (naiwnym) porównaniu pojedynczych ramion różnych badań klinicznych, w związku z czym PBAC uznał, że nie stanowią one wystarczającej podstawy do rekomendowania wnioskowanej terapii.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że w złożonym wniosku wskazano schemat FCR jako główny komparator, ponieważ jest to jedyne leczenie wskazane przez PBS we wnioskowanej populacji, natomiast PBAC zauważył, że schemat ten nie jest już preferowaną terapią we wnioskowanej grupie pacjentów i nie jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej. PBAC uznał zatem, że schemat FCR nie jest technologią, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona w praktyce klinicznej, a jej użyteczność jako komparatora jest ograniczona.</p> <p>PBAC zauważył, że istnieją dowody kliniczne na skuteczność ibrutyn bu + wenetoklaksu u mniej sprawnych pacjentów (w wieku 65 lat lub starszych i/lub z chorobami współistniejącymi) w porównaniu z innym komparatorem tj. schematem chlorambucylu z obinutuzumabem (randomizowane, otwarte badanie fazy 3).</p> <p>Również ocena ekonomiczna opierała się na naiwnym pośrednim porównaniu jednoramiennej kohorty z badania CAPTIVATE (brutyn b + wenetoklaks) i grupy FCR w randomizowanym badaniu ECOG1912. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów.</p> <p>PBAC uznał, że nie można było wiarygodnie ocenić opłacalności terapii brutynibu + wenetoklaksu ze względu na niepewność korzyści klinicznych, które opierały się na niedojrzałych danych z badania CAPTIVATE oraz na naiwnym porównaniu pośrednim ze schematem FCR.</p>

Skróty: BR - schemat bendamustyna + rytuksymab, CLL - przewlekła białaczka limfocytowa, C - chlorambucyl, FCR - schemat fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab, I - ibrutynib, G - obinutuzumab, V - wenetoklaks

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



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 20.04.2023 r., znak: PLR.4500.117.2023.14.PRU, PLR.4500.118.2023.14.PRU, PLR.4500.119.2023.14.PRU, PLR.4500.120.2023.14.PRU (data wpływu do AOTMiT 20.04.2023 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. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie dotyczące stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r.ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Produkt leczniczy Imbruvica nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu tj. w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), tj. w I linii leczenia pacjentów z CLL bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białacek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (non Hodgkin lymphomas/NHL), indolentnych, nawrotowych.

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) z 2008 roku, PBL definiuje się poprzez następujące kryteria diagnostyczne:

- obecność monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej w liczbie $\geq 5,0 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej,
- klonalność limfocytów potwierdzona w cytometrii przepływowej,
- obecność w rozmazie krwi zmienionych nowotworowo limfocytów o właściwym wyglądzie (w większości małe, dojrzałe limfocyty, z cienkim rąbkiem cytoplazmy i zagęszczoną chromatyną jądrową).

Zgodnie z najnowszą klasyfikacją WHO z 2016 roku, do rozpoznania PBL nie jest wystarczające stwierdzenie cytopenii lub dolegliwości związanych z chorobą przy liczbie limfocytów B niższej niż $5,0 \times 10^9/l$.

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Imbruvica w skojarzeniu z wenetoklaksem obrał 4 schematy: fludarabinę w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem (BR), chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem (C+G), wenetoklaks w połączeniu z obinutuzumabem (V+G).

Odnaleziono 6 wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, europejskie ESMO 2020, brytyjskie BSH 2022 oraz amerykańskie NCI 2022 i NCCN 2.2023.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecenia dotyczące I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przy uwzględnieniu różnych kryteriów doboru terapii, m.in.: obecność delekcji 17p/ mutacji genu TP53, obecność mutacji IGHV, wiek (poniżej lub powyżej 65. roku życia), stan ogólny/sprawność (fit, less fit lub unfit),

obecność chorób współistniejących. W odnalezionych wytycznych występują pewne różnice w zaleceniach, co może wynikać m.in. z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z CLL.

Schemat ibrutynib+wenetoklaks pojawia się tylko w najnowszych odnalezionych wytycznych – amerykańskich NCCN 2.2023. 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 anti-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).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, w celu przeprowadzenia porównań pośrednich, zakwalifikowano następujące badania RCT:

- badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję, tj. ibrutynib + wenetoklaks (I+V) ze schematem chlorambucyl + obinutuzumab (C+G): badanie GLOW

- badania dotyczące komparatorów, wykorzystane do [redacted], porównujące:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ponadto jako dodatkowe dowody naukowe do analizy włączono 2 badania kliniczne fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem: badanie CAPTIVATE i badanie Jain 2019.

W badaniu GLOW w grupie przyjmującej ibrutynib + wenetoklaks (I+V) w porównaniu do grupy przyjmującej chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) w okresie obserwacji 23, 34 i [redacted] zaobserwowano statystycznie istotnie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W okresach obserwacji w okresie obserwacji 23 i 34 miesiąca nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS), [redacted]

Nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej i przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu GLOW w grupie przyjmującej ibrutynib + wenetoklaks (I+V) zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 99,1% pacjentów, w grupie chlorambucyl + obinutuzumab (C+G) – u 94,3% pacjentów, różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. w obu grupach odnotowano u ok. 2/3 pacjentów, z czego najczęściej występowała neutropenia, odpowiednio u 34,9% i 49,5% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie I+V wystąpiły u 46,2% pacjentów, w grupie C+G u 27,6% pacjentów, zaobserwowana różnica osiągnęła istotność statystyczną. W okresie obserwacji wynoszącym 34 miesiące zgon odnotowano u 10,4% pacjentów z grupy I+V i 15,2% pacjentów w grupie C+G.

W grupie I+V w porównaniu do grupy C+G statystycznie istotnie częściej wystąpiły: biegunka (w grupie I+V u około połowy pacjentów, w grupie C+G u 12,4%), wysypka, zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy, migotanie przedsionków, nadciśnienie, krwawienie z nosa, hiperfosfatemia. Natomiast statystycznie istotnie rzadziej wystąpiły: neutropenia, trombocytopenia, gorączka, dreszcze, reakcje związane z infuzją.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza wnioskodawcy wykazała,

Wg wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji,

Jednak 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),

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii prof. dr hab. Dariusza Wołowca wskaźniki skuteczności terapii w części monitorowania uzgodnionego projektu programu lekowego są zgodne ze standardami światowymi i wykonalne w polskich warunkach z zastrzeżeniem „*że wymóg biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji do potwierdzenia remisji całkowitej uważam za zbyt liczny. Do celów codziennej praktyki klinicznej za zupełnie wystarczające uważam badanie cytometryczne krwi obwodowej. Proponuję badanie szpiku pozostawić do decyzji lekarza prowadzącego leczenie.*”

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do treści proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty dotyczące wnioskowanej terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dwa z nich (NICE 2023 i HAS 2023) były pozytywne, jednak zawierały warunki dotyczące obniżenia ceny leku (NICE 2023) lub ograniczenia dotyczące rekomendowanej populacji (HAS 2023), natomiast jedna rekomendacja (PBAC 2022) była negatywna. Dodatkowo odnaleziono ocenę niemieckiego instytutu IQWiG 2023 dotyczącą korzyści wnioskowanej terapii w populacji dorosłych chorych z nieleczoną uprzednio przewlekłą białaczką limfocytową.

Autorzy rekomendacji brytyjskiej agencji NICE wskazali, że ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem zapewnia dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do schematu obinutuzumabu z chlorambucylem oraz dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z pozostałymi komparatorami (akalabrutynibem, schematem FCR (fludarabina z cyklofosfamidem i rytuksymabem), ibrutynibem stosowanym w monoterapii oraz skojarzeniem wenetoklaksu i obinutuzumabu). Agencja HAS rekomenduje ibrutynib w skojarzeniu z wenetoklaksem, w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) bez delecji 17p i/lub mutacji TP53 i niekwalifikujących się do leczenia pełną dawką fludarabiny natomiast nie zaleca stosowania I+V u chorych z wcześniej nieleczoną PBL z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz u pacjentów bez delecji 17p lub mutacją TP53 i kwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie ze względu na brak przekonujących dowodów w tych subpopulacjach.

Wg IQWiG 2023 na podstawie przedstawionych dowodów nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem w porównaniu do komparatorów. Podobny wniosek przedstawiono w australijskiej rekomendacji PBAC 2022, z zastrzeżeniem, że wybrany do porównania komparator (schemat

chemioterapii opartej na fludarabinie) nie jest już obecnie powszechnie stosowany wśród chorych z przewlekłą białaczką limfocytową w Australii.

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

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. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2517-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1812836. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501481; PMCID: PMC6325637.

CAPTIVATE

Tam C. S., et al., Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort, *Blood*, 2022, 139(22):3278-3289.

Barr, P. M., et al., Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4385-4391.

Wierda, W. G., et al., Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia: primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study." *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(34): 3853-3865.



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. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *Journal of Clinical Oncology.* 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. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1171-1175.

RESONATE-2

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.

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. *Blood* 2021 138 Supplement 1 (639-).

GLOW

Kater 2022 Kater A., P., et al., Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities, *NEJM Evid*, 2022; 1 (7).

Jain 2019

Jain 2019 Jain N., et al., Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL, *N Engl J Med*, 2019, 380: 2095-2103.

Jain 2021 Jain, N., et al., Ibrutinib Plus Venetoclax for First-line Treatment of Chronic lymphocytic leukemia: A Nonrandomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1213-1219.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

BSH 2022 Walewska, R, Parry-Jones, N, Eyre, TA, Follows, G, Martinez-Calle, N, McCarthy, H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022; 197: 544-557. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.18075>

ESMO 2020 Eichhorst B. et al., ESMO Guidelines Committee, Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup†, *Annals of Oncology* (2020) volume 32, issue 1, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

HAS 2023 HAS IMBRUVICA 140, 280, 420 et 560 mg comprimés pelliculés, Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

IQWiG 2023 Ibrutinib (nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-04 Version: 1.0 Stand: 24.04.2023 IQWiG-Berichte – Nr. 1543

NCCN 2.2023 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2023 — January 25, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

NCI 2022 National Cancer Institute. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. Updated: August 26, 2022. https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq#_610 [dostęp: 08.11.2022 r.]

NICE 2022 National Institute of Health and Care Excellence (NICE). First-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia. <https://www.nice.org.uk/>

NICE 2023 Ibrutinib with venetoclax for untreated chronic lymphocytic leukaemia. NICE Technology appraisal guidance Published: 31 May 2023

PBAC 2022 Public Summary Document – December 2022 PBAC Meeting. IBRUTINIB, Capsule 140 mg, Imbruvica, JANSSEN-CILAG PTY LTD.

PTHiT_PALG-CLL 2021	Hus I. et al., Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine and Polish Adult Leukemia Group-CLL for chronic lymphocytic leukemia in 2021. <i>Hematol Clin Pract.</i> 2021; 12. DOI: 10.5603/HCP.2021.0002.
PTOK 2020	Hus I., Wołowicz D., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Przewlekła białaczka limfocytowa. Aktualizacja 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.5.Przewlekla_bialaczka_limfocyto_wa_200520.pdf

Pozostałe publikacje

	Imbruvica	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego.
ChPL Imbruvica	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf [aktualizacja: 24.04.2023 r., dostęp: 28.06.2023 r.]			
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-strodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r [dostęp: 28.06.2023 r.]			
AWA Calquence 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/143/AWA/2021%2011%2017%20OT%20AWA%20OT.4231.45.2021_Calquence%20BIP_REOPTR.pdf			
AWA Imbruvica 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib). Analiza weryfikacyjna 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/017/AWA/17_awa_ot.4331.2.2019_imbruvica_cll_bip.pdf			
AWA Venclyxto 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/160/AWA/160_AWA_OT_4331.32.2020_Venclyxto_PBL.pdf			

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Ibrutynib (Imbruvica®) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową z dnia 19.06.2023 r.