

# РЕЗЮМЕ НА ДОКЛАД

**за оценка на здравна технология**

съгласно чл. 17, ал. 7 от Наредба 9 от 1.12.2015 година

**на Министерството на здравеопазването на РБългария**

---

За лекарствен продукт  
**Venclyxto 10 mg, 50 mg и 100 mg филмирани  
таблетки**

Приет на заседание на Комисията по оценка на здравните технологии по чл. 5  
от Наредба 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на оценка на здравните  
технологии на 15.08.2017 г.

<b>СЪДЪРЖАНИЕ</b>		<b>Стр.</b>
<b>I. Анализ на здравния проблем</b>		<b>3</b>
1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.		3
1.2. Описание на предлаганата здравна технология		8
1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология		9
1. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива		12
1.1.1. Реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог и използван за лечението на същото заболяване или терапията на първи избор		12
1.1.2. Най-често предписваната реимбурсирана здравна технология със същата или еквивалентна терапевтична индикация		12
1.1.3. Нелекарствени терапии и нелечение		13
1.1.4. Избор на основната сравнителна терапевтична алтернатива		13
2. Перспектива на оценката		13
3. Брой на потенциални пациенти		13
<b>II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност</b>		<b>14</b>
<b>III. Анализ на фармако-икономическите показатели</b>		<b>25</b>
<b>IV. Анализ на бюджетното въздействие</b>		<b>29</b>
4.1. Епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие		29
4.2. Модел за анализ на бюджетното въздействие		30
4.3. Оценка на годишния брой на целевата популация		31
4.4. Оценка на годишния брой пациенти, при които ще се приложи новата здравна технология		31
4.5. Оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства		32
4.6. Оценка на разходите на публични средства след въвеждане на vencluxto		33
4.7. Резултати		34
4.8. Анализ на чувствителността		34
<b>V. Дискусия</b>		<b>36</b>
<b>VI. Препоръка</b>		<b>37</b>
<b>VII. Книгопис</b>		<b>39</b>

## **I. Анализ на здравния проблем**

*1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.*

### Какво представлява хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)

ХЛЛ представлява лимфопролиферативно заболяване, характеризиращо се с клонална пролиферация и прогресивно натрупване на морфологично зрели, функционално неактивни лимфоцити в кръвта, костния мозък, лимфните възли и слезката. Около 95-98% от лимфоцитите, изолирани от пациенти с ХЛЛ имат В-клетъчен произход, докато останалите имат Т-клетъчен произход.

Натрупаните патологични клетки, които се откриват при пациенти с ХЛЛ, представляват клонални В-лимфоцити, чието развитие е спряло на ниво между пре-В и зрели В-лимфоцити и които обикновено експресират В-клетъчни повърхностни антигени като CD19, CD20 и CD23 заедно с ниски нива на повърхностен имуноглобулин, както и CD5, който най-често се открива по повърхността на Т-лимфоцитите. Характерна особеност на клоналните В-лимфоцити е липсата на експресия на CD10 [1].

### Етиология и рискови фактори на ХЛЛ

Понастоящем етиологията на ХЛЛ е неясна, но се счита, че напреднала възраст, мъжки пол, кавказки произход, влиянието на околната среда, фамилна анамнеза за лимфопролиферативни или други малигнени заболявания, са основни рискови фактори за развитието на ХЛЛ [2].

### Клинична картина и ход на ХЛЛ

Въпреки че пациентите с ХЛЛ най-често нямат оплаквания, клиничната картина при симптоматичните болни е много разнообразна като неболезнено подуване на лимфните възли (в шийна, аксиларна, ингвинална и други области на тялото), лесна уморяемост, хепатомегалия, спленомегалия и др. [3].

При около 5-10% от пациентите с ХЛЛ се наблюдават един или повече от т.нар. „В-симптоми“, които включват фебрилитет над 38°C без наличие на възпалително заболяване, профузни нощни изпотявания и непреднамерена редукция на тегло над 10% в рамките на последните 6 месеца.

Клиничният ход на ХЛЛ е много разнообразно. Пациентите с ХЛЛ могат условно да бъдат разделени на три еднакви групи:

(1) при първата група не се налага провеждане на лечение, като болните загиват от причини, които не са свързани със заболяването;

(2) при втората група се наблюдава индолентно заболяване, което се последва от прогресия на заболяването, налагащо стартиране на терапия;

(3) при третата група се налага бързо стартиране на лечение, поради наличие на агресивно заболяване [3,4].

Прогресията на ХЛЛ се характеризира с постепенно натрупване на малигнени клетки в кръвта, костния мозък и лимфните тъкани. Това води до нарушаване в образуването и функцията на кръвните клетки, особено на еритроцитите, тромбоцитите и левкоцитите с последваща изява на анемия, тромбоцитопения и имуносупресия.

Понастоящем се счита, че ХЛЛ е нелечимо заболяване със съвременните терапевтични подходи (с изключение на аlogenната стволово-клетъчна трансплантация), като основните причини за настъпване на смъртен изход са системните инфекции (пневмония и септицемия), кръвоизливи и кахексия [1].

#### Епидемиология на ХЛЛ

ХЛЛ е най-честият тип левкемия в Западния свят [1], като представлява 0,94% от всички новодиагностицирани болни с рак в Съединените Американски Щати.

По данни на Българския национален раков регистър фактичестата заболяемост през 2012 г. е 4,1/100 000 човека, което представлява 299 новодиагностицирани пациенти годишно [5]. Болестността от ХЛЛ се изчислява на 3/10 000 души население [6], което представлява наличие на 2190 пациенти с това заболяване в България през 2012 година

ХЛЛ се диагностицира най-често при индивиди над 65-годишна възраст, като медианната възраст при поставяне на диагнозата е 70 години [7].

По литературни данни наличието на del 17p или мутации в TP53 гена се установява при съответно 5-8% и 8-12% от пациентите с ХЛЛ към момента на поставяне на диагнозата [8,9].

При пациенти с резистентно или рецидивирало (след прилагане на комбинация от ритуксимаб, флударабин и циклофосфамид) заболяване, честотата на del 17p или мутациите в TP53 гена достигат до 50% от случаите [10]. В допълнение над 80% от пациентите с del 17p имат мутации в TP53 алел, което предполага, че мутации в TP53 гена мога да бъдат наблюдавани и при липса на del 17p [8,9].

В България, мъжете имат 1,3 пъти по-висока заболяемост и 1,7 пъти по-висока смъртност в сравнение с жените [5]. Средната петгодишна преживяемост на пациентите с ХЛЛ в България е 46,0%.

#### Диагноза и прогностични фактори на ХЛЛ

Диагностицирането на ХЛЛ се осъществява посредством провеждане на пълна кръвна картина с натривка от периферна кръв и имунофенотипизация на периферна кръв за установяване на  $\geq 5 \times 10^9/L$  клонални В-лимфоцити с ХЛЛ фенотип [1,3]. Компютърно-томографско изследване може да бъде проведено при пациенти с увеличени медиастинални, коремни или тазови лимфни възли.

Прогнозата на пациенти с ХЛЛ се определя посредством клиничните стадиращи системи на Бине и Рай, които се основават на обективния статус и резултатите от периферната кръвна картина на пациента. Въз основа на тези две стадиращи системи, пациентите с ХЛЛ се разпределят в три прогностични групи в зависимост от агресивността на заболяването, като по този начин се подобрява способността на клиницистите за установяване на пациенти, които се нуждаят от незабавно стартиране на лечение.

Стадиращата система на Бине (табл. 1) взема предвид пет потенциални области на засягане в човешкия организъм от ХЛЛ като: шийни, аксиларни, ингвинални лимфни възли, слезка и черен дроб. Стратификацията на пациентите се осъществява въз основа на броя на засегнатите области и наличието на анемия и/или тромбоцитопения [11].

Табл. 1. Стадираща система на Бине

Стадий А	Липса на анемия и тромбоцитопения, < 3 увеличени лимфоидни области
Стадий Б	Липса на анемия и тромбоцитопения, $\geq 3$ увеличени лимфоидни области
Стадий С	Анемия (хемоглобин < 100 г/л) и/или тромбоцитопения (тромбоцити < $100 \times 10^9/L$ )

Стадиращата система на Рай (табл. 2) се основава на факта, че ХЛЛ води до постепенно и прогресивно увеличаване на туморния товар от левкемични лимфоцити в човешкия организъм, започвайки от лимфоцитоза.

Табл. 2. Стадираща система на Рай [12]:

Нисък риск	Стадий 0	Лимфоцитоза в периферната кръв ( $> 5 \times 10^9/L$ ) и костния мозък (30%)
Междиен риск	Стадий 1	Лимфоцитоза в периферната кръв и костния мозък, и

		наличие на увеличени лимфни възли
	Стадий 2	Лимфоцитоза в периферната кръв и костния мозък, с увеличаване размерите на слезката и/или черния дроб (с или без наличие на увеличени лимфни възли)
Висок риск	Стадий 3	Лимфоцитоза в периферната кръв и костния мозък с придружаваща анемия
	Стадий 4	Лимфоцитоза в периферната кръв и костния мозък с придружаваща тромбоцитопения

Понастоящем като най-важни прогностични фактори при ХЛЛ се считат хромозомните и/или молекулярните нарушения. Хромозомни нарушения могат да бъдат установени с помощта на FISH анализ при над 80% от новодиагностицираните пациенти с ХЛЛ [13]. Най-често срещани са следните цитогенетични отклонения: del 13q (над 50% от случаите), тризомия 12 (10-20%), del 11q (5-20%), del 17p (3-8%) и др [13].

Наличието на del 11q като единствена цитогенетична аберация има благоприятна прогноза и води до най-продължителна медианна обща преживяемост от 133 месеца [14].

Присъствието на del 13q води до значителна лимфаденомегалия, рефрактерност към флударабин-базираната терапия и по-кратка медианна обща преживяемост от 79 месеца. Добавянето на алкилиращ препарат към флударабин-базираната имунохимиотерапия може да преодолее неблагоприятната прогноза на del 13q при пациенти с новодиагностицирана ХЛЛ [14].

Наличието на del 17p, която отразява загубата на TP53 гена, често е свързано с присъствие на мутации в останалия TP53 алел и води до много кратка обща преживяемост (медианна стойност – 32 месеца). Наличието на del 17p и/или мутации в TP53 гена води до терапевтична резистентност към действието на флударабин- или алкилатор-базираните режими, тъй като двата цитостатична препарата се нуждаят от наличието на p53-зависим сигнален път, за да индуцират клетъчна смърт [14].

Прогностичното значение на del 17p вероятно се определя от дела на малигнените клетки, носители на тази цитогенетична аберация [15]. Прогнозата на заболяването е по-благоприятна, когато процентът от клетки носители на del 17p е нисък. Според данните от клинично проучване CLL-4, присъствието на del 17p в  $\geq 10\%$  от малигнените клетки води до терапевтичен отговор при 29% от пациентите и медиана на общата

преживяемост от 6 месеца [16]. Според данните от друго клинично проучване, проведено върху 294 пациенти с ХЛЛ, при болни с наличие на del 17p в  $\leq 25\%$  клетките се налага значително по-късно започване на лечение и имат по-продължителна медиана на обща преживяемост в сравнение с останалите болни [17].

### Лечение на ХЛЛ

Започване на лечение е показано при пациенти с ХЛЛ, при които се наблюдава активност на заболяването, която се проявява чрез напреднал стадий по Бине или Рай, голям туморен товар, наличие на В-симптоми или повтарящи се инфекции. По-голямата част от пациентите с ХЛЛ в ранен стадий биват активно наблюдавани. Понастоящем, провеждането на аlogenна стволово-клетъчна трансплантация (ало СКТ) е единственият потенциален начин за излекуване на заболяването [1].

Според препоръките на националната мрежа за борба с рака (National Comprehensive Cancer Network), преди стартиране на лечението се определя общото състояние, възрастта и придружаващите заболявания на пациентите с ХЛЛ [18].

Като първа линия на лечение при пациенти с ХЛЛ в добро общо състояние, възраст под 65 години и нисък брой придружаващи заболявания най-често се прилага комбинация от ритуксимаб с флударабин и циклофосфамид (FCR), ритуксимаб с бендамустин (BR) или ибрутиниб [18].

Като първа линия на терапия при пациенти с ХЛЛ в увредено общо състояние, възраст над 65 години и повишен брой придружаващи заболявания се прилага хлорамбуцил в комбинация с анти-CD20-антитяло (напр. обинутумаб, офатумумаб или ритуксимаб), BR, ибрутиниб или дозово-редуциран флударабин-съдържащ режим в комбинация с анти-CD20-антитяло и др. [18].

Понастоящем липсва общоприета терапевтична схема при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ. При пациенти с рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ, диагнозата трябва да бъде потвърдена посредством провеждане на пълна кръвна картина и флоуцитометрично изследване от периферна кръв. Задължително е провеждане на FISH изследване за установяване на специфични хромозомни делеции.

Лечебните възможности при пациенти с ХЛЛ се определят от качеството и продължителността на терапевтичния отговор при провеждане на предходното лечение.

При пациенти с ХЛЛ, при които продължителността на началния терапевтичен отговор е значително по-кратка от средната за респективно лечение, при рецидив на заболяването може да се обмисли прилагане на друг лечебен режим. При пациенти с

ранен рецидив (< 6 месеца) и такива с del 17p/мутации в TP53 гена може да се приложи монотерапия с ибрутиниб, а при постигане на пълен терапевтичен отговор да бъде проведена и ало СКТ при млади пациенти без сериозни съпътстващи заболявания.

При непоносимост или противопоказания за използване на ибрутиниб може да бъде приложена комбинация от ритуксимаб и иделализиб.

При пациенти с късен рецидив (> 12 месеца) може да се приложи предходната терапевтична схема, както и монотерапия с ибрутиниб или комбинация от ритуксимаб и иделализиб [1,18].

### *1.2. Описание на предлаганата здравна технология.*

Venetoclax е перорален, селективен инхибитор на протеина В-клетъчен-лимфом-2 (BCL)-2, който представлява антиапоптозен протеин [19]. Свърхекспресията на BCL-2 може да предизвика повишена резистентност към апоптозата и повишена преживяемост на малигнените клетки, характерни за ХЛЛ [20]. Venetoclax се свързва директно към BCL-2 протеина, измествайки проапоптотични протеини като BIM (BCL-2- подобен протеин 11), инициира пропускливостта на външната митохондриална мембраната и активира на каспазите. По този начин се възстановява способността на малигнените клетки да бъдат подложени на апоптоза [21].

Началната доза е 20 mg venetoclax веднъж дневно за 7 дни. Дозата трябва да се увеличава постепенно за период от 5 седмици до препоръчителната дневна доза от 400 mg. По този начин постепенно се намалява туморния товар, както и се намалява риска от поява на синдрома на туморния разпад. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели, с вода, приблизително по едно и също време всеки ден. Таблетките трябва да се приемат по време на хранене, за да се избегне риска от липса на ефикасност. Приемът на медикамента се осъществява до прогресия на заболяването или настъпване на неприемлива токсичност от страна на пациента.

На 11.04.2016 година Администрацията за храни и лекарства (FDA) на САЩ одобрява Venclexta/ Venclyxto (venetoclax) за приложение при пациенти с ХЛЛ и наличие на del 17p, които са били лекувани с поне една предхождаща терапия [22].

На 08.12.2016 година Европейската комисия одобрява прилагането на Venclyxto (venetoclax) като монотерапия в следните случаи:

- (1) при възрастни пациенти с ХЛЛ и наличие на del 17p или мутации в TP53 гените, които са противопоказани или прогресирали при прилагане на инхибитор на В-клетъчния рецепторен сигнален път;



(2) при възрастни пациенти с ХЛЛ и липса на del 17p или мутации в TP53 гените, които са прогресирали при прилагане на имунохимиотерапия и инхибитор на В-клетъчния рецепторен сигнален път [23].

*1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология.*

Наличните терапевтични алтернативи за лечение на ХЛЛ в България са следните:

### **Rituximab**

Rituximab в комбинация с химиотерапия е показан за лечение на пациенти с новодиагностицирана или рецидивираща/рефрактерна ХЛЛ. Rituximab се свързва специфично с трансмембранен антиген, CD20- негликозилиран фосфопротеин, локализиран върху пре-В и зрели В лимфоцити. Антигенът се експресира върху >95% от всички В-клетки при неходжкинови лимфоми. CD20 се открива едновременно върху нормални и злокачествени В-клетки, но не и върху хемопоетични стволови клетки, про-В-клетки, нормални плазмоцити или други нормални тъкани. Този антиген не се интернализира при свързване с антитела и не се отделя от клетъчната повърхност. CD20 не циркулира в плазмата като свободен антиген и поради това не се конкурира за свързването с антитяло. Областта (домейнът) Fab на rituximab се свързва с CD20 антигена на В лимфоцитите, а Fc областта (домейнът) може да включи ефекторната функция на имунната система, като медира В-клетъчното лизиране. Вероятните механизми на ефектор-медирано клетъчно лизиране включват комплемент-зависима цитотоксичност (CDC), дължаща се на C1q свързване, и антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC), медирана от един или повече от Fc $\gamma$  рецепторите върху повърхността на гранулоцитите, макрофагите и NK-клетките. Доказано е, че свързването на rituximab с CD 20 антигена върху В лимфоцитите индуцира клетъчна смърт чрез апоптоза.

При пациенти с ХЛЛ се препоръчва профилактика с адекватна хидратация и приложение на урикостатици, започваща 48 часа преди началото на терапията, за да се намали рискът от синдром на туморен лизис. При пациенти с ХЛЛ, при които броят на лимфоцитите е  $> 25 \times 10^9 /l$ , се препоръчва приложение на преднизон/преднизолон 100 mg интравенозно малко преди инфузията с Rituximab, за да се намали степента и тежестта на острите реакции към инфузията и/или синдрома на освобождаване на цитокини.

Препоръчителната доза Rituximab в комбинация с химиотерапия при нелекувани преди това пациенти и при пациенти с рецидивиращо/рефрактерно заболяване е 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложена на ден 0 от първия цикъл на лечение, последвани от 500 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложени на ден 1-ви от всеки следващ цикъл в продължение на общо 6 цикъла. Химиотерапията трябва да се приложи след инфузията на Rituximab.

### **Ofatumumab**

Ofatumumab е показан за лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) при пациенти, които са рефрактерни на fludarabin. Ofatumumab е човешко моноклонално антитяло (IgG1), което се свързва специфично с определен епитоп, включващ както малките, така и големите екстрацелуларни бримки на CD20-молекулата. CD20-молекулата е трансмембранен фосфопротеин, който се експресира на повърхността на В лимфоцитите от стадия на пре-В- до стадия на зрелите В-лимфоцити и на повърхността на В-клетъчните тумори. В-клетъчните тумори включват ХЛЛ (която като цяло се свързва с по-ниски нива на експресия на CD20) и неходжкинови лимфоми (при които > 90 % от туморите имат високи нива на експресия на CD20). CD20-молекулата не се отделя от клетъчната повърхност и не се интернализира след свързване на антитялото.

Препоръчителната доза е 300 mg ofatumumab за първата инфузия и 2 000 mg ofatumumab за всички следващи инфузии. Схемата на приложение на инфузиите е веднъж седмично в продължение на 8 последователни седмици, последвани след интервал от 4-5 седмици от 4 последователни ежемесечни (т.е. на всеки 4 седмици) инфузии.

### **Ibrutinib**

Ibrutinib е показан за лечение на възрастни пациенти с ХЛЛ, които са получили поне една предшестваща терапия или като първа линия при пациенти, които са неподходящи за имуно-химиотерапия при наличие на 17p делеция или TP53 мутация. Ibrutinib е мощен, нискомолекулен инхибитор на тирозинкиназата на Bruton (Bruton's tyrosine kinase, ВТК). Ибрутиниб образува ковалентна връзка с цистеинов остатък (Cys-481) в активния участък на ВТК, което води до продължително инхибиране на ензимната активност на ВТК. ВТК, член на семейството на Тес киназите, е важна сигнална молекула на пътищата на антиген-разпознаващия В-клетъчен рецептор (B-cell antigen receptor, BCR) и цитокиновите рецептори. Пътят на BCR участва в патогенезата на

няколко В-клетъчни неоплазми, включително MCL, дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), фоликуларен лимфом и ХЛЛ. Ключовата роля на ВТК в сигнализацията чрез В-клетъчните повърхностни рецептори води до активиране на пътищата, необходими за движението на В-клетките, хемотаксис и адхезия. Предклинични проучвания показват, че ibrutinib ефективно инхибира злокачествената В-клетъчна пролиферация и *in vivo* преживяемост, както и клетъчната миграция и клетка-субстрат адхезията *in vitro*.

Препоръчаната доза за лечение на ХЛЛ е 420 mg (три капсули) веднъж дневно.

### **Bendamustine**

Bendamustine е показан за лечение на първа линия ХЛЛ (стадий В или С по Binet) при пациенти, за които комбинираната химиотерапия с fludarabin е неподходяща.

Bendamustine е алкилиращо антитуморно средство с единствено по рода си действие. Антинеопластичният и цитотиден ефект на бендамустинов хидрохлорид се основават главно на кръстосано свързване на единични и двойни вериги на ДНК чрез алкилиране. В резултат на това се нарушават матричната функция, както и синтеза и възстановяването на ДНК. Антитуморният ефект на bendamustine е доказан в няколко *in vitro* проучвания, проведени с различни човешки туморни клетъчни линии (рак на гърдата, недребноклетъчен и дребноклетъчен белодробен карцином, карцином на яйчника и различни левкемии) и *in vivo* при различни експериментални туморни модели с тумори на мишка, плъх и с човешки произход (меланом, карцином на млечната жлеза, сарком, лимфом, левкемия и дребноклетъчен белодробен карцином). Дозировката на Bendamustine е по 100 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност на дни 1 и 2; на всеки 4 седмици.

## 2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива:

2.1. Основна сравнителна алтернатива е тази, която е най-вероятно да бъде заместена в съществуващата медицинска практика. Това включва основно, но не се ограничава до:

2.1.1. реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог и използван за лечението на същото заболяване или терапията на първи избор;

Липсва реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог (високо селективен инхибитор на bcl-2 антиапоптоичен протеин), използван за лечението на същото заболяване.

2.1.2. най-често предписваната реимбурсирана здравна технология със същата или еквивалентна терапевтична индикация;

На таблица 3 са представени актуалните препоръки за лечение на пациенти с рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ с или без наличие на del 17p и/или TP53 мутации според Българското сдружение по хематология (2015 г.) и Националната мрежа за борба с рака (2017 г.).

Табл. 3 Актуални препоръки за лечение на пациенти с рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ според Българското сдружение по хематология и Националната мрежа за борба с рака

Българското сдружение по хематология (2015 г.)	Националната мрежа за борба с рака (2017 г.)
При пациенти > 70 години без del 17p или del 11q	Пациенти със сериозни съпътстващи заболявания ( $\geq 65$ годишна възраст или по-млади) без del 17p/TP 53 мутации
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Редуциран FCR</li> <li>➤ Clorambucil <math>\pm</math> prednisone</li> <li>➤ Bendamustine <math>\pm</math> Rituximab</li> <li>➤ HDMP (high – dose methylprednisolone) <math>\pm</math> Rituximab</li> <li>➤ Rituximab+ Chlorambucil</li> <li>➤ Dose-dense Rituximab</li> <li>➤ Ofatumumab</li> <li>➤ Lenalidomide+/- Rituximab</li> <li>➤ Ibrutinib</li> <li>➤ Клинични проучвания</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ibrutinib (категория 1)</li> <li>➤ Idelalisib + rituximab</li> <li>➤ Idelalisib</li> <li>➤ Venetoclax <math>\pm</math> rituximab</li> <li>➤ Химио-имунотерапия <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bendamustine <math>\pm</math> rituximab</li> <li>▪ Редуцирана доза FCR</li> <li>▪ Редуцирана доза PCR</li> <li>▪ HDMP + rituximab</li> <li>▪ Rituximab + chlorambucil</li> <li>▪ Ibrutinib, bendamustine, rituximab (категория 3)</li> <li>▪ Idelalisib, bendamustine, rituximab (категория 3)</li> </ul> </li> <li>➤ Ofatumumab</li> <li>➤ Obinutuzumab</li> <li>➤ Lenalidomide <math>\pm</math> rituximab</li> <li>➤ Alemtuzumab <math>\pm</math> rituximab</li> <li>➤ Dose – dense rituximab (категория 2B)</li> </ul>

При възраст на пациента < 70 години или по-възрастни без сериозни съпътстващи заболявания	Пациенти без сериозни съпътстващи заболявания (< 65 годишна възраст или по-млади) без del 17p/TP 53 мутации
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Имунохимиотерапия FCR</li> <li>➤ FCM ±rituximab</li> <li>➤ Bendamustine ±Rituximab</li> <li>➤ Fludarabine + Alemtuzumab</li> <li>➤ CHOP+ rituximab</li> <li>➤ Hyper CVAD + rituximab.</li> <li>➤ Дозо-адаптиран EPOCH + rituximab.</li> <li>➤ OFAR</li> <li>➤ Alemtuzumab+ rituximab</li> <li>➤ HDMP + rituximab</li> <li>➤ Ibrutinib</li> <li>➤ Lenalidomide +/- Rituximab</li> <li>➤ Ofatumumab</li> <li>➤ Високо дозова химиотерапия с автоложна или аlogenна костномозъчна трансплантация в клинични проучвания.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ibrutinib (категория 1)</li> <li>➤ Idelalisib + rituximab (категория 1)</li> <li>➤ Idelalisib</li> <li>➤ Venetoclax ± rituximab</li> <li>➤ Химио-имунотерапия <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FCR</li> <li>▪ FC+ofatumumab</li> <li>▪ PCR</li> <li>▪ Bendamustine ± rituximab</li> <li>▪ RCHOP</li> <li>▪ OFAR</li> <li>▪ Ibrutinib, bendamustine, rituximab (категория 2B)</li> <li>▪ Idelalisib, bendamustine, rituximab (категория 2B)</li> </ul> </li> <li>➤ Ofatumumab</li> <li>➤ Obinutuzumab</li> <li>➤ Lenalidomide ± rituximab</li> <li>➤ Alemtuzumab ± rituximab</li> <li>➤ HDMP +rituximab</li> </ul>
Пациенти с del 17p	Пациенти с del 17p/TP 53 мутации
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ CHOP +rituximab</li> <li>➤ CFAR</li> <li>➤ Hyper CVAD + rituximab</li> <li>➤ Alemtuzumab+ rituximab</li> <li>➤ Високи дози Dexamethasone</li> <li>➤ OFAR</li> <li>➤ Bendamustine</li> <li>➤ Ofatumumab</li> <li>➤ Ibrutinib</li> <li>➤ Lenalidomide+/- Rituximab</li> <li>➤ Високо дозова химиотерапия с автоложна или аlogenна костномозъчна трансплантация в клинични проучвания.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ibrutinib</li> <li>➤ Venetoclax ± rituximab</li> <li>➤ Idelalisib +rituximab</li> <li>➤ Idelalisib</li> <li>➤ HDMP + rituximab</li> <li>➤ Lenalidomide ± rituximab</li> <li>➤ Alemtuzumab ± rituximab</li> <li>➤ Ofatumumab</li> <li>➤ OFAR</li> </ul>

2.1.3. нелекарствени терапии и нелечение, когато това е най-често използвано в терапевтичната практика или когато няма други алтернативи за лечение;

- неприложимо, касае е се за злокачествено хематологично заболяване.

2.1.4. изборът на основната сравнителна терапевтична алтернатива е съобразен с националната клинична практика, национални консенсуси и фармакотерапевтичните ръководства.

3. Перспектива на оценката - перспективата е на заплащащата институция. Анализи от гледна точка на обществото се използват като допълнителни.

4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология – представени са в табл. 15 и 16 към точка IV от настоящия доклад.

## **II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност.**

Терапевтичната ефективност и безопасност на vencluxto са оценени посредством провеждане на клинични проучвания M13-982 и M12-175.

M13-982 представлява отворено, мултицентрично клинично проучване фаза II с едно рамо, което изследва активността и безопасността на монотерапията с venetoclax при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ с наличие на del 17p [24]. Според резултатите от предварително определения междинен анализ 70 (65%) от 107 пациента продължават своето лечение по време на анализа (м. април 2015 година), като 37 (35%) от 107 са прекратили лечение (22 пациента – поради прогресия на заболяването, 9 – поради нежелани странични реакции, 2 – поради оттегляне на информираното си съгласие, 1 – поради непридържане към лечението и 3 – поради провеждане на ало СКТ).

Общо 107 пациенти са включени в проучването, при което болните получават 400 мг/ден venetoclax до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или прекъсване на лечението от която и да е друга причина. В продължение на 4-5 седмици е било проведено седмично увеличаване на дозата на venetoclax, от начална доза 20 мг/ден до крайна доза 400 мг/ден (20, 50, 100, 200, 400 мг).

Средната продължителност на проследяването на пациентите по време на междинния анализ е била 12,1 месеца (обхват 10,1 – 14,2 месеца). Медианното време от диагностициране на заболяването до първото приложение на venetoclax е било 81,7 месеца и от последната терапия до първото приложение на venetoclax е било 5,4 месеца. При всички пациенти, включени в проучването с изключение на един, е било установено наличие на del 17p посредством флуоресцентна in situ хибридизация. Медианното съдържание на del17p в малигнените клетки е било 50,3% (обхват 23-83,5%).

Включените в клиничното проучване пациенти са били поне на 18-годишна възраст и тяхната медианна възраст е била 67 години (обхват 37-85 години). Рецидивирала/рефрактерна ХЛЛ е била дефинирана като рецидивирало или рефрактерно заболяване след прилагане на поне една предшестваща линия на терапия (болните е трябвало да получат поне два цикъла от съответното лечение). Обективното състояние на включените в проучването пациенти, оценено според критериите на ECOG, е трябвало да бъде  $\leq 2$ . Подробно описание на характеристиките на пациентите, както и включващите и изключващи критерии са показани в таблица 4.

Табл. 4. Характеристики на пациентите, включващи и изключващи критерии на клинично проучване M13-982

Заглавие: Venetoclax при пациенти с рецидивирали или рефрактерни хронична лимфоцитна левкемия с наличие на del 17p: мултицентрично, отворено, фаза 2 проучване	
Идентификатор на проучването	NCT01889186, EudraCT number 2012-004027-20, M13-982
Включващи критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Възраст <math>\geq 18</math> години</li> <li>➤ Диагностицирана ХЛЛ според публикуваните през 2008 година критерии на международната работна група по ХЛЛ</li> <li>➤ Наличие на показание за лечение според публикуваните през 2008 година критерии на международната работна група по ХЛЛ</li> <li>➤ Измеримо заболяване – лимфоцитоза <math>&gt; 5 \times 10^9/L</math> или наличие на палпируеми и измерими лимфни възли и/или органомегалия, установени чрез физикален преглед</li> <li>➤ Наличие на рефрактерно/рецидивирало заболяване след прилагане на поне една предходна линия на терапия или нелекувана ХЛЛ</li> <li>➤ Наличие на del 17p в <math>&gt; 7\%</math> от малигнените клетки в периферната кръв (установено в локална или централна лаборатория)</li> <li>➤ Обективно състояние според критериите на ECOG <math>\leq 2</math></li> <li>➤ Задоволителна функция на костния мозък <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Абсолютен неутрофилен брой <math>\geq 1000/\mu l</math></li> <li>◆ Абсолютен неутрофилен брой <math>&lt; 1000/\mu l</math> на скрининга, и костен мозък, тежко инфилтриран от ХЛЛ, растежни фактори могат да бъдат прилагани по време на скрининг периода и преди първата доза на venetoclax за достигане на необходимия абсолютен неутрофилен брой, според включващите критерии на проучването</li> <li>◆ Тромбоцити <math>\geq 30\ 000/mm^3</math></li> <li>◆ Хемоглобин <math>&gt; 8\ g/dL</math></li> </ul> </li> <li>➤ Задоволителна коагулационна, бъбречна и чернодробна функция, определена според референтните стойности на лабораторията по време на скрининг периода <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Активираното парциално тромбoplastиново и протромбиново време да не бъдат повече от 1,5 пъти над горната референтна граница</li> <li>◆ Изчисления креатининов клирънс <math>&gt; 50\ ml/min</math></li> <li>◆ АСТ и АЛТ <math>\geq 3</math>; билирубин <math>\geq 1,5</math></li> </ul> </li> <li>➤ При пациенти с висок риск от развитие на синдрома на туморния разпад е необходимо предварително одобрение от медицинския монитор на AbbVie преди включване на пациента в проучването</li> </ul>
Изключващи критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Проведена алогенна стволково-клетъчна трансплантация</li> <li>➤ Потвърдена трансформация на ХЛЛ в синдрома на Рихтер Пролимфоцитна левкемия</li> <li>➤ Активна и неконтролируема автоимунна цитопения (в продължение на 2 седмици преди скрининг периода), автоимунна хемолитична анемия и идиопатична тромбоцитопенична пурпура, неповлияващи се от прилагането на ниски дози кортикостероиди</li> <li>➤ Предшестващо лечение с venetoclax</li> <li>➤ Биологичен препарат, използван като противотуморно средство в рамките на 30 дни преди първата доза на venetoclax</li> <li>➤ Пациентът е получил едно от следващите в рамките на 14 дни или 5 полуживота, където е приложимо, преди първата доза на изследвания медикамент или не се е възстановил на по-малко от СТС степен 2 клинично значими странични ефекти/токсичност на предходната терапия <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Всяка противотуморна терапия включваща химио- или лъчетерапия</li> <li>◆ Изследователска терапия, включваща таргетни ниско-молекулни препарати</li> </ul> </li> <li>➤ Доказана алергия спрямо инхибитори на ксантин оксидазата и расбуриказа</li> </ul>

Анализ на изследваната пациентска кохорта	Характеристики	Venetoclax
Анализ на изследваната пациентска кохорта	Медианна възраст (обхват), год.	67 (37-85)
	≥ 65 години, n (%)	61 (57)
	< 65 години, n (%)	46 (43)
	Пол, n (%)	♀ 37 (35) ♂ 70 (65)
	Обективно състояние според ECOG, n (%)	
	0	42 (39)
	1	56 (52)
	2	9 (8)
	Стадий по Рай при включване в проучването	
	Стадий III	19 (18)
	Стадий IV	32 (30)
	Друг стадий	56 (52)
	Стадий по Рай при включване в проучването	
	Стадий А-В	65 (61)
Стадий С	42 (39)	
Предшестващи терапии, n (%)		
Медианен брой предшестващи терапии (обхват)	2 (1-4)	
Бендамустин	54 (50)	
Резистентни на бендамустин	38 (70)	
Флударабин	78 (73)	
Резистентни на флударабин	34 (44)	
Резистентни на бендамустин или флударабин	62 (58)	
Иделализиб	1 (1)	
Ибрутиниб	3 (3)	
Други инхибитори на В-клетъчния рецептор	1 (1)	
Обемно (bulky) заболяване		
Един или повече лимфни възли ≥ 5 см	57 (53)	
Нито един лимфен възел ≥ 5 см	50 (47)	
Наличие на мутации в TP53 гените		
Да	60 (56)	
Не	17 (16)	
Междинен	6 (6)	
Липсваща информация	24 (22)	
Наличие на мутации в IGVH гените		
Да	7 (7)	
Не	30 (28)	
Липсваща информация	70 (65)	
Наличие на del 11q		
Да	30 (28)	
Не	77 (72)	
Абсолютен лимфоцитен брой		
≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /L	54 (50)	
< 25 x 10 <sup>9</sup> /L	53 (50)	
Медиана (x 10 <sup>9</sup> /L)	25.8 (7.9-89)	
Серумен β <sub>2</sub> -микроглобулин		
≥ 3 мг/L	4 (4)	
< 3 мг/L	13 (12)	
Липсваща информация	90 (84)	
Усложнения, свързани със заболяването		
Неутропения	24 (22)	
Анемия	22 (21)	
Тромбоцитопения	16 (15)	
Риск от развитие на синдрома на туморния разпад		
Нисък	19 (18)	
Среден	43 (40)	
Висок	45 (42)	



### Клинична ефективност на venetoclax според клинично проучване M13-982

По време на проведения междинен анализ са наблюдавани 17 смъртни случая, като медианата на общата преживяемост (ОП) не е била достигната. Изчислената 12-месечна ОП е била 86,7% (95% ИД 78,6-91,9), установена от независимата рецензионна комисия – таблица 5.

По време на проведения междинен анализ, медианата на свободната от прогресия преживяемост (СПП) не е била достигната. Изчислената 12-месечна СПП е била 72% (95% ИД 61,8-79,8), установена от независимата рецензионна комисия. Медианата на времето до прогресия на ХЛЛ е било 6,3 месеца. Изчисленото време до прогресия на ХЛЛ на 12-тия месец е било 77% (95% ИД 67-84) – таблица 5.

Общ терапевтичен отговор е постигнат при 54 (77%) от предварително определената кохорта от пациенти (70 индивида). Общ терапевтичен отговор, установен от независимата рецензионна комисия, е постигнат при 85 (79,4%) пациенти. Рецензионната комисия е установила постигане на пълна ремисия или такава с непълно възстановяване на кръвните показатели, частична ремисия и нодуларна частична ремисия съответно при 8 (8%), 74 (69%) и 3 (3%) – таблица 5.

Табл. 5. Клинична ефективност на venetoclax според клинично проучване M13-982

Терапевтична група	Venetoclax	
Брой пациенти	107	
	ОО-НРК, n (%)	79.4
	95% ИД	70.5-86.6
	ПР-НРК, n (%)	8
	ЧР-НРК, n (%)	69.2
	НЧР-НРК, n (%)	3
	ОО-ОИ, n (%)	74
ПСП	Медианна ПСП, месеци	Няма информация
	12- месечна ПСП, %	72
	95% ИД	61.8-79.8
ОП	Медианна ОП, месеци	Няма информация
	12- месечна ОП, %	86.7
	95% ИД	78.6-91.9

Легенда: ОО – общ терапевтичен отговор; НРК – независима рецензионна комисия; ИД – интервал на доверителност; ПР – пълна ремисия, ЧР – частична ремисия; НЧР – нодуларна частична ремисия; ИИ – оценка от изследователя; ПСП – преживяемост, свободна от прогресия, ОП – обща преживяемост  
Данните, представени в таблицата са към 10.06.2016 г.

### Безопасност на venetoclax според клинично проучване M13-982

Тъй като M13-982 е клинично проучване с едно рамо, не са представени резултати, които сравняват venetoclax с друг терапевтичен агент. Най-честите странични реакции със степен 3 и 4, свързани с лечението с venetoclax са неутропения (40%), инфекция (20%), анемия (20%) и тромбоцитопения (15%). Най-често срещаните сериозни инфекции са пневмония (6%), такива на горния (2%) и долния респираторен тракт (2%).

По време на клиничното проучване е наблюдаван летален изход при 18 (17%) пациенти, като при 14 (13%) болни смъртта е настъпила вследствие прогресия на заболяването, докато при 4 (4%) – вследствие на нежелано събитие. Всички нежелани събития, свързани с проведеното лечение с venetoclax са представени в таблица 6.

Табл. 6. Нежелани събития, наблюдавани в клинично проучване M13-982

Нежелано събитие (според версия 4.0 на общите терминологични критерии на Националния Раков Институт)	Venetoclax (n = 107)			
	Степен 1-2 n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)	Степен 5 n (%)
Всяко нежелано събитие, свързано с лечението	22 (21)	37 (35)	32 (30)	12 (11)
Кръвни и лимфни нарушения	8 (8)	26 (24)	31 (29)	0 (0)
Анемия	10 (9)	19 (18)	0 (0)	0 (0)
Автоимунна хемолитична анемия	1 (1)	4 (4)	3 (3)	0 (0)
Фебрилна неутропения	0 (0)	4 (4)	3 (3)	0 (0)
Имунна тромбоцитопенична пурпура	0 (0)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
Левкопения	0 (0)	4 (4)	1 (1)	0 (0)
Неутропения	3 (3)	18 (17)	25 (23)	0 (0)
Тромбоцитопения	4 (4)	4 (4)	12 (11)	0 (0)
Сърдечни нарушения	7 (7)	4 (4)	0 (0)	1 (1)
Предсърдно мъждене	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Сърдечна и дихателна недостатъчност	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Стомашно-чревни нарушения	60 (56)	7 (7)	0 (0)	0 (0)
Запек	11 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Диария	31 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гадене	30 (28)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Повръщане	15 (14)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Общи нарушения	54 (51)	4 (4)	1 (1)	1 (1)
Прогресия на заболяването	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Отпадналост	23 (22)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Фебрилитет	20 (19)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Чернодробно-жлъчни нарушения	2 (2)	2 (2)	0 (0)	1 (1)
Нарушена чернодробна функция	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Хипербилирубинемия	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Инфекции	56 (52)	14 (13)	6 (6)	1 (1)
Инфекции на долния дихателен тракт	4 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Назофарингит	15 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Пневмония	4 (4)	4 (4)	1 (1)	0 (0)
Септичен шок	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Инфекции на горния дихателен тракт	14 (13)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Новообразувания – доброкачествени, злокачествени, неуточнени	5 (5)	9 (8)	3 (3)	7 (7)
Прогресия на злокачественото новообразувание	1 (1)	2 (2)	1 (1)	7 (7)
Карцином на кожата	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Нарушения на нервната система	28 (26)	3 (3)	2 (2)	1 (1)
Главоболие	12 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Хеморагичен инсулт	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Съдови нарушения	9 (8)	7 (7)	0 (0)	0 (0)
Хипертония	2 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)

M12-175 представлява мултицентрично, нерандомизирано, отворено, фаза 1 клинично проучване с ескалиране на дозата, което изследва безопасността, фармакокинетичния профил и ефикасността на venetoclax при пациенти с рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ или дребно клетъчен лимфом [25]. В дозово-ескалиращата фаза на проучването са включени 56 пациента, които са получили активно лечение в една от осемте дозови групи с venetoclax, които са варирали от 150 до 1200 мг/ден. Допълнително в клиничното изпитване са включени 60 болни, които представляват разширена кохорта и при които е приложено постепенно увеличаване на дозата на venetoclax до достигане на 400 мг/ден. Характеристиките на пациентите, както включващите и изключващите критерии на проучването са представени в таблица 7.

Табл. 7. Характеристики на пациентите, включващи и изключващи критерии на проучване M12-175

<b>Заглавие:</b> Фаза I проучване, оценяващо безопасността и фармакокинетиката на АВТ-199 при пациенти с рецидивирала и рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия и неходжкинов лимфом	
<b>Идентификатор на проучването</b>	NCT01328626, M12-175
Включващи критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Възраст <math>\geq</math> 18 години</li> <li>➤ Пациентите трябва да имат: <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ (рамо А) рецидивирала или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия/ дребно-клетъчен лимфом, които се нуждаят от лечение според мнението на изследователя. Пациентите трябва да имат рецидивирало или резистентно заболяване на стандартно лечение като флударабин- (F, FC, FR, FCR) или алкилатор-базирани (хлорамбуцил, бендамустин) режими. В допълнение, при пациента не трябва да са налице други лечебни възможности и при пациента трябва да са изчерпани терапевтичните възможности, които се смятат стандартни грижи или</li> <li>◆ (рамо В) рецидивирал или рефрактерен неходжкинов лимфом (НХЛ), който се нуждае от лечение според мнението на изследователя. Пациентът трябва да има хистологично документирана диагноза на НХЛ, дефинирана според критериите на класификационната схема на Световната Здравна Организация. Пациентите трябва да имат рецидивирало или резистентно заболяване на стандартно лечение като R-СНОР, R-СVP или флударабин-базирани режими. В допълнение, при пациента не трябва да са налице други лечебни възможности и при пациента трябва да са изчерпани терапевтичните възможности, които се смятат стандартни грижи. Пациенти с друго лимфопролиферативни заболявания могат да бъдат включени в проучването след консултация с медицинския монитор на Abbott.</li> </ul> </li> <li>➤ Обективно състояние според критериите на ECOG <math>\leq</math> 1</li> <li>➤ Задоволителна функция на костния мозък, според референтните стойности на локалната лаборатория, независима от прилагането на растежни фактори по време на скрининг периода.</li> <li>➤ Задоволителна коагулационна, бъбречна и чернодробна функция, определена според референтните стойности на лабораторията по време на скрининг периода</li> </ul>
Изключващи критерии	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Пациентът с ХЛЛ, при когото е проведена аlogenна или автоложна стволово-клетъчна трансплантация или пациент с НХЛ, който е провел аlogenна стволово-клетъчна трансплантация или е</li> </ul>

		<p>диагностицира с посттрансплантационно лимфопролиферативно заболяване, лимфом на Бъркит или Бъркито-подобен лимфом или лимфобластен лимфом/левкемия.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Пациент положителен за СПИН.</li> <li>➤ Пациент с увреден сърдечно-съдов статус клас <math>\geq 2</math>, дефиниран според критериите на Кардиологичната Асоциация на Ню Йорк. Клас 2 увреден сърдечно-съдов статус се дефинира като кардиологично заболяване, при което пациентите се чувстват удобно в покой, но при провеждане на ежедневна физическа активност чувстват отпадналост, сърцебиене, диспнея и сърдечна болка.</li> <li>➤ Пациент, който има обременена анамнеза за наличие на бъбречно, неврологично, психиатрично, белодробно, ендокринно, метаболитно, имунологично, сърдечно-съдово или чернодробно заболяване, което по мнение на изследователя може неблагоприятно да повлияе на неговото/нейното участие в проучването.</li> <li>➤ Пациент, който е получил лечение с моноклонално анти тяло като антинеопластична терапия в рамките на 8 седмици преди първата доза на изпитваното лекарство.</li> </ul>		
	<b>Характеристики</b>	<b>Дозово-ескалираща кохорта (n=56)</b>	<b>Разширена кохорта (n=60)</b>	<b>Всички пациенти (n=116)</b>
	<b>Възраст</b>			
	Медиана (обхват)	67 (36-86)	66 (42-84)	66 (36-86)
	$\geq 70$ години – n (%)	20 (36)	14 (23)	34 (29)
	<b>Пол – n (%)</b>			
	Мъже	41 (73)	48 (80)	89 (77)
	Жени	15 (27)	12 (20)	27 (23)
	<b>Диагноза – n (%)</b>			
	CLL	49 (88)	53 (88)	102 (88)
	SLL	7 (12)	7 (12)	14 (12)
	<b>Стадий III-IV по Рай – n (%)</b>	28 (50)	39 (65)	67 (58)
	<b>Медианен брой предходни терапии (обхват)</b>	4 (1-10)	3 (1-11)	3 (1-11)
	<b>Резистентност към най-скорошната терапия – n (%)</b>	23 (41)	22 (37)	45 (39)

Анализ на изследваната пациентска кохорта	<b>Общо състояние по ECOG</b> – n (%)			
	Стадий 0	29 (52)	27 (45)	56 (48)
	Стадий 1	27 (48)	31 (52)	58 (50)
	Липсва информация	0	2 (3)	2 (2)
Анализ на изследваната пациентска кохорта	<b>Туморовидни лимфни възли</b> – n (%)			
	> 5 см	29 (52)	38 (63)	67 (58)
	> 10 см	10 (18)	12 (20)	22 (19)
Анализ на изследваната пациентска кохорта	<b>FISH анализ – n/ общ n с ХЛЛ (%)</b>			
	Del 17p	19/49 (39)	12/53 (23)	31/102 (30)
	Del 11q	13/49 (27)	15/53 (28)	28/102 (27)
	Без Del 17p и Del 11q	16/49 (33)	27/53 (51)	43/102 (42)
	Липсваща информация	7/49 (14)	3/53 (6)	10/102 (10)
Анализ на изследваната пациентска кохорта	<b>Мутационен статус на IGVH - n/ общ n с ХЛЛ (%)</b>			
	Немутирал	26/49 (53)	20/53 (38)	46/102 (45)
	Мутирал	6/49 (12)	11/53 (21)	17/102 (17)
	Липсваща информация	17/49 (35)	22/53 (42)	39/102 (38)

#### Клинична ефективност на venetoclax според клинично проучване M12-175

В хода на проучването не е установена максимално толерирана доза на venetoclax. Общ терапевтичен отговор е регистриран при 79% (92/116), като пълна ремисия е наблюдавана при 20% от пациентите. Прилагането на 400 мг venetoclax е довело до постигане на 69% 15-месечна преживяемост, свободна от прогресия. Данните за клиничната ефективност на venetoclax са представени в таблица 8.

Табл. 8. Клинична ефективност на venetoclax според клинично проучване M12-175

Терапевтична група	Venetoclax	
Брой пациенти	116	
ОО, n (%)	79	
95% ИД	71-86	
ПР-НРК, n (%)	20	
ЧР-НРК, n (%)	59	
ПСП	Медианна ПСП, месеци	25
	15- месечна ПСП, %	66
	95% ИД	51-77
ОП	Медианна ОП, месеци	Няма информация
	24- месечна ОП, %	84
	95% ИД	Няма информация

#### Безопасност на venetoclax според клинично проучване M12-175

При 5,4% (3/56) от пациентите в дозово-ескалиращата кохорта е наблюдавана поява на синдрома на туморния разпад, довела до настъпване на смъртен изход при един от

болните. След коригиране на дозата, не е наблюдавано настъпване на синдрома на туморния разпад при нито един от 60-те пациента, включени в разширената кохорта. Други наблюдавани токсични ефекти са лека диария (52%), инфекция на горните дихателни пътища (48%), гадене (47%) и неутропения 3-4 степен (41%). Нежеланите лекарствени събития, наблюдавани в клинично проучване M12-175 са отразени в таблица 9.

Табл. 9. Нежелани събития, наблюдавани в клинично проучване M12-175

Нежелано събитие (според версия 4.0 на общите терминологични критерии на Националния Раков Институт)	Venetoclax (n = 116)	
	Всяка степен n (%)	Степен 3-4 n (%)
<b>Нежелано събитие</b>		
Всяко нежелано събитие	115 (99)	96 (83)
Диария	60 (52)	2 (2)
Инфекция на горните дихателни пътища	56 (48)	1 (1)
Гадене	55 (47)	2 (2)
Неутропения	52 (45)	48 (41)
Отпадналоост	46 (40)	4 (3)
Кашлица	35 (30)	0
Фебрилитет	30 (26)	1 (1)
Анемия	29 (25)	14 (12)
Главоболие	28 (24)	1 (1)
Запек	24 (21)	1 (1)
Тромбоцитопения	24 (21)	14 (12)
Артралгия	21 (18)	1 (1)
Повръщане	21 (18)	2 (2)
Периферен оток	18 (16)	0
Хипергликемия	17 (15)	10 (9)
<b>Сериозно нежелано събитие</b>		
Всяко сериозно нежелано събитие	52 (45)	
Фебрилна неутропения	7 (6)	
Пневмония	5 (4)	
Инфекция на горните дихателни пътища	4 (3)	
Имунна тромбоцитопения	3 (3)	
Синдром на туморния разпад	3 (3)	
Диария	2 (2)	
Задръжка на течности	2 (2)	
Хипергликемия	2 (2)	
Карцином на простатата	2 (2)	
Фебрилитет	2 (2)	

През м. май 2017 година е проведено търсене в базите данни [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) и [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu). Ефективността от прилагането на venetoclax при пациенти с ХЛЛ се изследва от следните 3 текущи фаза III клинични проучвания:

- (1) **NCT02756611:** Отворено, фаза 3b, мултицентрично, с едно рамо проучване, оценяващо ефикасността на venetoclax (AVT-199) при пациенти с рецидивирала/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия, включително такива с del 17p или мутации в TP53 гените, или такива, които са получили

предшестващо лечение с инхибитор на В-клетъчния инхибитор. В това проучване ще бъдат включени 250 пациента.

- (2) **NCT02980731:** Отворено, фаза 3b, мултицентрично, с едно рамо проучване, оценяващо въздействието на venetoclax върху качеството на живот върху пациенти с рецидивирала/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия, включително такива с del 17p или мутации в TP53 гените, или такива, които са получили предшестващо лечение с инхибитор на В-клетъчния инхибитор. В това проучване ще бъдат включени 200 пациента.
- (3) **NCT02005471:** Мултицентрично, фаза III, рандомизирано проучване при пациенти с рецидивирала, рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия, оценяващо ползата от прилагане на GDC-0199 (ABT-199) плюс Ритуксимаб в сравнение с Бендамустин плюс Ритуксимаб. В това проучване ще бъдат включени 389 пациента.

Понастоящем освен горе-изброените проучвания, множество фаза 1 и 2 клинични изпитвания се провеждат при пациенти с рецидивирала/рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия.

- (1) **NCT02966756:** Фаза 2, отворено проучване, оценяващо ефикасността на venetoclax при пациенти с рецидивирала или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия с наличие на del 17p. В това проучване ще бъдат включени 70 пациента.
- (2) **NCT03045328:** Отворено, фаза 1-2 проучване на venetoclax с ибрутиниб при пациенти с рецидивирала или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия и дребно-клетъчен лимфом. В това проучване ще бъдат включени 20 пациента.
- (3) **NCT01685892:** Фаза Ib мултицентрично проучване, установяващо дозата и безопасността от прилагането на venetoclax и обинутузумаб при пациенти с рецидивирала или рефрактерна, или нелекувана хронична лимфоцитна левкемия. В това проучване ще бъдат включени 81 пациента.
- (4) **NCT01671904:** Фаза Ib, отворено проучване, оценяващо безопасността и фармакокинетиката на venetoclax (GDC-0199, ABT-199) в комбинация с Бендамустин+Ритуксимаб (BR) или Бендамустин+Обинутузумаб (BG) при пациенти с рецидивирала или рефрактерна, или нелекувана хронична лимфоцитна левкемия. В това проучване ще бъдат включени 100 пациента.

- (5) **NCT01682616:** Фаза Ib проучване, оценяващо безопасността и поносимостта на АВТ-199 в комбинация с Ритуксимаб при пациенти с рецидивирала хронична лимфоцитна левкемия и дребноклетъчен лимфом. В това проучване ще бъдат включени 50 пациента.
- (6) **NCT02141282:** Фаза 2 отворено проучване на ефикасността и безопасността на АВТ-199 (GDC-0199) при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия, която е рецидивирала или резистентна на лечението с инхибитор на сигналния път на В-клетъчния рецептор. В това проучване ще бъдат включени 120 пациента.

В допълнение, понастоящем venetoclax е изследван и за други малигнени хемопатии като множествен миелом, остра миелоидна левкемия, дифузен В-едроклетъчен лимфом, мантелно-клетъчен и фоликуларен лимфом.



### **III. Анализ на фармако-икономическите показатели.**

1. В представения фармако-икономически анализ са селектирани 23 публикувани данни на алтернативните технологии за лечение на ХЛЛ. Липсва публикувани оценки на здравната технология venetoclax. Изготвеният анализ от фирмата притежател на разрешението за употреба е от типа разход-ефективност.

2. Фармако-икономическият анализ взема предвид здравната перспектива и гледаната точка на платеща - Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), поради това са включени само преки здравни разходи, свързани с използваните терапевтични алтернативи. Допълнителните здравни разходи, свързани с хоспитализация на пациентите, са идентични за сравняваните терапевтични алтернативи и могат да бъдат пренебрегнати.

3. Избраният времеви хоризонт е 20 години, който е съобразен с прогресирането на заболяването и е достатъчен, за да генерира идентифицирането и измерването на всички важни здравни разходи и ползи.

4. Първичните данни за терапевтична ефикасност от рандомизираните клинични изпитвания са налични за период от 12 месеца до 17 месеца. Резултатите за терапевтична ефикасност след края на клиничното изпитване до края на избрания времеви хоризонт са моделирани чрез модел на Марков в кохорта от 1000 пациенти. Приложения модел на Марков е с три възможни здравни състояния: заболяване без прогресиране, прогресиране на заболяването и абсорбиращо състояние – смърт. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването P/RXJLJ ±del17p/TP53mut и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго здравно състояние.

5. Анализът е от гледна точка на обществото, а не на платеща и поради това са включени само преки (директни) медицински разходи.

6. Разходите и здравните ползи са дисконтирани с годишен дисконтов фактор от 5%.

7. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (QALY). Предпочетената мерна единица е съобразена с терапевтичния цикъл и времевия хоризонт.

8. Фирмата притежател на разрешението за употреба представя провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността чрез Торнадо диаграма с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал  $\pm 20\%$  около средната стойност на всеки параметър. Резултатите за ICER на venetoclax спрямо алтернативните терапии се запазват в границите на приемливата разходна .

9. Използваните инструменти за оценка на качество на живот, свързано със здравето (HRQoL) при пациенти с ХЛЛ, включват освен EQ-5D, но и EORTC QLQ-C30, FACT-G и др. Всички използвани инструменти оценяват степента на умора, която се явява основен фактор, определящ качеството на живот при пациенти с ХЛЛ.

10. Всички данни са представени нагледно в табличен и графичен вид.

11. Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи при сравняване на venetoclax vs BSC (best supportive care) при две групи пациенти- втора линия терапия при пациенти с ХЛЛ del17p/TP53mut и втора линия терапия при пациенти с P/РХЛЛ, които са преминали неуспешно лечение с Btk-inhibitor/PI3Kδ-inhibitor. Входящите данни в модела са резултатите за ефикасност и безопасност, получени от клиничните изпитвания M13-982 и M14-032. Моделираните резултати за разходна ефективност на venetoclax vs BSC са включени в мрежов метаанализ, сравняващ данните за разходна ефективност на терапевтичните алтернативи при двете групи пациенти. Допълнителните разходи ( $\Delta$  costs), допълнителните здравни ползи ( $\Delta$  QALY) и инкременталното им съотношение (ICER) на venetoclax в сравнение с компараторите са представени в таблиците.

- В групата пациенти с ХЛЛ del 17p/TP53mut venetoclax доминира над IBR с по-добра терапевтична ефикасност и по-нисък разход за лекарствена терапия, и е разходно ефективна терапия в сравнение с venetoclax vs IDE/RIT u vs RIT/BEN.
- За трета линия на лечение в групата на пациентите с ХЛЛ del17p/TP53mut и тези с ХЛЛ non-del17p/TP53mute инкременталното съотношение на venetoclax е изчислено спрямо BSC. Venetoclax е единствена алтернатива при тези пациенти.
- В групата пациенти с Р/Р ХЛЛ рефрактерни към една предходна терапия venetoclax отново доминира над IBR с по-добра терапевтична ефикасност и по-нисък разход за лекарствена терапия и е разходно ефективна терапия при venetoclax vs OFA/BEN, vs RIT/BEN u vs IDE/RIT .
- В групата пациенти с Р/Р ХЛЛ, рефрактерни към две предходни терапии (имунохимиотерапия и терапия с BCRSP-i) venetoclax е безалтернативен терапевтичен избор, поради липса на компаратори.

## **IV. Анализ на бюджетното въздействие.**

### **4.1. Епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие**

Venclyxto е лекарствен продукт, който се използва като монотерапия, при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ). ХЛЛ е нелечима и животозастрашаваща хематологична В-клетъчна злокачественост, като представлява 1/3 от всички типове левкемии [27,28]. ХЛЛ засяга основно пациенти в напреднала възраст, като средна възраст за диагностициране е 72 години. По тази причина много от тези пациенти (89%) имат най-малко една коморбидност при поставянето на диагнозата (медиана на две съпътстващи заболявания) и се считат за физически негодни за имуно-химиотерапия [27,28].

Venclyxto се прилага при възрастни пациенти с ХЛЛ:

- при наличието на 17p делеция или TP53 мутация при пациенти, които не са подходящи за или са имали неуспех с инхибитор на сигналния път на В-клетъчния рецептор,
- при отсъствието на 17p делеция или TP53 мутация при пациенти, които са имали неуспех както с имуно-химиотерапия, така и с инхибитор на пътя на В-клетъчния рецептор.

По данни на Българския национален раков регистър фактичестката заболяемост от С91 Лимфоидна левкемия през 2012 г. в България е 4,1 на 100 000 души (3,3/100 000 за 2013 г.) [5,25]. Заболяемостта при мъжете е 4,6 през 2012 и 3,8 през 2013 г. на 100 000, а при жените – 3,6 през 2012 и 2,8 през 2013 г. на 100 000. Регистрираната заболяемост по възрастови групи през 2012 г. показва значително увеличение над 65 години – 16,0/100 000, над 70 години – 14,1/100 000, над 75 години – 11,9/100 000, над 80 г. 12,5/100 000, над 85 години – 15,4/100 000 в сравнение с възрастовите групи в диапазона 40-65 години, където заболяемостта варира в границите 1,5-9,5/100 000. През 2013 г. са регистрирани 239 нови случая на лимфоидна левкемия (135 мъже и 104 жени).

Общата регистрирана смъртност в България от ХЛЛ към 2012 г. е 2,3/100 000 души, което представлява 170 смъртни случая годишно. Както заболяемостта, така и

смъртността е по-висока при мъжете 2,7/100 000 в сравнение с тази при жените – 1,6/100 000.

Средната петгодишна преживяемост на пациентите с ХЛЛ в България е 46,0%. Показателя за релативна петгодишна преживяемост в Европа има значително по-висока стойност – 68,6%.

**Табл. 12 Епидемиологични данни за България**

Епидемиологичен параметър	Стойност
Болестност	2.96 /10 000 население
Заболяемост	4.1/100 000 население
Смъртност	2.3 /100 000
Средна обща преживяемост	Петгодишна – 46%

По данни на НРР за 2012 г.

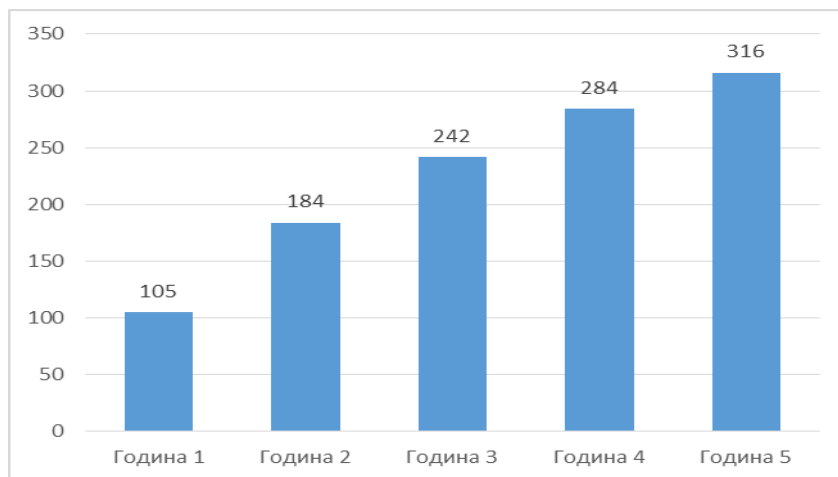
**4.2. За анализа на бюджетното въздействие се прилага модел, който се основава на следните данни и допускания:**

- Пациентската популация е определена на базата на данни на Националния раков регистър за 2012 г. за заболяемост, смъртност и 5-годишна преживяемост при ХЛЛ, посочени в горната таблица.
- Целевата популация е определена на базата на данни за честотата случаи с del±17p/TP53mut (9%) и P/PXJLJ (13%), които са преминали неуспешно лечение с Btk-inhibitor/PI3Kδ-inhibitor, за които пациенти VEN се прилага като втора линия на монотерапия и честотата на рефрактерни към две терапевтични линии пациенти (20%), за които VEN се прилага като трета линия монотерапия.
- Бюджетното въздействие на VEN като втора линия на монотерапия се изчислява на базата на сравнение с разходите за лечение на пациентите от целевата група с алтернативни терапии при съпоставка на двата сценария със и без реимбурсиране на VEN (таблица 14 и 15).
- Бюджетното въздействие на VEN като трета линия на монотерапия се изчислява на базата на разходите за лечение на пациентите от целевата група с VEN, поради липса на алтернатива за тази група пациенти (таблица 16).

- Периодът на анализа е 5 години
- Включени са само директни разходи
- Разходите за сравняваните лекарствени терапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в позитивен лекарствен списък (ПЛС) в България към март 2017 г. на всички лекарствени продукти. Цените на лекарствените продукти, които не са включени в ПЛС са представени от притежателите на разрешението за употреба.
- Възприетата перспектива е на платеща (НЗОК)
- ниво на реимбурсация – 100 %

#### 4.3. Оценка на годишния брой на целевата популация

*Фигура 1 .Брой пациенти с ХЛЛ*



#### 4.4. Оценка на годишния брой пациенти, при които ще се приложи новата здравна технология

Общият брой на пациентите с ХЛЛ не се променя при включване на VEN.

#### 4.5. Оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите

Данните за актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите са предоставени в доклада и калкулациите са изчислени съответно. За целите на изчисленията са включени наличните лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ.

#### 4.6. Оценка на разходите на публични средства след въвеждане на VEN

Данните за оценка на разходите на публични средства след въвеждане на VEN са предоставени в доклада и са изчислени коректно.

#### **4.7. Резултати**

Тъй като при пациентите с P/PXJL del±17p/TP53mut. VEN е безалтернативна трета терапевтична линия се очаква нарастване на разходите на НЗОК за 5-годишен период, което за същия период се компенсира от очаквани спестявания при въвеждането на VEN като втора линия на монотерапия.

#### **4.8. Анализ на чувствителността**

Анализът на чувствителността на прогнозните разходи се основава на стохастичните изменения в три основни детерминистични фактора:

- брой на пациентите за период от пет години,
- средна цена на терапията с алтернативи и
- цена на терапията с VEN за 2 линия на лечение на ХЛЛ.

За добавяне на стохастичен шум е определен интервал от  $\pm 20\%$ , в който са вариран детерминистичните променливи.

### **V. ДИСКУСИЯ**

През м. април 2016 година, venetoclax е одобрен от FDA за лечение на пациенти с ХЛЛ и носителство на del 17p, установена посредством FDA-одобрен тест (Vysis CLL FISH probe kit), като болните трябва да са получили поне една предхождаща терапия [22].

На 08.12.2016 година Европейската комисия одобрява прилагането на Vencluxto (venetoclax) като монотерапия в следните случаи:

- (1) при възрастни пациенти с ХЛЛ и наличие на del 17p или мутации в TP53 гените, които са противопоказани или прогресирали при прилагане на инхибитор на В-клетъчния рецепторен сигнален път;
- (2) при възрастни пациенти с ХЛЛ и липса на del 17p или мутации в TP53 гените, които са прогресирали при прилагане на имунохимиотерапия и инхибитор на В-клетъчния рецепторен сигнален път [23].

Одобрението от FDA е базирано върху проведено мултицентрично, отворено, фаза II проучване с едно рамо (M13-982) [24]. Клиничното изпитване е проведено, за да оцени ефикасността и безопасността на монотерапията с venetoclax при 107 пациенти с

рецидивирала или рефрактерна ХЛЛ и наличие на del 17p. Общият терапевтичен отговор е постигнат при 79,4% (85/107), като пълна ремисия е регистрирана само при 8% от пациентите. Медианата на проследяването на болните е 12,1 месеца. По време на анализа на данните от проучването медианните стойности на ОП, ПСП и продължителност на терапевтичния отговор не са били достигнати.

Според клиничното проучване M13-982, поява на нежелани лекарствени събития степен 3-4 (най-чести са: неутропения, инфекция, анемия, тромбоцитопения) и степен 5 се наблюдава съответно при 65% и 11% от пациентите. В хода на клиничното изпитване 17% от болните са починали.

При предишни проучвания е установено, че прилагането на venetoclax води до повишен риск от настъпване на синдрома на туморния разпад, поради което е била приложена профилактика на този синдром в клинично изпитване M13-982. В резултат на профилактиката, синдрома на туморния разпад е бил регистриран само при 5 болни. Въвеждането на профилактика за предотвратяване настъпване на синдрома на туморния разпад в клиничната практика ще бъде от голямо значение, поради което следва да се вземе предвид калкулиране на допълнителни разходи при прилагане на venetoclax в болнични условия.

Понастоящем като първа линия на терапия при пациенти с ХЛЛ и наличие на del 17p се прилага имунохимиотерапия (FCR, BR) или киназни инхибитори като ибрутиниб или иделализиб. Литературните данни показват, че прилагането като първа линия на терапия на инхибитор на тирозин-киназата на Брутон (ибрутиниб) води до по-добри терапевтични резултати в сравнение с инхибитора на фосфатидилинозитол-3-киназата (иделализиб) [32]. В условията на терапевтичен неуспех на един от инхибиторите на В-клетъчния рецептор, предварителните ретроспективни данни сочат, че прилагането на venetoclax води до по-добри терапевтични резултати в сравнение с иделализиб.

## **VI. Препоръка.**

На основание на направения комплексен анализ в Доклада за оценка на здравната технология **нашата препоръка** е лекарствения продукт venetoclax 10 mg, 50 mg и 100 mg филмирани таблетки **да бъде включен** в Позитивния лекарствен списък **само** при следните групи болни с хронична лимфоцитна левкемия:



- възрастни пациенти с наличие на 17p делеция или TP53, които не са подходящи за или са имали неуспех с инхибитор на сигналния път на В-клетъчния рецептор;
- възрастни пациенти с отсъствие на 17p делеция или TP53 мутация, които са имали неуспех както с химио-имуноterapia, така и с инхибитор на пътя на В-клетъчния рецептор.

## VII. Книгопис:

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015;90(5):446-60.
2. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood.* 2010 Jan 14;115(2):187-97.
3. Hallek M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56.
4. Sun C, Wiestner A. Prognosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015;165:147-75.
5. Заболяемост от рак в България (2012), Български национален раков регистър, Национална болница по онкология, Том XXIII, 2014
6. Blankart CR et al. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 20;8:32.
7. National Cancer Institute (NIH). SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). [cited 2016-08-11]; Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
8. Eichhorst B, et al Group ObotEGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2011;22(suppl 6):vi50-vi4.
9. Seiffert M et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(6):1023-1031.
10. Brown JR. The treatment of relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:110-118.
11. Binet JL et al.. A new prognostic classification of chronic Lymphocytic leukaemia derived from a multivariate analysis. *Cancer* 1981; 48:198-206.
12. Rai KR et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 1975; 46:219-234.
13. Puiggros A et al.. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. *Biomed Res Int.* 2014;2014:435983.
14. Parker TL, Strout MP. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. *Discov Med.* 2011 Feb;11(57):115-23.
15. D. Rossi et al., “Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia,” *Blood.* 2013 Feb 21;121(8):1403-12.
16. Oscier D et al. Prognostic factors identified three risk groups in the LRF CLL4 trial, independent of treatment allocation. *Haematologica.* 2010 Oct; 95(10): 1705–1712.
17. Delgado J et al. Chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors and therapy results. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(1):67-74.
18. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. Version 2.2017. National Comprehensive Cancer Network; 2017.
19. Seymour J. ABT-199 for chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology.* 2014;12(10):698-700.
20. Bojarczuk K, et al. BCR signaling inhibitors differ in their ability to overcome Mcl-1-mediated resistance of CLL B cells to ABT-199. *Blood.* 2016;127(25):3192-201.
21. Deeks ED. Venetoclax: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76(9):979-87.
22. FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality, April 11, 2016.
23. European Commission Grants Conditional Marketing Approval for AbbVie's VENCLYXTO™ (venetoclax) Monotherapy for Appropriate Patients with Difficult-To-Treat Chronic Lymphocytic Leukaemia, October, 2016.
24. Stilgenbauer S et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2016;17(6):768-78.
25. Roberts AW et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):311-22.
26. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30.

27. Lamanna N. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012;7(1):21-25.
28. Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:158-167.
29. Национален раков регистър, Заболяемост от рак в България, 2013, [http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov\\_registar/PD-Rakov-2015.PDF](http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/PD-Rakov-2015.PDF)
30. Evans SR. Clinical trial structures. *Journal of experimental stroke & translational medicine.* 2010;3(1):8-18.
31. Hamre HJ, Glockmann A, Kienle GS, Kiene H. Combined bias suppression in single-arm therapy studies. *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* 2008;14(5):923-9.
32. Mato AR et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1050-1056.

### **РЕШЕНИЕ:**

на Комисията по чл. 5 от *Наредба № 9 от 01.12.2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии* от 15.08.2017 г.:

**ПРИЕМА** проекта на доклад за оценка на здравната технология за лекарствен продукт **Venclyxto 10 mg, Venclyxto 50 mg и Venclyxto 100 mg film-coated tablets**, заведен със Заявление № 1915/20.04.2017 в НЦОЗА и **ПРЕПОРЪЧВА** включване в ПЛС.