



Rekomendacja nr 23/2019

z dnia 8 kwietnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa.

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia funkcjonującego programu lekowego o pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53 z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anti-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii leczenia lub z opornością na chemioimmunoterapię niezależnie od linii leczenia.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie ibrutynibu z terapią standardową. Wynioski płynące z analizy wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia bez progresji choroby. Wyniki w zakresie bezpieczeństwa nie wykazały różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z terapią standardową w ocenianym wskazaniu. Przeprowadzone porównanie pośrednie charakteryzowało się licznymi ograniczeniami związanymi m.in. z heterogenicznością badań pod kątem włączonej populacji oraz definicji części punktów końcowych, w związku z czym w rzeczywistej praktyce klinicznej uzyskiwane efekty mogą być odmienne niż uzyskane w ramach analizy klinicznej.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-żyteczności wskazuje jednak, że technologia wnioskowana jest



Niemniej jednak głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest modelowanie w zakresie efektów klinicznych na danych pochodzących z porównania pośredniego, zatem ograniczenia analizy klinicznej mają przełożenie na wyniki oceny efektywności kosztowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet () () PLN) w pierwszym roku finansowania oraz () płatnika publicznego w drugim roku analizy () PLN).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN 5909991195137, cena zbytu netto: () PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach istniejącej grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL; ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia* – CLL/SLL) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio:

- powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A),
- 3–10 lat w okresie pośrednim choroby (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B),
- poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym choroby (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C).

Jedyną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

CLL uważa się za chorobę o łagodnym przebiegu, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w której zgony głównie są związane z progresją. Taki przebieg występuje jednak u <30% chorych. U pozostałych choroba może przebiegać od początku agresywnie i doprowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończyć się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach).

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ocenianym wskazaniu zalecany jest ibrutynib, wenetoklaks, idelalizyb, a w przypadku braku dostępności tych leków chemioterapia lub immunochemioterapia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa C91.1 są:

- obinutuzumab w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”
- ibrutynib w ramach programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”
- wenetoklaks w ramach programu lekowego B.103. „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej wenetoklaksem (ICD 10: C91.1)”
- substancje w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia): bleomycyna, bendamustyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, interferon alfa-2B, karboplatyna, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargasum, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna.

Do leczenia obinutuzumabem kwalifikowani są wyłącznie chorzy z PBL uprzednio nieleczeni, natomiast do terapii wenetoklaksem tylko pacjenci z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 po niepowodzeniu leczenia ibrutynibem. Z kolei aktualny program „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” kwalifikuje chorych z nawrotową lub oporną PBL z delecją 17p i/lub mutacją TP53.

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla wnioskowanej wskazał terapię standardową (SOC, ang. *standard of care*) składającą się ze schematów R-CD (rytuksymab + cyklofosfamid + deksametazon), BEND+RTX (bendamustyna + rytuksymab), CLB+RTX (chlorambucyl + rytuksymab), FCR-lite (fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab w zredukowanej dawce), HDMP+RTX (wysokie dawki metyloprednizolonu+ rytuksymab). Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ibrutynib jest 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 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 (chłoniak z komórek płaszczka), chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica jest zarejestrowany do stosowania:

- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – ang. chronic lymphocytic leukaemia)
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- w monoterapii 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.

Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia populacji obecnie leczonej w programie lekowym B.92 „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” o pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53: z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii lub z opornością na chemoimmunoterapię niezależnie od linii leczenia.

Zatem wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania rejestracyjnego wymienionego w pozycji trzeciej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zakwalifikowano włączono 2 pierwotne badania z randomizacją dla porównania pośredniego pomiędzy ibrutinibem (IBR) i terapią standardową (SOC), z wykorzystaniem wspólnej grupy referencyjnej ofatumumabu (OFA):

- RESONATE - badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutinibu ze stosowaniem ofatumumabu; Do badania włączono 391 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6)
- Österborg 2016 - badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie ofatumumabu ze stosowaniem terapii standardowej. Do badania włączono 122 osób. Okres obserwacji w badaniu wynosił: grupa OFA: 12 mies.; grupa SOC: 5 mies.

Badania RESONATE i Österborg 2016 były próbami bez zaślepienia, więc w tym zakresie ryzyko błędu systematycznego należy ocenić na wysokie. W pozostałych dokumentach ryzyko oceniono jako niskie lub nieznanne.

Do oceny skuteczności praktycznej włączono 1 retrospektywne badanie jednoramienne Winqvist 2016, w ramach którego zaprezentowano wyniki dla populacji z nawrotową/oporną CLL bez obecności del(17p)/mTP53.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*)
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*)
- całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*)

- całkowita odpowiedź z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (CRi, ang. complete remission)
- częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR, ang. nodular partial response)
- częściowa odpowiedź (PR, ang. partial response)
- stabilna choroba (SD, ang. stable disease)
- progresja choroby (PD, ang. progressive disease)

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w przy pomocy następujących skalach/kwestionariuszy:

- Skala sprawności WHO/ECOG – ocena sprawności w skali 0-5 gdzie: 0 oznacza sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, a 5 zgon.
- Kwestionariusz FACiT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) - narzędzie służące do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem u pacjentów poddawanych terapii z powodu obecności chorób przewlekłych. Zmęczenie postrzegane jest jako spadek energii, słabość oraz obniżenie aktywności. Każde pytanie oceniane jest w pięciostopniowej skali 0–4. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 - 30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) - punktowy kwestionariusz, który składa się z kilku części oceniających: ogólny stan zdrowia, stan funkcjonalny; objawy chorobowe; pytania dodatkowe. Każdy z parametrów oceniany jest w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz EORTC QLQ CLL16 - 16 pytań dotyczących oceny objawów związanych z CLL. Kwestionariusz podzielony jest na kilka części dotyczących: zmęczenia, skutków ubocznych leczenia, objawów choroby, zakażeń, aspektów społecznych, przyszłych problemów zdrowotnych. Każdy z parametrów mierzony jest w skali 1–4, a wyniki przeliczane są na ocenę w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym gorsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz stanu zdrowia HCQ (ang. *Health Change Questionnaire*) - zawiera jedno pytanie, w którym pacjent proszony jest o ocenę ogólnej zmiany w stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia badania. Odpowiedzi w kwestionariuszu HCQ uszeregowane są w skali 1–9, gdzie im wyższa wartość, tym pacjent gorzej ocenia swój stan zdrowia. Wynik równy 3 lub mniej wskazuje na poprawę jakości życia pacjenta.

Skuteczność

Wyniki porównania pośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji vs. terapia standardowa w zakresie:

- przeżycia całkowitego:
 - niższe prawdopodobieństwo zgonu o 71% (HR=0,29; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies,
 - niższe prawdopodobieństwo zgonu o 64% (HR=0,33; 95%CI: 0,13; 0,64) przy medianie okresu obserwacji 19 mies.,
 - niższe prawdopodobieństwo zgonu o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,52) przy medianie okresu obserwacji 44 mies.
- przeżycia wolnego od progresji choroby:
 - niższe ryzyko progresji choroby o 83% (HR=0,17; 95%CI: 0,10; 0,31) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 mies., w ocenie niezależnej komisji,

- niższe ryzyko progresji choroby o 93% (HR=0,07 95%CI: 0,04; 0,14) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 mies., w ocenie badacza,
- niższe ryzyko progresji choroby o 94% (HR=0,06 95%CI: 0,03; 0,11) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 16 mies., w ocenie badacza,
- niższe ryzyko progresji choroby o 94% (HR=0,06 95%CI: 0,04; 0,11) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 19 mies., w ocenie badacza,
- niższe ryzyko progresji choroby o 93% (HR=0,07 [95%CI: 0,04; 0,12) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 44 mies., w ocenie badacza.
- odpowiedzi na leczenie, ORR (CR + PR (w tym: PR-L, nPR)):
 - prawie 36 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR w ocenie niezależnej komisji, RR=35,76 (95%CI 13,08; 97,75) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 mies.,
 - prawie 5 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR w ocenie w ocenie badacza, RR=4,81 (95%CI 2,87; 8,08) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 mies.,
 - prawie 5 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR w ocenie w ocenie badacza, RR=4,79 (95%CI 2,87; 7,99) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 19 mies..

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla punktów końcowych:

- Całkowita odpowiedź na leczenie (CR) / Całkowita odpowiedź bez pełnej odnowy hematologicznej (CRi)
- Zaprzeszania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych

Kliniczne znaczącą poprawę jakości życia w badaniu RESONATE, ocenianej przy pomocy kwestionariusza FACIT-F w populacji ogólnej, mierzonej od wartości początkowej do 24 tygodnia, zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia komparatora w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w dłuższym horyzoncie czasowym.

Jakość życia badana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 u pacjentów leczonych IBR vs OFA w populacji ogólnej, mierzoną od wartości początkowej do 24 tyg., zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia OFA w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies., jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy.

Bezpieczeństwo

W wyniku porównania pośredniego w populacji ogólnej, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IBR oraz SOC.

Zgodnie z ChPL Imbruvica najczęstsze działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction* - ADR) to: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących ibrutynibu na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Winqvist 2018 zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3-4:

- 51% pacjentów miało zakażenie stopnia 3-4,
- 22% zapalenia płuc,
- 13% gorączki neutropenicznej/ posocznicy
- 31% innych zakażeń.

U 13% pacjentów miało zakażenia oportunistyczne o stopniu 3-5, natomiast 41% miało neutropenię stopnia 3-4, a 20% trombocytopenię. Transformacja Richtera (RT) wystąpiła u 12 pacjentów (13%) po średnim czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy.

Dodatkowo do analizy klinicznej włączono 3 publikacje (Hansson 2017, Doubek 2016, Salles 2016) prezentujące wyniki porównania pośredniego IBR względem SOC, w ramach którego dane dotyczące SOC pochodziły z rejestrów pacjentów. Zestawienie wyników porównań IBR vs SOC stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na różnice istotne statystycznie w zakresie OS i PFS na korzyść ibrutynibu.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

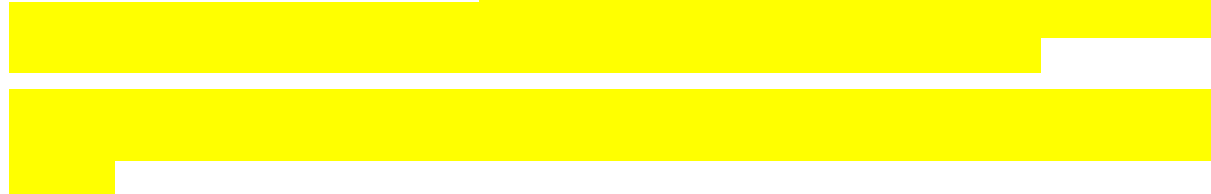
- Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu ze schematami terapii standardowej. W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie, które ze względu na włączone badania charakteryzuje się znacznymi ograniczeniami. Pomiędzy badaniem dla ibrutynibu i komparatora istnieje duża niejednorodność pod względem wielkości i charakterystyki populacji oraz sposobu oceny odpowiedzi na leczenie (różne podmioty oceniające odpowiedź na leczenie – niezależna komisja, badacz). Populacja w badaniach dla ibrutynibu i komparatorów różniła się w zakresie parametrów służących do oceny profilu ryzyka CLL m.in.: wieku, liczby i rodzaju wcześniejszych terapii oraz obecności zmian cytogenetycznych, np.: delekcji 17p i mutacji TP53. Należy podkreślić, iż populacje porównywanych badań charakteryzują się dużą heterogenicznością oraz różnicami w kryteriach włączenia/wyłączenia.
- Brak jest badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Z tego względu do analizy kwalifikowano badania, w których populację stanowili pacjenci z CLL/SLL wcześniej leczeni co najmniej 1 terapią nakierowaną na CLL, bez ograniczenia do 24-miesięcznego okresu, w którym, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, musiał wystąpić nawrót choroby.
- W programie lekowym określono kryteria wykluczenia odnoszące się do jednoczesnego stosowania warfaryny lub innych antagonistów witaminy K oraz progresji choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka. W analizie klinicznej, tylko w badaniu RESONATE określono zbieżne z programem lekowym kryteria wykluczenia. Ponadto w badaniu RESONATE wyłączone pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia analogami puryn lub nie mogących przyjmować powtórnego leczenia analogami puryn, zaś w programie lekowym brak jest takiego zapisu.
- Badania włączone do porównania pośredniego były próbami bez zaślepienia, co może wpływać na uzyskiwane wyniki.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.
- W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki badań zaprezentowanych w postaci abstraktów i plakatów konferencyjnych, natomiast publikacje tego rodzaju są dowodami o niskiej jakości zgodnie z hierarchią doniesień naukowych. Ponadto część wyników badania RESONTE pochodziło z danych niepublikowanych, co ogranicza możliwość ich weryfikacji (niezamieszczone w niniejszym dokumencie).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena efektywności kosztowej refundacji Imbruvica została przeprowadzona z wykorzystaniem: analizy kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), która jest zbliżona do perspektywy NFZ. Przyjęto 30-letni horyzont czasowy.

W modelu ekonomicznym dla ibrutynibu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (IBR, SOC),
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii,
- koszty podania leków,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,

- koszty kolejnej linii leczenia,
- koszt opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, ibrutynib jest technologią [REDAKTOWANE]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania ibrutynibu z SOC wyniósł:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi z perspektywy NFZ:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Oszacowana wartość progowa jest znacznie [REDAKTOWANE] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że wzrost współczynnika ICUR powyżej obowiązującego progu opłacalności zaobserwowano w przypadku [REDAKTOWANE]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy mają wpływ następujące aspekty:

- Założenia modelu ekonomicznego bazują na wynikach porównania pośredniego, które charakteryzowało się licznymi ograniczeniami opisanymi szczegółowo we wcześniejszej części dokumentu. Ograniczenia te mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej. Dodatkowo w modelu ekonomicznym zaimplementowano dane dla populacji ogólnej oraz nieznacznie zawężonej populacji do pacjentów z CLL bez del(17p).
- W modelu w zakresie SOC przyjęto założenia na podstawie badania Osterborg 2016 i opinii ekspertów. Niemniej jednak analizując przekazane zestawienie trudno się zgodzić ze stwierdzeniem wnioskodawcy, że aktualna praktyka kliniczna w Polsce określona na podstawie opinii ekspertów odpowiada grupie kontrolnej w badaniu Osterborg 2016. Różnice dotyczą:
 - rodzajów stosowanych schematów (publikacja Osterborg 2016 uwzględnia schematy bazujące na alemtuzumabie oraz glikokortykosteroidach (GKS), które nie zostały wskazane przez ekspertów klinicznych jako część praktyki klinicznej); Dodatkowo w badaniu Osterborg 2016 przy opisie grupy kontrolnej wymieniano ogólnie schematy np.: oparte na lekach alkilujących czy na bendamustynie, natomiast eksperci kliniczni w ankiecie wskazywali na konkretne schematy bazujące na lekach alkilujących np.: R-CD.

- o procentowego udziału poszczególnych schematów (np. według ekspertów klinicznych w jednej z subpopulacji podstawowym schematem jest połączenie bendamustyny z rytuksymabem (BEND + RTX) - 57,5%, natomiast w badaniu Osterborg 2016 wszystkie schematy bazujące na bendamustynie stanowiły 12%; innym przykładem jest po uwzględnieniu danych z BIA bardzo wysoki odsetek pacjentów stosujących schemat HDMP+RTX wynoszący 40% w porównaniu do 5% w badaniu Osterborg 2016).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena maksymalna, przy której koszt stosowania ibrutynibu nie jest wyższy niż koszt terapii standardowej wynosi [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (zbliżona do perspektywy NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono koszty leków wraz z kosztami ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania terapii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu ekonomicznym.

Liczebność populacji stosującej lek Imbruvica w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [REDACTED] osób w kolejnych latach analizy.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że [REDACTED] refundacja leku Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu będzie generować [REDACTED] dla płatnika publicznego w I roku w wysokości [REDACTED] PLN, w II roku zaś spowoduje [REDACTED] kosztów o [REDACTED] PLN (co wynika głównie ze stopniowego włączania populacji do leczenia). [REDACTED] wynosi [REDACTED] PLN oraz [REDACTED] PLN odpowiednio w I i II roku.

Analiza wrażliwości wykazała, że

Ponadto, koszty inkrementalne znacząco zmieniają

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- W opiniach ekspertów, od których Agencja otrzymała opinie, istnieje znaczna rozbieżność co do szacowanej liczby pacjentów w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym trudno jest ocenić oszacowania wnioskodawcy w tym aspekcie. Dodatkowo mając na uwadze otrzymane dane NFZ, można stwierdzić, iż uzyskane przez Agencję szacunki mieszczą się w wariancie maksymalnym testowanym przez wnioskodawcę. Warto jednak zwrócić uwagę, że przyjęta przez w analizie metodyka szacowania populacji docelowej nie oddaje wzrostowego trendu dla liczby osób z PBL w Polsce (przyjęto taką samą liczbę chorych w I i II roku). Dane NFZ za lata 2014-2018 pokazują, że liczba pacjentów z analizowanym rozpoznaniem zwiększa się w każdym roku. Wobec tego może istnieć ryzyko niedoszacowania populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny zgłosił uwagę dot. monitorowania leczenia: „*Morfologia krwi ze wzorem odsetkowym jest niezbędna co miesiąc w pierwszym roku leczenia, natomiast później, jeśli obraz krwi pozostaje stabilny, wystarczy wykonywać morfologię co 3 miesiące*”.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla darbepoetyny alfa (lek Aranesp). Wybór leku wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej. Darbepoetyna jest stosowana zarówno w ramach programu lekowego, jak i chemioterapii, w związku z czym refundowana jest w 100%.

Według obliczeń autorów wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny [] w 2-letnim horyzoncie czasowym BIA, w wariantcie podstawowym [] oszacowano na [] PLN, natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych rozwiązań, oszacowano na [] PLN ([] PLN rocznie).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii + Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHiT + PALG-CLL) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017
- British Society for Haematology (BSH) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018

Według wytycznych NCCN z 2015 r. lekiem rekomendowanym w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL jest ibrutinib. Również najnowsze wytyczne ESMO z 2015 r. rekomendują ibrutinib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii, natomiast wytyczne BSH z 2015 r. zalecają terapię ibrutinibem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych, w tym:

- 6 rekomendacji pozytywnych:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2015
 - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2016/2017
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016.
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- 3 rekomendacje negatywne:
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)2016
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2015

Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było osiągnięcie efektywności kosztowej/obniżenie ceny. Rekomendacje negatywne wynikają natomiast z braku efektywności kosztowej (NCPE),

braku udowodnionej dodatkowej korzyści dla analizowanej populacji (IQWIG) i braku złożenia wniosku od podmiotu odpowiedzialnego (AWMSG).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imbruvica jest finansowany w 29 rajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym we wszystkich z PKB *per capita* zbliżonym do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 15 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2989.2018.15.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod EAN 5909991195137 „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”
2. Raport nr OT.4331.2.2019 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)”. Data ukończenia: 21.03.2019 r.