



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 104/2020 z dnia 11 maja 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Zydelig (idelalizyb) we wskazaniu: przewlekła białaczka
limfocytowa (ICD10: C91.1)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zydelig (idelalizyb), tabl. powlekane á 150 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1), pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją TP53, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni ibrutynibem i wenetoklaksem.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów. Przebieg naturalny PBL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu, choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, występuje u mniej niż 30% chorych. U niektórych chorych, choroba od początku przebiega agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Wniosek dotyczy osoby z PBL z obecnością mutacji TP53, leczonej dotychczas następującymi schematami chemioterapii: rytuksymabem (wstrząs), schematem CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizolon); ibrutynibem (badanie kliniczne), schematem DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), schematem hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) oraz lekiem Venclyxto. Obecność mutacji genu TP53 jest jednym z ważniejszych, niekorzystnych rokowniczo czynników ryzyka u chorych z PBL, wiążącym się ze znacznie krótszym czasem przeżycia.

Produkt Zydelig (idelalizyb) jest zarejestrowany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię lub jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku występowania delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do innych terapii.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę skuteczności klinicznej idelalizybu oparto na przeglądzie systematycznym i meta-analizie randomizowanych badań klinicznych (Puła 2017) oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów szlaku sygnałowego receptora limfocytów B, idelalizybu i ibrutynibu w leczeniu nawrotowej lub opornej PBL. Do przeglądu włączono 22 publikacje, w tym artykuły opisujące wyniki dwóch badań klinicznych dotyczących ibrutynibu: Byrd 2014; Chanan-Khan 2015 oraz 10 publikacji opisujących wyniki trzech badań klinicznych dotyczących idelalizybu: Furman 2014; Jones 2017; Zelenetz, 2017.

Wyniki meta-analzy wykazały, że w grupie pacjentów stosujących schematy leczenia z idelalizybem odnotowano statystycznie istotne wydłużenie PFS (HR: 0,26; 95% CI: 0,18-0,37) oraz OS (HR: 0,59; 95% CI: 0,40-0,86) względem grupy kontrolnej. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w PFS w zależności od obecności delecji 17p. Bez względu na stosowany schemat leczenia zaobserwowane różnice w PFS były istotne statystycznie na korzyść schematu z idelalizybem. Należy podkreślić, że w badaniach oceniających skuteczność idelalizybu mutację TP53 stwierdzano u 33–44% pacjentów. Przed rozpoczęciem terapii idelalizybem u pacjentów stosowano najczęściej: rytuksymab, cyklofosfamid, fludarabina, bendamustyna, chlorambucyl.

W retrospektywnym badaniu kohortowym (Mato 2020) analizowano wyniki leczenia pacjentów z PBL za pomocą różnych schematów terapeutycznych, po zaprzestaniu leczenia wenetoklaksem. Do badania włączono 326 pacjentów z PBL (96% z nawrotową lub oporną na leczenie PBL), których nieskutecznie leczono wenetoklaksem. U 45% pacjentów stwierdzano mutację TP53. W populacji pacjentów otrzymujących idelalizyby lub duvelizyby (grupa PI3Ki) współczynnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 46,9%, podczas gdy w grupie leczonej ibrutynibem i akalabrutynibem (grupa BTKi) – 53,4%. Mediana PFS wyniosła 5 miesięcy w grupie PI3Ki oraz 12 miesięcy w grupie BTKi. Odsetek pacjentów przerywających leczenie był wyższy w grupie PI3Ki w porównaniu do BTKi (78% vs 38%), głównie z powodu progresji choroby oraz działań niepożądanych. Wstępna retrospektywna analiza efektywności inhibitorów PI3K u pacjentów z opornością na wenetoklaks, jak i ibrutynib sugeruje wprowadzić słabą skuteczność, prawdopodobnie gorszą od kontynuacji stosowania ibrutynibu (PFS 5 vs. 12 miesięcy) i występowanie oporności na inhibitory PI3K w przypadku oporności na inhibitory BTK i/lub wenetoklaks, ale wymaga to potwierdzenia.

Według wytycznych PTHiT/PALG-CLL 2016 idelalizyby w skojarzeniu z rytuksymabem jest zalecany u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53 – zarówno z nawrotem do 24 miesięcy, jak i po 24 miesiącach od rozpoczęcia terapii I linii, a także w przypadku oporności na leczenie. Ponadto na tym etapie ścieżki terapeutycznej wytyczne zalecają ibrutynib, HDMP/-R, udział w badaniach

klinicznych. Według wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) pacjenci z niepowodzeniem terapii z zastosowaniem inhibitorów BCR powinni przejść na leczenie antagonistami BCL2, jeśli są dostępne. Terapią drugiego wyboru jest zmiana leczenia na inny inhibitor BCR, np. z inhibitora BTK na inhibitor PI3K lub na odwrót.

Bezpieczeństwo stosowania

Leczenia produktem Zydelig nie należy rozpoczynać u pacjentów z jakimikolwiek objawami trwającego układowego zakażenia bakteryjnego, grzybiczego lub wirusowego. Podczas stosowania idelalazybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne przeciw PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja ds. Leków w swoim raporcie oceniającym wskazała, że stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje dodatni, pod warunkiem, że idelalazyb jako leczenie pierwszego rzutu jest stosowany tylko u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, którzy nie kwalifikują się do żadnej innej terapii, oraz że w charakterystyce produktu zostaną wprowadzone zmiany minimalizujące ryzyko poważnych infekcji.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (180 tabletek, 1 tabl. 2x dziennie) wynosi: ██████████ zł brutto. W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 8 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto. Obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów (w tym odsetka pacjentów, u których leczenie wenetoklaksem będzie nieskuteczne), czy czasu leczenia.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zarówno polskie wytyczne, jak i ogólnoeuropejskie w przypadku odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej oprócz idelalizubamu zalecają stosowanie ibrutynibu. W wytycznych ESMO 2015 (aktualizacja 2017) dodatkowo zalecany jest także wenetoklaks. W wytycznych PTHiT/PALG-CLL

2016 wśród terapii alternatywnych dla idelalizumabu wymienione są także wysokie dawki metyloprednizolonu z rytuksymabem (HDMP-R). W obu wytycznych u pacjentów młodszych bez chorób współistniejących zaleca się allo-HSCT. Schematy wymienione w wytycznych są refundowane, zatem nie stanowią komparatora dla technologii wnioskowanej w ramach RDTL. Ibrutynib jest finansowany w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”. Wenetoklaks jest finansowany w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10: C91.1)”. Metyloprednizolon w ramach refundacji aptecznej, rytuksymab w ramach katalogu chemioterapii. Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Podsumowanie

Wniosek dotyczy osoby z PBL i mutacją TP53 leczonej dotychczas nieskutecznie wieloma liniami leczenia. Dostępne dane wskazują, że inhibitory kinazy 3-fosfatydilinozytolu, do których zalicza się idelalizumab wykazują się skutecznością w leczeniu opornej na leczenie PBL oraz są rekomendowane w tej populacji pacjentów przez wytyczne kliniczne. Finansowanie produktu Zydelig we wnioskowanym wskazaniu można zatem uznać za zasadne.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.39.2020 „Zydelig (idelalizumab) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1)”. Data ukończenia: 6 maja 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Gilead Sciences Ireland UC.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Ireland UC o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Ireland UC.