

Rekomendacja nr 13/2022

z dnia 8 lutego 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD 10: C91.1)”,

na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

W przedstawionych analizach wnioskodawca za komparatory dla ibrutinib (IBR) wskazał:

- obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB) – komparator główny;
- bendamustyna z rytuksymabem (B+R) – komparator główny;
- chlorambucylem w monoterapii (CHB) – komparator dodatkowy.

Wnioskodawca dokonał uzupełnień na prośbę Agencji o:

- wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) – komparator główny;

Dwa komparatory nie zostały uznane przez wnioskodawcę:

- chlorambucyl z rytuksymabem (CHB+R);
- wysokie dawki metylprednizolonu z rytuksymabem (HDMP+R).

Porównanie ze schematem CHB+R zostało przeprowadzone przez Agencję.

IBR vs BR

W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla punktu końcowego przeżycie całkowite (OS).

Ryzyko progresji choroby (PFS) w grupie IBR w porównaniu do grupy BR jest istotnie statystycznie niższe, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Ponadto w analizie wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR.

Analiza bezpieczeństwa IBR wykazała istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR (porównanie bezpośrednie). W badaniu stopnia ≥ 3 , w tym występowania zmniejszonej liczby neutrofilów i zmniejszonej liczby płytek krwi była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR w porównaniu z BR, natomiast częstość występowania niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie, w tym migotania przedsionków ≥ 3 stopnia i nadciśnienia ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie większa w grupie IBR w porównaniu z BR. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie IBR niż w grupie BR raportowano występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia.

IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R. Mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z analizowanych grup (IBR, BR, CHB+OBI, CHB+R).

W porównaniu IBR vs CHB+OBI nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji, natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR wykazano w porównaniu z CHB+R. Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR (w okresie obserwacji o medianie 5 lat), w grupie BR wyniosła 43 miesiące mediana okresu obserwacji (38 miesięcy; nie osiągnięto), w grupach CHB+OBI oraz CHB+R wyniosła odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).

Analiza bezpieczeństwa IBR wykazała brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI (porównanie pośrednie) i CHB+R (porównanie pośrednie).

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI i CHB+R, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i CHB+R. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI i niż w grupie CHB+R. Szansa wystąpienia trombocytopenii ≥ 3 stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.

IBR vs WEN+OBI

Wnioskodawca wykonał zestawienie wyników porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej i wyników badania Fischer 2019 porównującego skuteczność WEN+OBI vs CHB+OBI. Z zestawienia wynika, że wykazano istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS (ocena badacza: HR=0,35 [95%CI: 0,23; 0,53], $p < 0,01$; ocena niezależnej komisji: HR=0,33 [95%CI: 0,22; 0,51], $p < 0,001$), podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS

IBR vs BR

[Redacted]

IBR vs CHB+OBI

[Redacted]

[Redacted]

IBR vs WEN+OBI, IBR vs CHB+R, IBR vs AKA

Zestawienie rocznych kosztów leczenia wnioskowanej technologii oraz terapii skojarzonej wenetoklaksu z obinutuzumabem (WEN+OBI) [Redacted]

[Redacted]

W ramach obliczeń własnych Agencji porównano koszty stosowania IBR vs CHB+R z którego wynika, że [Redacted]

Porównano również koszty stosowania IBR vs AKA (akalabrutynib), który był oceniany przez AOTMiT w 2021 roku w bardzo zbliżonym wskazaniu. Z zestawienia rocznych kosztów stosowania obu substancji wynika, że leczenie IBR jest [Redacted]

Wpływ na budżet

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinibum), [Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest nieuwzględnienie części komparatorów (CHB+R) i konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego dla porównania z CHB+OBI, co zwiększa niepewność wyników. Ponadto pomimo długich okresów obserwacji (mediana około 5 lat), wyniki włączonych badań są niedojrzałe – nie osiągnięto median OS dla żadnej z analizowanych interwencji, a medianę PFS osiągnięto jedynie dla komparatorów (BR w badaniu Alliance oraz CHB+OBI i CHB+R w badaniu CLL11). Warto zwrócić uwagę, że analiza została przeprowadzona w populacji szerszej niż wnioskowana (bez ograniczenia względem cytogenetycznego ryzyka wystąpienia progresji).

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej dotyczy w szczególności braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z CHB+OBI. W celu uwzględnienia skuteczności tego schematu w analizie

Dodatkowym ograniczeniem danych klinicznych przyjętych z badania RESONATE-2 jest również niepełna dojrzałość tych danych i konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania. Jednym z ograniczeń przeprowadzonej analizy wpływu na budżet jest fakt, iż nie zostało uwzględnione przejęcie udziałów w rynku w I linii leczenia od schematów HDMP+R oraz CHB+R oraz WEN+OBI, które są refundowane oraz rekomendowane przez wytyczne kliniczne. W przypadku schematów HDMP+R oraz CHB+R polskie wytyczne kliniczne PTOK 2020 rekomendują je jako opcje terapeutyczne dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Może to wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku oraz wydatkami płatnika publicznego.

Ponadto należy mieć na uwadze, że obecnie toczy się postępowania dla AKA, który ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)”, co w konsekwencji może wpływać na niepewność wyników analizy ekonomicznej i finansowej w przyszłych latach.

Przeprowadzone przez Agencję zestawienie kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją AKA oraz IBR wskazuje,

Warto dodać, że w

Natomiast zgodnie z założeniami analizy dla IBR populacja docelowa z czego IBR będzie stosowany u 60% nowo kwalifikujących się pacjentów. Należy podkreślić, iż założenia przyjęte w analizie dla AKA i IBR

oraz

Zidentyfikowano osiem rekomendacji refundacyjnych, w tym 4 rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.). W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na duże korzyści kliniczne IBR, które przeważały nad wysokimi kosztami terapii. W obu warunkowych rekomendacjach zalecenia

uzależniono od zapewnienia odpowiedniej ceny leku. Rekomendacje negatywne podkreślały brak efektywności kosztowej leku oraz niepewność odnośnie do korzystnych efektów klinicznych w porównaniu do terapii, które są obecnie standardem postępowania we wnioskowanym wskazaniu w poszczególnych krajach.

Mając na względzie stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz

Prezes Agencji uważa

za zasadne ewentualne objęcie refundacją:

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, w istniejącej grupie limitowej oraz wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137, proponowana cena zbytu netto wynosi: ;
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011, proponowana cena zbytu netto wynosi: ;
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028, proponowana cena zbytu netto wynosi: ;
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035, proponowana cena zbytu netto wynosi: ;

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1166.0 Ibrutynib.

Ponadto warto zauważyć, że aktualnie refundowana prezentacja leku Imbruvica – kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., dostępna jest jedynie w leczeniu opornej i nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej (PL B.92). Umieszczenie dodatkowych prezentacji leku we wspólnej grupie limitowej

i wspólnym programie lekowym spowoduje prawdopodobnie, że będą one również dostępne w leczeniu opornej i nawrotowej PBL.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

CLL jest najczęstszą postacią białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. I wzrasta wraz z wiekiem – > 60 r.ż. wynosi ~20/100 tys.

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

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

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.79, B.103, oraz w ramach katalogu chemioterapii. Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych jako komparatory główne dla wnioskowanej terapii wskazano schematy:

- obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB) – komparator główny;
- bendamustyna z rytuksymabem (B+R) – komparator główny;
- wenetoklaks z obinutuzumab (WEN+OBI) – komparator główny;
- chlorambucylem w monoterapii (CHB) – komparator dodatkowy.

Dwa komparatory nie zostały uznane przez wnioskodawcę:

- chlorambucyl z rytuksymabem (CHB+R);
- wysokie dawki metylprednizolonu z rytuksymabem (HDMP+R).

Wnioskodawca uzasadnił brak wyboru schematów CHB+R oraz HDMP+R jako

W opinii Agencji schemat CHB+R powinien zostać uwzględniony jako komparator dla wnioskowanej technologii, ze względu na fakt, iż schemat ten jest zalecany i dużo częściej stosowany wśród pacjentów w słabym stanie zdrowia. Ponadto

Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie w ramach programu lekowego B.79. trwa proces refundacyjny dotyczący akalabrutynibu (AKA), który w przypadku jego objęcia refundacją będzie stanowił komparator dla wnioskowanej interwencji.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ibrutinib (IBR) jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). IBR tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin.

Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Imbruvica (ibrutinib) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

- wcześniej nieleczoną CLL – w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem;
- CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię – w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR);
- nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka – w monoterapii;
- makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii – w monoterapii;
- WM – w skojarzeniu z rytuksymabem.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy

Zatem treść proponowanego programu lekowego (PL) zawęży i doprecyzowuje wskazanie leku Imbruvica względem zarejestrowanego wskazania.

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 włączyła badania:

- Alliance (Woyach 2018) – międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label, porównujące stosowanie ibrutinibu (IBR) vs bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (BR). Liczba pacjentów ogółem N=547 (IBR n=182;

BR n=183). Okres obserwacji: uwzględniono wyniki z możliwie najdłuższego okresu obserwacji 38 miesięcy;

- RESONATE-2 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label, porównujące stosowanie ibrutynibu (IBR) vs chlorambucylem w monoterapii (CHB). Liczba pacjentów ogółem N=269 (IBR n=136; CHB n=133). Okres obserwacji: przy ocenie skuteczności uwzględniono wyniki z możliwie najdłuższego okresów obserwacji 60 miesięcy (Burger 2020), zaś w ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono wyniki dla okresu obserwacji równego 18,4 mies. (Burger 2015);
- CLL-11 - międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją typu open-label, porównujące stosowanie chlorambucylu w monoterapii (CHB) vs obinutuzumab z chlorambucylem (OBI+CHB) oraz CHB vs chlorambucyl z rytuksymabem (CHB+R). Liczba pacjentów w grupie CHB n= 118, w grupie CHB+OBI n=238, a w CHB+R=233. Badanie to zostało wykorzystane przez wnioskodawcę do przeprowadzenia porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI, porównanie pośrednie IBR vs CHB+R zostało uzupełnione przez Agencję. Okres obserwacji: uwzględniono wyniki z możliwie najdłuższego okresów obserwacji 62,5 mies. (abstrakt Goede 2018). Dla porównania IBR vs CHB+R uwzględniono wyniki z okresu obserwacji o medianie 42,4 mies. (Goede 2015).

Do analizy włączono też 5 badań dotyczących skuteczności praktycznej ibrutynibu i 14 opracowań wtórnych (Alrawashdh 2021, Ball 2020, Bartoli 2021, CADTH 2016, Caldeira 2019, David 2020, Farooqui 2020, Sardar 2019, Vidal 2016, Wang 2020, Xu 2018, Yun 2017, Zhou 2019).

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w przypadku badań Alliance, RESONATE-2 i CLL-11 dla większości analizowanych domen określono jako niskie. We wszystkich badaniach dla dwóch obszarów – utajnienie kodu randomizacji oraz zaślepienie uczestników badania oraz badaczy – przypisano nieznane ryzyko błędu.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie IBR vs BR (Alliance)

- Przeżycie całkowite (OS) - oszacowano odsetek przeżycia całkowitego po 2 latach na 90% (95% CI: 85; 94) w grupie IBR vs 95% (95% CI: 91; 98) w grupie BR. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy, OR=0,50 (95% CI: 0,22; 1,1; p=0,084).
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR w porównaniu do grupy BR, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie BR wyniosła 43 miesiące. Dla subpopulacji:
 - ogólnej - HR=0,39 (95% CI:0,26; 0,58; p < 0,001);
 - del 17p lub 11q - HR=0,26 (95% CI:0,12; 0,56);
 - ekspresja ZAP70 - HR=0,19 (95% CI:0,11; 0,35).
- Odpowiedź na leczenie - w grupie IBR względem BR wykazano istotnie statystycznie:
 - większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenia - OR=3,12 (95% CI: 1,58; 6,14; p<0,001);
 - mniejszą szansę uzyskania odpowiedzi całkowitej - OR=0,22 (95% CI: 0,12; 0,43; p< 0,001).

Porównanie pośrednie IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R (RESONATE-2, CLL-11)

- Przeżycie całkowite (OS) - nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu IBR ani w grupach CHB+OBI i CHB+R. W grupie IBR 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 83%.
 - IBR vs CHB+OBI - HR=0,66 (95% CI:0,36; 1,23);
 - IBR vs CHB+R - HR=0,75 (95% CI:0,38; 1,49) – *obliczenia własne Agencji*;
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - Mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IBR a w grupach CHB+OBI i CHB+R wyniosła odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca). W grupie IBR 5-letnie przeżycie bez progresji choroby oszacowano na 70%.
 - IBR vs CHB+OBI - HR=0,71 (95% CI:0,44; 1,16) nie wykazano istotnych statystycznie różnic;
 - IBR vs CHB+R - HR=0,32 (95% CI:0,19; 0,52) odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR – *obliczenia własne Agencji*;
- Odpowiedź na leczenie - w grupie IBR w porównaniu z komparatorami wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania:
 - ogólnej odpowiedzi na leczenie
 - IBR vs CHB+OBI - OR=2,61 (95% CI: 1,10; 6,22);
 - IBR vs CHB+R - OR=6,74 (95% CI: 2,91; 15,59)– *obliczenia własne Agencji*;
 - częściowej odpowiedzi na leczenie
 - IBR vs CHB+OBI - OR=2,67 (95% CI: 1,68; 4,27);
 - IBR vs CHB+R - OR=3,37 (95% CI: 1,66; 6,85)– *obliczenia własne Agencji*;

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie IBR vs BR (Alliance)

- Zgony - w grupie IBR odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) OR=6,77 (95% CI: 1,51; 30,47; p=0,013). Różnice w ryzyku zgonu w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia nie były istotne statystycznie.
- Zdarzenia niepożądane – w grupie IBR odnotowano, że częstość występowania:
 - hematologicznych zdarzeń niepożądanych łącznie stopnia ≥ 3 była istotnie statystycznie mniejsza – OR=0,45 (95% CI: 0,29; 0,69; p<0,001). Spośród tych zdarzeń istotnie statystycznie rzadziej raportowano występowanie zmniejszonej liczby:
 - neutrofili – OR=0,26 (95% CI: 0,16; 0,43; p<0,001);
 - płytek krwi – OR=0,41 (95% CI: 0,20; 0,85; p=0,016);
 - niehematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie była istotnie statystycznie większa – OR=2,53 (95% CI: 1,62; 3,94; p<0,001). Spośród tych zdarzeń raportowano istotnie statystycznie:
 - rzadziej występowanie gorączki neutropenicznej 3 stopnia – OR=0,21 (95% CI: 0,06; 0,76; p=0,017);
 - częściej występowanie migotania przedsionków ≥ 3 stopnia – OR=3,57 (95% CI: 1,29; 9,89; p=0,015);
 - częściej występowanie nadciśnienie ≥ 3 stopnia – OR=2,52 (95% CI: 1,48; 4,29; p<0,001).

Porównanie pośrednie IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R (RESONATE-2, CLL-11)

- Zgony - nie wykazano istotnych statystycznie różnic.
- Zdarzenia niepożądane –porównanie:
 - IBR vs CHB+OBI- nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI. Jednocześnie istotnie statystycznie niższa w grupie IBR była szansa wystąpienia:
 - neutropenii ≥ 3 stopnia - OR=0,18 (95% CI: 0,07; 0,44);
 - trombocytopenii ≥ 3 stopnia - OR=0,13 (95% CI: 0,02; 0,67).
 - IBR vs CHB+R - nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+R. Jednocześnie istotnie statystycznie niższa w grupie IBR była szansa wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia - OR=0,26 (95% CI: 0,11; 0,65) *Obliczenia własne Agencji.*

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Porównanie IBR vs WEN+OBI

Wnioskodawca wykonał zestawienie wyników porównania pośredniego IBR vs CHB+OBI przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej i wyników badania Fischer 2019 porównującego skuteczność WEN+OBI vs CHB+OBI. Z zestawienia wynika, że wykazano istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS (ocena badacza: HR=0,35 [95%CI: 0,23; 0,53], $p < 0,01$; ocena niezależnej komisji: HR=0,33 [95%CI: 0,22; 0,51], $p < 0,001$), podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS.

Badania wtórne

Włączone do analizy badania wtórne potwierdzają wnioski z analizy klinicznej.

W opracowaniu wtórnym Bartoli 2021 (bez potwierdzonych cech przeglądu systematycznego), którego celem była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w porównaniu do terapii standardowych, analizowano wartości ograniczonego średniego czasu przeżycia (ang. *restricted mean survival time*, RMST) z 95% przedziałem ufności określone na podstawie włączonych badań.

W grupie ibrutynibu średni czas przeżycia (RMST) na podstawie badania RESONATE-2 wynosił 22,5 mies. [95%CI: 21,4; 23,7], a na podstawie badania Alliance – 22,4 mies. [95%CI: 21,4; 23,0]. U chorych leczonych ibrutynibem średni czas przeżycia był dłuższy niż w grupie chlorambucylu (16,2 mies. [95%CI: 14,6; 17,8]), bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (21,6 mies. [95%CI: 20,7; 22,5]) lub chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (21,0 mies. [95%CI: 20,0; 22,0]).

Porównanie wyników dla ibrutynibu (IBR) i akalabrutynibu (AKA) – Opracowanie własne Agencji na podstawie z AWA Calquence 2021


AKA w I linii leczenia był porównywany bezpośrednio z OBI+CHB oraz pośrednio z BR, CHB+R i ze schematem FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab). Ponieważ do leczenia IBR mają być kwalifikowani pacjenci, u których nie można zastosować schematu FCR (a więc populacja wnioskowana dla IBR jest węższa niż wnioskowana dla AKA), pominięto wyniki dla porównania AKA vs FCR.

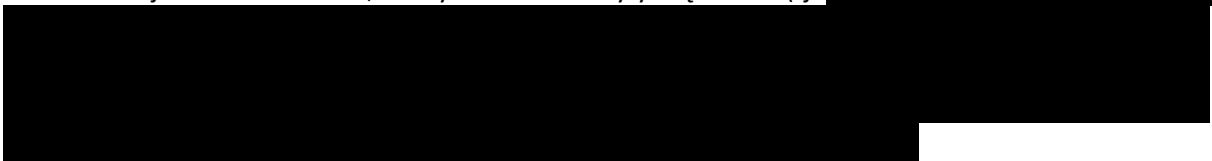
Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie AKA wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania z OBI+CHB i BR. W okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w grupie AKA.

Jakość życia oceniano jedynie dla porównania AKA vs OBI+CHB, a przedstawione w analizie wnioskodawcy dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego. W obu ramionach GFS (FACIT-Fatigue Global Fatigue Score) i GHS (EORTC QLQ-C30 Global Health Status) uległy poprawie około 4 tygodnia. Średnia zmiana była liczbowo wyższa w grupie AKA niż w grupie OBI+CHB zarówno w 4 jak i 96 tygodniu analizy, jednak autorzy nie podali znamienności statystycznej wyniku. Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia w skali GFS była istotnie statystycznie dłuższa podczas monoterapii AKA (16,9 miesiąca) w porównaniu do OBI+CHB (5,7 miesiąca).

W analizie wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji (lub zgonu) choroby w grupie AKA w porównaniu do grupy OBI+CHB zarówno w populacji ogólnej jak i w podgrupach z wysokim ryzykiem genetycznym (porównanie bezpośrednie; w okresie obserwacji o medianie 28,3 miesiąca nie osiągnięto mediany PFS w ocenie niezależnej komisji w grupie AKA, a w grupie OBI+CHB wynosiła ona 22,6 miesiąca). Wykazano również, że stosowanie AKA w populacji ogólnej i podgrupie pacjentów z niezmutowanym genem IGHV wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie w porównaniu z CHB+R i BR. W populacji z potwierdzoną delecją 17p i/lub mutacją TP53 stosowanie AKA wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu wyłącznie w porównaniu do CHB+R.

W zakresie ryzyka wystąpienia odpowiedzi ogólnej na leczenie wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie AKA w porównaniu do OBI+CHB w subpopulacji z niezmutowanym IgHV (porównanie bezpośrednie) i istotnie statystycznie niższe ryzyko w grupie AKA w populacji ogólnej w porównaniu z CHB+R (porównanie pośrednie). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami AKA i OBI+CHB w populacji ogólnej i w subpopulacji z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53, dla porównania z BR.

Warto mieć jednak na uwadze, że wyniki dla AKA były częściowo (tj. 



Informacje na podstawie ChPL

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

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imbruvica na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Imbruvica (ibrutynib).

Ograniczenia

Ograniczenia analizy klinicznej związane są w szczególności z następującymi aspektami:

- Wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte).

- Przeprowadzenie porównania bezpośredniego możliwe było jedynie dla porównania IBR vs BR. Dla porównania IBR vs CHB+OBI konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które charakteryzuje się większą niepewnością.
- [REDACTED]
- Wśród komparatorów wnioskodawca nie uwzględnił refundowanych i zalecanych w polskich wytycznych praktyki klinicznej schematów HDMP+R (duże dawki metylprednizolonu + rytuksymab) oraz CHB+R (chlorambucyl + rytuksymab) argumentując to faktem, iż zgodnie z uzyskanymi opiniami ekspertów klinicznych nie są to schematy najczęściej stosowane w I linii leczenia PBL [REDACTED]
- Mimo długich okresów obserwacji (mediana około 5 lat), wyniki włączonych do AKL badań są niedojrzałe – nie osiągnięto median OS dla żadnej z analizowanych interwencji, a medianę PFS osiągnięto jedynie dla komparatorów (BR w badaniu Alliance oraz CHB+OBI i CHB+R w badaniu CLL11).
- Analizę przeprowadzono w populacji ogólnej, bez względu na występowanie del17p i/lub mutacji TP53 i/lub niezmutowanego statusu IgHV. Ponadto wnioskodawca nie przeanalizował populacji włączonej do badań pod kątem występowania wysokiego ryzyka cytogenetycznego.
- Jakość życia dla porównań IBR vs BR, IBR vs CHB+OBI i IBR vs CHB+R nie została oceniona z uwagi na brak danych.

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 166 758 zł (3 x 55 586 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 opłacalności stosowania w Polsce terapii Imbruvica (ibrutinib) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA). W analizie przyjęto:

- komparatory: obinutuzumab + chlorambucyl (OBI+CHB) i bendamustyna + rytuksymab (BR) oraz z monoterapią chlorambucylem (CHB). Ponieważ wg opinii eksperta klinicznego CHB w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu stosowany jest rzadko (<5% pacjentów) odstąpiono od przedstawiania wyników dotyczących porównania IBR vs CHB. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów stosowania ibrutinibu (IBR) i schematu wenetoklaks + obinutuzumab WEN+OBI, który został objęty refundacją 1 listopada 2021 roku w ramach programu lekowego B.103 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD-10: C.91.1)” i będzie aktualnie stanowił jeden z głównych komparatorów dla ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu;
- perspektywa: perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na znikome różnice wyników z perspektywy wspólnej oraz wspólnej (NFZ i pacjenta) względem wyników z perspektywy NFZ odstąpiono od ich przedstawiania;
- horyzont czasowy: dożywotni (30 letni);
- kategorie kosztowe: koszty leków (IBR i komparatorów), koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia ostatniej linii leczenia oraz opieki terminalnej.

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) - [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej dla porównania IBR vs CHB+OBI wystąpiła przy uwzględnieniu:

[REDAKTOWANE]

Największa zmiana wyniku inkrementalnego względem wyniku w analizie podstawowej dla porównania IBR vs BR wystąpiła przy uwzględnieniu:

- probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) - [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono obliczenia własne Agencji dla porównania IBR vs CHB+R (komparator nie został uwzględniony przez wnioskodawcę) oraz IBR vs AKA (akalabrutynibu, komparator otrzymał rekomendację negatywną, ale dopuszczającą możliwość finansowania pod warunkiem [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], proces refundacyjny w toku). Z zestawienia rocznych kosztów obu tych interwencji wynika, że [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie IBR z CHB+OBI. W celu uwzględnienia skuteczności tego schematu w analizie [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dodatkowym ograniczeniem danych klinicznych

przyjętych z badania RESONATE-2 jest również niepełna dojrzałość tych danych i konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia poza horyzont badania.

Ponadto wątpliwości budzi założenie analizy podstawowej, iż w II linii leczenia w każdym z ramion 60% chorych będzie stosować wenetoklaks, a 40% inne opcje terapeutyczne. Wg Agencji głównym lekiem stosowanym obecnie w II linii leczenia jest ibrutynib, który powinien stanowić zdecydowaną większość kosztów leczenia w ramionach komparatorów (schematów CHB+OBI oraz BR) na tym etapie leczenia.

Wątpliwości budzi również uwzględnienie w analizie ekonomicznej dodatkowego wzrostu użyteczności (+0,036) wśród pacjentów leczonych ibrutynibem. Założenie to może powodować podwójne naliczenie tego samego efektu wyższej użyteczności dla IBR w porównaniu z komparatorami (niezależnie od zdarzeń niepożądanych).

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 2021 r., poz. 523 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 związku z wykazaniem wyższości wnioskowanej technologii nad jednym z komparatorów (schematem BR) w badaniu RCT, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego

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

Założenia analizy:

- perspektywa: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Analiza z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) została przeprowadzona w ramach analizy wrażliwości. Zostało to przedstawione ze względu na ponoszone częściowo przez pacjenta koszty stosowania terapii metyloprednizolonem (przyjęto jego stosowanie w ramach II linii) oraz koszty leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (zdarzenia niepożądane), które są finansowane w ramach refundacji aptecznej;
- horyzont czasowy: 2-letni (lata 2023 - 2024);
- uwzględnione kategorie kosztowe i założenia jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji w:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę z perspektywy wspólnej, analizę wartości skrajnych (minimalnego i maksymalnego) dla [redacted] oraz dodatkowo 13 wariantów w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, [redacted].

[redacted]

[redacted]

Zestawienie kosztów inkrementalnych dla płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją AKA oraz IBR – obliczenia własne Agencji

[redacted]

Porównanie oszacowanych przez wnioskodawców wydatków inkrementalnych związanych z wprowadzeniem do refundacji AKA i IBR wskazuje, [redacted]

[redacted] natomiast objęcie refundacją IBR będzie się wiązało [redacted]

Należy podkreślić, iż założenia przyjęte w analizie dla AKA i IBR [redacted] oraz [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest fakt, iż nie zostało uwzględnione przejście udziałów w rynku w I linii leczenia od schematów HDMP+R oraz CHB+R oraz WEN+OBI, które są refundowane oraz rekomendowane przez wytyczne kliniczne. W przypadku schematów HDMP+R oraz CHB+R wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) rekomendują je jako opcje terapii pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, w przypadku braku dostępności do terapii celowanych. Może to wpłynąć na różnice między prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku oraz wydatkami płatnika publicznego. Warto zaznaczyć, iż schemat WEN+OBI został objęty refundacją w I linii leczenia PBL od 11.2021 r., czyli po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

[redacted]

Ponadto założenia wnioskodawcy zostały oparte na danych epidemiologicznych, opiniach ankietowanych ekspertów klinicznych, [redacted]

[redacted]

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny zgłosił uwagę dotyczącą monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, w jego opinii: po uzyskaniu stabilizacji limfocytozy (np. po roku stosowania leku) nie ma już najczęściej potrzeby kontrolowania morfologii co miesiąc, najczęściej wystarczy 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 ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników substancji czynnej cetuksymab (Erbix, grupa limitowa 1057.0, Cetuximab). Wybór leku wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej. Preparaty biopodobne dla cetuksymabu są w fazie badań.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; Wielka Brytania);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT; Polska);
- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL; Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; Europa);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; USA);
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK; Polska).

Monoterapia ibrutynibem (IBR) rekomendowana jest przez wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne w ramach I linii leczenia PBL, z mutacją TP53 / delecją 17p. Jedynie w wytycznych NICE 2021 zawężono rekomendacje IBR do pacjentów z del17p / mutTP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia immunochemioterapią. W większości odnalezionych wytycznych nie wskazywano odmiennego leczenia I linii dla pacjentów bez mutTP53 / del17p i z niezmutowanym genem IGHV. Według wytycznych PTOK 2020 u chorych tych należy rozważyć zastosowanie w pierwszej linii nowych terapii celowanych (w tym IBR). W wytycznych ESMO 2020 r. IBR stanowi zalecaną opcję terapii zarówno jeżeli pacjenci są w dobrym stanie zdrowia (fit), jak i w złym (unfit).

Najczęściej zalecane przez wytyczne schematy leczenia pacjentów z PBL w ramach I linii leczenia, (o najwyższej sile zaleceń) są:

- u pacjentów z mutacją TP53/delecją 17p: ibrutynib, akalabrutynib ± obinutuzumab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: schematy FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab, chlorambucyl ± obinutuzumab/rytuksymab, alemtuzumab + metylprednizolon/± rytuksymab, RCD;
- u pacjentów bez mutacji TP53/delecji 17p i niezmutowanym genem IGHV: ibrutynib, akalabrutynib, alternatywne: wenetoklaks + obinutuzumab. W przypadku braku dostępu do nowych metod leczenia opcje terapeutyczne obejmują: immunochemioterapię: FCR/CCR, BR

(jeśli chorzy są w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących) oraz obinutuzumab + chlorambucyl (jeśli chorzy są w gorszym stanie ogólnym, z chorobami współistniejącymi).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono rekomendacje refundacyjne 8 agencji HTA, w tym 4 rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.). W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na duże korzyści kliniczne IBR, które przeważały nad wysokimi kosztami terapii. Rekomendacje negatywne podkreślały brak efektywności kosztowej leku oraz niepewność odnośnie korzystnych efektów klinicznych w porównaniu do terapii, które są obecnie standardem postępowania we wnioskowanym wskazaniu. W obu warunkowych rekomendacjach zalecenia uzależniono od zapewnienia odpowiedniej ceny leku.

Dodatkowo australijska agencja PBAC w 2020 roku wydała zalecenie refundacji leku Imbruvica w postaci tabletek na takich samych warunkach jak w przypadku ibrutynibu w postaci kapsułek, jednocześnie akceptując biorównoważność obu postaci leku.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.11.2021 r., Ministra Zdrowia znak: (PLR.4500.916.2021.16.APR, PLR.4500.917.2021.14.APR, PLR.4500.918.2021.17.APR, PLR.4500.919.2021.17.APR), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137, Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011, Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028; Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.59.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego B.92 Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”. Data ukończenia: 26 stycznia 2022 r.