



BP.401.28.2023.AG

**Protokół nr 28/2023  
z posiedzenia Rady Przejrzystości  
w dniu 17 lipca 2023 roku**

Adam Maciejczyk otworzył posiedzenie o godzinie 10:38

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 14 osób):

1. Damian Czyżewski
2. Dominik Gajewski
3. Tomasz Hryniewiecki
4. Maciej Karaszewski
5. Marcin Kołakowski
6. Bogusław Machaliński
7. Adam Maciejczyk
8. Tomasz Młynarski
9. Tomasz Pasierski
10. Jakub Pawlikowski
11. Rafał Suwiński
12. Janusz Szyndler
13. Anetta Undas
14. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nieobecni na posiedzeniu:

1. Anna Gręziak
2. Dorota Kilańska
3. Marcin Lipowski
4. Tomasz Romańczyk

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści załącznika do katalogu chemioterapii C.82.a BEVACIZUMABUM poprzez modyfikacje aktualnych zapisów z jednoczesnym uwzględnieniem nowych możliwości terapeutycznych.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutinibum) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.
5. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) przyjęła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu dot. wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści załącznika do katalogu chemioterapii C.82.a BEVACIZUMABUM poprzez modyfikacje aktualnych zapisów z jednoczesnym uwzględnieniem nowych możliwości terapeutycznych.

Rada wysłuchała stanowiska eksperta.

Projekt opinii Rady przedstawił Damian Czyżewski.

W dyskusji głos zabrali: Anetta Undas, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Tomasz Pasierski, Jakub Pawlikowski, Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński i Tomasz Młynarski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

**Ad 3.** Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Imbruvica (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.79. dot. leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1).

We wstępnej dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Janusz Szyndler, Rafał Suwiński i Adam Maciejczyk.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

W dalszej dyskusji udział wzięli: Janusz Szyndler, Adam Maciejczyk, Tomasz Pasierski, Marcin Kołakowski, Rafał Suwiński i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku Brukinsa (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego B.79 dot. leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1).

Projekt stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

Rada przeprowadziła dyskusje, w której uczestniczyli: Adam Maciejczyk, Rafał Suwiński, Tomasz Pasierski, Janusz Szyndler i Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (14 głosów „za”) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Zakończenie posiedzenia 12:46.



Opinia Rady Przejrzystości  
nr 122/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku  
w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany  
polegającej na utworzeniu nowej treści załącznika do katalogu  
chemioterapii C.82.a BEVACIZUMABUM, poprzez modyfikacje  
aktualnych zapisów z jednoczesnym uwzględnieniem nowych  
możliwości terapeutycznych

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści załącznika do katalogu chemioterapii: C.82.a BEVACIZUMABUM, poprzez modyfikacje aktualnych zapisów z jednoczesnym uwzględnieniem nowych możliwości terapeutycznych.*

*Jednocześnie Rada nie dostrzega argumentów za zawężeniem wskazań do stosowania bevacizumabum w platynoopornym raku nawrotowym.*

Problem decyzyjny

*Problem decyzyjny rozszerzenia wskazań będzie polegał na refundacji:*

- leczenia dorosłych pacjentów z noworozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem,*
- leczenia dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem,*
- leczenia dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w skojarzeniu z paklitakselem.*

*Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Avastin, bewacyzumab zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu wielu nowotworów złośliwych.*

Dowody naukowe

*Wytyczne ASCO 2020 przedstawiają przede wszystkim stosowanie (PARP) inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy (ang. poli(ADP-ribose) polymerase inhibitors) w leczeniu (EOC) nabłonkowego raka jajnika, jednakże zawarte w nich są również rekomendacje dotyczące stosowania bewacyzumabu. Autorzy rekomendują stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem*

u pacjentów z noworozpoznanym EOC III-IV stopnia z mutacjami w g/sBRCA1/2 lub z genomową niestabilnością, u których wystąpiła częściowa albo całkowita odpowiedź na chemoterapię skojarzoną z bewacyzumabem. Nie podano informacji dotyczących stosowania bewacyzumabu w platynowrażliwym i platynoopornym EOC ESMO 2021 wskazując na możliwość stosowania paklitakselu i karboplatyny z bewacyzumabem u pacjentek z rakiem jajnika IV stopnia lub z makroskopową chorobą resztkową po resekcji guza przez okres 1 roku. W przypadku poprzedniego stosowania tego schematu zaleca się kontynuowanie leczenia bewacyzumabem. Możliwe jest stosowanie olaparybu z bewacyzumabem u pacjentek z częściową albo całkowitą odpowiedzią na pierwszą linię leczenia bazującej na platynie oraz z mutacją w g/sBRCA albo pozytywnym testem HRD, jeżeli używano wcześniej bewacyzumabu. Nie zaleca się stosowania leczenia olaparybem wraz z leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem u pacjentek HRD (deficyt rekombinacji homologicznej) negatywnych przyjmujących bewacyzumab w leczeniu pierwszego rzutu. W przypadku nawrotowego platynowrażliwego raka jajnika, możliwa jest opcja podania karboplatyny i gemcytabiny skojarzonymi z bewacyzumabem. W przypadku platynoopornego raka jajnika, zaleca się stosowanie paklitakselu, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny albo topotekanu wraz z bewacyzumabem u pacjentek po nie więcej niż 2 liniach leczenia i u których nie zauważono niedrożności jelit ani udziału guza błony surowiczej okrężnicy odbytniczo-esiczej.

Autorzy wytycznych ESMO-ESGO 2019 opisują badania wskazujące na pozytywne wyniki (dłuższe przeżycie bez progresji PFS) stosowania bewacyzumabu w noworozpoznanym, nawrotowym platynowrażliwym jak i platynoopornym raku jajnika. Dla pacjentek z noworozpoznanym rakiem jajnika III-IV stopnia, możliwe jest włączenie terapii karboplatyna z paklitakselem wraz z bewacyzumabem. Autorzy wskazują na zasadne rozważenie użycia bewacyzumabu w NAT (przedoperacyjne leczenie systemowe, ang. neoadjuvant therapy) zarówno przed jak i po IDS (odroczone wtórna operacja cytoredukcyjna, ang. interval debulking surgery), pod warunkiem przerwy 4-6 tygodni między operacją, a terapią farmakologiczną.

Wytyczne NCCN 2023 wskazują preferowane i alternatywne schematy leczenia nowozdiagnozowanego zaawansowanego, nawrotowego platynowrażliwego i platynoopornego EOC. Bewacyzumab może być stosowany w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, jeśli wystąpiła wcześniej odpowiedź ze strony guza.

W przypadku leczenia złośliwych guzów podścieliskowych ze sznurów płciowych, monoterapia bewacyzumabem jest ujęta jako inne schematy leczenia. Wytyczne radzą ostrożne postępowanie w przypadku wszystkich schematów z bewacyzumabem przed zabiegiem IDS. W przypadku leczenia pierwotnego EOC

stopnia II-IV, schemat karboplatyna, paklitaksel skojarzone z bewacyzumabem wraz z leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem jest jednym z preferowanych schematów. W przypadku niskozróżnicowanego raka surowiczego, raka endometrioidalnego (stopnia G2/3), raka jasnokomórkowego i mięsakoraka, możliwe jest stosowanie olaparybu w chemioterapii podtrzymującej skojarzonej z bewacyzumabem po pierwszym rzucie leczenia. Dla nawrotu EOC platynowrażliwego, preferowane schematy zawierające bewacyzumab to: karboplatyna z liposomalną doksorubicyną z bewacyzumabem, karboplatyna z paklitakseem i bewacyzumabem oraz bewacyzumab w monoterapii. W przypadku EOC platynoopornego jako preferowane schematy możliwe jest stosowanie liposomalnej doksorubicyny z bewacyzumabem, paklitakselu z bewacyzumabem, topotekanu z bewacyzumabem albo bewacyzumabu w monoterapii. Autorzy wskazują również na leczenie karboplatyną z gemcytabiną a bewacyzumabem, karboplatyną z liposomalną doksorubicyną z bewacyzumabem jako inne zalecane schematy.

Wytyczne SIGN 2018 wskazują na zasadność stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakseem i karboplatyną w IV stopniu raka jajnika. Autorzy nie zalecają stosowania bewacyzumabu skojarzonego z karboplatyną i paklitakseem albo karboplatyną i gemcytabiną u pacjentek z pierwszym nawrotem platynowrażliwego raka jajnika. W przypadku pacjentek z nawrotem platynoopornego raka jajnika powinno się zaoferować bewacyzumab w terapii skojarzonej z paklitakseem, jeśli nie stosowano wcześniej więcej niż dwóch linii chemioterapii, bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

W opinii eksperta, proponowane zmiany w załączniku do katalogu chemioterapii C.82.a są uzasadnione klinicznie i nie będą miały dużego wpływu na liczebność populacji pacjentów leczonych w ramach tego programu. Ekspert zaznaczył również, że wprowadzenie dostępności bevacizumabu w leczeniu nawrotowego raka jajnika nie tylko nie będzie mieć negatywnego wpływu na budżet, ale w związku z krótszym czasem podawania leku może mieć pozytywny wpływ na budżet przy jednoczesnym uzyskaniu lepszych wyników leczenia. Dodatkowo Ekspert wskazał, że zastosowanie bewacyzumabu jako leczenia podtrzymującego w pierwszej linii wyklucza stosowanie w drugiej, i odwrotnie planowanie użycia bewacyzumabu w drugiej linii (nawrót) wyklucza zastosowanie w pierwszej. Dlatego umożliwienie leczenia w drugiej linii nie będzie miało w praktyce wpływu na ogólne zużycie chemioterapii i bewacyzumabu.A

#### Problem ekonomiczny

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków o blisko ██████████ w I roku refundacji i ok. ██████████ w II roku

refundacji w przypadku rozszerzenia wskazań refundowanych w katalogu chemioterapii C.82.a. Należy zaznaczyć, że [REDAKTOWANE] wynikają przede wszystkim z przejścia udziałów od bewacyzumabu przez olaparyb i niraparyb w populacji z noworozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Zgodnie z opinią eksperta przyjęto, że umożliwienie stosowania bewacyzumabu w kolejnych liniach leczenia, spowoduje przesunięcie jego stosowania z pierwszej linii na linie kolejne i tym samym przejścia udziałów przez inhibitory PARP(polimerazy Poli) tj. niraparyb i olaparyb.

### Główne argumenty decyzji

1. *Wszystkie prezentowane propozycje rozszerzenia wskazań zgodne są z:*
  - *charakterystyką produktu leczniczego Avastin,*
  - *wytycznymi klinicznymi: ESMO 2021, ESMO-ESGO 2019, NCCN 2023,*
  - *opiniami ekspertów.*
2. *Prognozowane koszty inkrementalne wydają się uzasadnione oczekiwanymi korzyściami klinicznymi.*

### **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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.8.2023 „Wprowadzenie zmiany polegającej na utworzeniu nowej treści załącznika do katalogu chemioterapii C.82.a BEVACIZUMABUM”; data ukończenia: 14 lipca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GlaxoSmithKline, AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GlaxoSmithKline, AstraZeneca AB



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 78/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu  
lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę  
limfocytową (ICD-10: C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

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

*w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.*

**Uzasadnienie**

*Problem decyzyjny*

*Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarnicznych (non Hodgkin lymphomas/NHL), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub śledziona w wyniku upośledzonego procesu apoptozy. Współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 100 tys. na rok. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 1367 przypadków.*



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, w którym zgony zwykle są związane z progresją PBL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Przedmiotem oceny jest nowe wskazanie tj. w skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), tj. w I linii leczenia pacjentów z CLL bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Konsekwencją będzie rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ibrutynibu (w ramach istniejącego programu lekowego) o wskazanie dotyczące stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych (wiek powyżej 18 r.ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53).

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Imbruvica w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) oraz w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

#### Dowody naukowe

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

Badania komparatorów wykorzystane do pośredniego porównania:

[redacted]

Schemat ibrutynib+wenetoklaks pojawia się w najnowszych odnalezionych wytycznych NCCN 2023. Zgodnie z tymi wytycznymi, dotyczącymi leczenia

*pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową z, jak i bez delecji 17p/mutacji TP53 jako terapie preferowane zalecane są: akalabrutynib ± obinutuzumab (kat. 1), wenetoklaks + obinutuzumab (kat. 1) oraz zanubrutynib (kat. 1). Pośród innych rekomendowanych terapii u chorych bez del17p/mut TP53 wymieniane są: ibrutynib + wenetoklaks (kat. 2B), ibrutynib (kat. 1), ibrutynib + obinutuzumab (kat. 2B), ibrutynib + rytuksymab (kat. 2B), bendamustyna + przeciwciało anty-CD20 (kat. 2A), chlorambucyl + obinutuzumab (kat. 2A), obinutuzumab (kat. 2A), HDMP + rytuksymab lub obinutuzumab (kat. 2B). W przypadku chorych z CLL z del17p/mut TP53 inne rekomendowane schematy obejmują stosowanie: ibrutynibu + wenetoklaksu (kat. 2B), ibrutynibu, alemtuzumabu ± rytuksymabu (kat. 2A), HDMP + rytuksymabu (kat. 2A), obinutuzumabu (kat. 2A).*

*Ponadto odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej terapii w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Dwie z nich (NICE 2023 i HAS 2023) były pozytywne, jednak zawierały warunki dotyczące obniżenia ceny leku (NICE 2023) lub ograniczenia dotyczące rekomendowanej populacji (HAS 2023), natomiast jedna rekomendacja (PBAC 2022) była negatywna.*

#### Problem ekonomiczny

*Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Imbruvica wiązałoby się z ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego (kilkadziesiąt milionów).*

#### Główne argumenty decyzji

*Brak wykazania istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego w recenzowanych publikacjach.*

*Oczekiwane korzyści kliniczne nie uzasadniają prognozowanych kosztów inkrementalnych.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.13.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)«” ; data ukończenia: 4 lipca 2023 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 79/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku  
w sprawie oceny leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu  
lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę  
limfocytową (ICD-10: C91.1)”

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.*

**Uzasadnienie**

Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Brukinsa (zanubrutynib), kapsułki twarde, 80 mg, 120 kaps., kod GTIN: 08720598340112, w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”.*

*Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego lek Brukinsa ma być finansowany w I i II linii leczenia.*

Dowody naukowe

*Dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych, niekwalifikujących się do leczenia schematem FCR, odnaleziono jedno badanie randomizowane (SEQUOIA) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu (ZAN) w porównaniu z bendamustyną i rytuksymabem (BEND+RTX).*

*Dla populacji pacjentów opornych/ nawrotowych odnaleziono jedno badanie randomizowane (ALPINE) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zanubrutynibu względem ibrutynibu (IBR) w populacji pacjentów opornych/nawrotowych.*

*Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ZAN z IBR, AKA, VEN+OBI, CLB+RTX w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej oraz porównujących ZAN z VEN+RTX, BEND+RTX, VEN w II i kolejnych liniach leczenia przewlekłej*

białaczki limfocytowej. Stanowi to poważne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonych analiz.

Zidentyfikowano też komparatory dla ZAN w pierwszej linii leczenia, tj. ibrutynib (IBR), akalubrytnib (AKA) wenetoklaks + obinutuzumab (VEN + OBI), bendamustynę + rytuksymab (BEND + RTX) oraz chlorambucyl + rytuksymab (CLB + RTX) jako komparator dodatkowy. W leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej jako komparatory główne wskazano: IBR, AKA, BEND + RTX oraz wenetoklaks + rytuksymab (VEN + RTX), natomiast VEN w monoterapii został uwzględniony jako komparator dodatkowy.

Dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z BEND+RTX. Zastosowanie ZAN związane było, jednocześnie, z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji. Ogólny wynik w zakresie jakości życia również był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów otrzymujących ZAN vs. BEND+RTX. Zastosowanie ZAN vs BEND+RTX związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz konieczności redukcji dawki. W ramach porównania pośredniego ZAN z AKA, IBR oraz VEN+OBI nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie OS. Należy, równocześnie, zaznaczyć, że dane z badania SEQUOIA są niedojrzałe ze względu na krótki okres obserwacji chorych.

W populacji pacjentów opornych/nawrotowych zastosowanie zanubrutynibu wiązało się z brakiem IS różnic w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z IBR (badanie ALPINE). Zastosowanie ZAN w porównaniu z IBR związane było, natomiast, z częstszym występowaniem ogólnej odpowiedzi. Zastosowanie ZAN związane też było z IS niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych i zaprzestania terapii. Porównania pośrednie ZAN z AKA, BEND+RTX oraz VEN+RTX nie wykazały różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

#### Problem ekonomiczny

W populacji pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL wykazano, iż stosowanie ZAN w miejsce BEND + RTX oraz CLB + RTX jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs BEND + RTX oraz dla porównania ZAN vs CLB + RTX znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, pomimo uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Również dla porównań ZAN vs IBR, ZAN vs AKA, ZAN vs VEN + OBI u pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL zastosowanie zanubrutynibu wiązałoby się z wyższymi kosztami niż stosowanie IBR, AKA i VEN + OBI.

W populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL, stosowanie ZAN w miejsce IBR, AKA i BEND + RTX jest droższe i bardziej skuteczne. Oszacowany ICUR dla porównania ZAN vs IBR oraz dla porównania ZAN vs AKA jest powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Terapia ZAN w dożywotnym

*horyzoncie czasowym w populacji pacjentów z oporną/nawrotową PBL wiązałaby się z wyższymi kosztami niż stosowanie VEN + RTX.*

*Wszystkie scenariusze dla obu analizowanych populacji potwierdzały wyniki analizy podstawowej – leczenie z zastosowaniem ZAN nie jest terapią kosztowo-efektywną w Polsce.*

#### Główne argumenty decyzji

- 1. Brak korzyści w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z komparatorami.*
- 2. Stosowanie zanubrutynibu nie jest efektywne kosztowo lub jest droższe w stosunku do komparatorów.*
- 3. Potencjalne korzyści ze stosowania zanubrutynibu (redukcja ryzyka progresji, poprawa tolerancji leczenia) nie uzasadniają znacznych prognozowanych obciążeń płatnika publicznego związanych z finansowaniem proponowanego programu lekowego.*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.15.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Brukinsa (zanubrutynib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)«”; data ukończenia 6 lipca 2023 r.