

Rekomendacja nr 23/2016

z dnia 11 kwietnia 2016 r.

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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137

z kategorią dostępności refundacyjnej: lek stosowany 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, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznaje za niezasadne finansowanie ibrutynibu ze środków publicznych.

Zaprezentowane dowody kliniczne są niskiej jakości i na obecnym etapie rozwoju leku nie ma wystarczających przesłanek, na podstawie których można by mówić o udowodnionej skuteczności ibrutynibu. Brak jest badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Brak jest również kontrolowanych badań klinicznych umożliwiających wiarygodne porównanie ibrutynibu ze schematami leczenia rytuksymab + wysokie dawki metyloprednizolonu (R+HDMP) oraz bendamustyna + rytuksymab (BR), a wyniki porównania metodą MAIC są obciążone znaczną niepewnością. Ponadto nie przedstawiono żadnych wyników dotyczące jakości życia pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej, bazującej na niskiej jakości dowodach klinicznych, są skrajnie niepewne i mało wiarygodne. Założenia przyjęte przez wnioskodawcę są w większości korzystne dla ibrutynibu a niekorzystne dla komparatorów. Pomimo tych zabiegów oszacowany współczynnik ICUR znajduje się znacznie powyżej ustawowego progu efektywności kosztowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków NFZ: dla wariantu uwzględniającego RSS w kolejnych latach 19,0 mln zł i 39,3 mln zł, ale wg oszacowań analityków Agencji może być on nawet 3-krotnie większy (wariant maksymalny). Niepewność oszacowań wynika przede wszystkim z niepewności oszacowania wielkości populacji docelowej.

Złożony wniosek dotyczy pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową niezależnie od ich genotypu. Zasadne byłoby rozważenie ograniczenia wnioskowanej populacji docelowej do pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) 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. Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy (około 30% chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby). Zależnie od zaawansowania choroby objawy mogą być różne i niespecyficzne, w tym przede wszystkim występuje niebolesna uogólniona limfadenopatia (szyjna, nadobojczykowa, pachowa, pachwinowa) i zmęczenie. U innych chorych podstawowym problemem klinicznym mogą być powikłania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne. Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego.

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 mniej niż 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).

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*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Alternatywna technologia medyczna

Polskie wytyczne kliniczne wskazują, że w kolejnych liniach leczenia CLL stosowane mogą być różne schematy terapii, m.in. FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab), FA (fludarabina + alemtuzumab), alemtuzumab z wysokimi dawkami glikokortykosterydów (metyloprednizon lub deksametazon) podawanych w pulsach, bendamustyna w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, alemtuzumab w monoterapii, ofatumumab lub rytuksymab w zagęszczonych dawkach w monoterapii lub w połączeniu z dużymi dawkami glikokortykosteroidów. Z powodu ograniczonej skuteczności istniejących schematów leczenia zaleca się kwalifikowanie do terapii eksperymentalnych prowadzonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych (ofatumumab i ibrutynib) lub rozważenie allo-HSCT.

Poza ofatumumabem, wszystkie ww. schematy leczenia są w Polsce refundowane.

Wnioskodawca jako komparator wybrał: ofatumumab, schemat BR (bendamustyna + rytuksymab), schemat R+HDMP (rytuksymab + wysokie dawki metyloprednizonu) oraz tzw. „wybór lekarza”, uwzględniający szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych, które nie były w badaniu predefiniowane.

Należy podkreślić, że ofatumumab nie jest właściwym komparatorem dla ibrutynibu, gdyż nie jest refundowany ani stosowany w polskiej praktyce klinicznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną leku Imbruvica jest ibrutynib, który jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), która 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, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, 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. Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania jej aktywności enzymatycznej. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*.

Wskazania rejestracyjne dla leku Imbruvica obejmują:

- leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą;
- leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, lub pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii;
- leczenie 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.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”, tzn. obejmuje dorosłych pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej w stanie sprawności wg WHO 0-2, u których stwierdzono oporność na leczenie w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrót w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia. Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego, tzn. nie obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53. Ponadto, w przypadku pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię wprowadza dalsze zawężenie – do pacjentów z opornością stwierdzoną w trakcie uprzednio zastosowanego leczenia lub nawrotem w ciągu 24 miesięcy od zakończenia uprzednio zastosowanego leczenia.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz 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.

W analizie klinicznej uwzględniono 4 badania dotyczące ibrutynibu:

- *RESONATE/Byrd 2014* - wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (RCT) III fazy przeprowadzone metodą otwartą, ibrutynib (IBR, N=195) vs. ofatumumab (OFA, N=196), mediana okresu obserwacji 9,4 m-ca, czas przyjmowania IBR: 8,6 m-ca, czas przyjmowania OFA: 5,3 m-ca; jakość 3 pkt. w skali Jadad, hipoteza *superiority*;
- *Byrd 2013* – wieloośrodkowe badanie fazy Ib-II, bez grupy kontrolnej, IBR 420 mg/dobę (N=51), IBR 840 mg/dobę (N=34); mediana okresu obserwacji 20,9 m-ca;
- *Farooqui 2015* – jednoośrodkowe badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, N=51, mediana okresu obserwacji: 26 m-cy;
- NCT01744691 – trwające badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, N=144, mediana okresu obserwacji: 11,5 m-ca.

W analizie uwzględniono 4 badania dla ofatumumabu, ale ze względu na fakt, iż ofatumumab nie jest właściwym komparatorem dla ibrutynibu (technologia nier refundowana w Polsce), tylko jedno badanie zostało uwzględnione w analizie – było to badanie wykorzystane w ramach porównania pośredniego między ibrutynibem i „wybozem lekarza”:

- NCT01313689 - wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą; OFA (N=122) vs. wybór lekarza (N=43); 2 pkt. w skali Jadad; okres obserwacji: 24 tyg., następnie 2 faza randomizowana u pacjentów z co najmniej stabilizacją choroby z grupy ofatumumabu - do 60 miesięcy po pierwszej randomizacji.

Dla schematu BR odnaleziono 3 badania:

- NCT01056510 – RCT, BR (N=178) vs. chlorambucyl + rytuksymab, jakość 2 pkt. w skali Jadad;
- *Fischer 2011* – wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej, N=78, mediana okresu obserwacji 24 m-ce;
- *Dzietczenia 2011* – prospektywna seria przypadków (N=16), mediana okresu obserwacji: 23 m-ce.

Do analizy klinicznej dla schematu schematu R+HDMP włączono badania:

- *Pileckyte 2011* - niekontrolowane badanie kliniczne, N=29; mediana okresu obserwacji: 22 m-ce;
- *Dungarwalla 2008* - badanie kohortowe (N=14) z historyczną grupą kontrolną;
- *Castro 2008* - prospektywna seria przypadków (N=14), mediana okresu obserwacji: 40 m-cy.

Skuteczność

Odnalezione badania schematów BR i R+HDMP nie umożliwiły przeprowadzenia porównania pośredniego z ibrutynibem. W związku z tym przedstawiono wyniki analizy MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*) dla ibrutynibu i schematu BR oraz porównanie pośrednie ibrutynibu oraz „wyboru lekarza” (porównanie pośrednie przez ofatumumab metodą Buchera oraz dodatkowo także metodą MAIC).

Ibrutynib vs bendamustyna + rytuksymab

W żadnym z badań ibrutynibu nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego (OS) ani mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) - mediana okresu obserwacji pacjentów w badaniach wynosiła od 9,4 miesiąca (*RESONATE*) do 26 miesięcy (*Farooqui 2015*). Badanie *Fischer 2011* wskazało, że mediana OS dla schematu BR wynosi 33,9 m-ca, a mediana PFS: 15,2 m-ca. Wyniki badania *RESONATE* dla IBR oraz *Fischer 2011* dla BR wykorzystano w analizie MAIC, która wskazała wyniki na

korzyść ibrutynibu, tj. dla [REDAKTOWANE]

Ibrutynib vs „wybór lekarza”

Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego IBR z „wyborem lekarza”. Przeprowadzone metodą Buchera porównanie wskazało na istotny statystycznie wynik na korzyść ibrutynibu: HR (95% CI) dla OS [REDAKTOWANE] Uwzględnienie korekty MAIC wskazało na istotny statystycznie wynik na korzyść ibrutynibu [REDAKTOWANE]

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo ibrutynibu w populacji pacjentów z oporną i/lub nawrotową postacią CLL oceniono na podstawie danych z badań: RESONATE (*Byrd 2014*), *Byrd 2013*, *Farooqui 2015* i NCT01744691.

Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego doświadczyli wszyscy pacjenci leczeni ibrutynibem w badaniu *Byrd 2013* oraz 99,5% pacjentów w badaniu RESONATE. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 41% (41,5% w badaniu RESONATE, 40,3% w badaniu NCT01744691).

Analiza danych z badań ibrutynibu RESONATE, *Byrd 2013*, *Farooqui 2015* i NCT01744691 wykazała, że zdarzeniami niepożądanymi zgłaszanymi przez co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, zmęczenie, nudności, gorączka, niedokrwistość, neutropenia i kaszel.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) są neutropenia, niedokrwistość, biegunka, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenie górnych dróg oddechowych, siniaki, wysypka, nudności i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./ 4. ($\geq 5\%$) są niedokrwistość, neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- porównania dokonano jedynie z częścią możliwych do zastosowania w polskiej praktyce technologii alternatywnych;
- jeden ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów (ofatumumab) nie jest finansowany ze środków publicznych, a więc użyteczność takiego porównania jest ograniczona;
- brak kontrolowanych badań klinicznych porównujących ibrutynibu ze schematami leczenia BR lub R+HDMP;
- brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z uwagi na wysoką heterogeniczność badań – przeprowadzone porównanie metodą MAIC wiąże się z istotnymi ograniczeniami;
- brak badań, w których populacja byłaby w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem
- nie przedstawiono żadnych wyników odnośnie jakości życia pacjentów, co byłoby istotne m.in. w kontekście występujących zdarzeń niepożądanych;
- populacja w zakwalifikowanych badaniach pierwotnych różniła się wyjściowym ryzykiem CLL, co należy mieć na uwadze, gdyż w CLL wcześniej zastosowane terapie oraz obecność innych czynników ryzyka mają bardzo duży wpływ na skuteczność leczenia kolejnymi liniami;
- stosowanie różnych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w odnalezionych badaniach oraz różnic w podmiocie oceniającym odpowiedź na leczenie;
- różne dawkowanie w odnalezionych badaniach schematów BR i R+HDMP.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- relatywnie krótki (biorąc pod uwagę jednostkę chorobową) okres obserwacji w większości badań;
- bardzo duża utrata pacjentów z badania RESONATE - ze 195 pacjentów otrzymujących ibrutynib na początku badania w 15 miesiącu w obserwacji pozostało już tylko 5 - co sprawia, że oszacowania skuteczności klinicznej leku obarczone są bardzo dużą niepewnością;
- jedynie 2 z 4 badań ibrutynibu włączonych do analizy mają w kryteriach wyłączenia zapis „jednoczesne stosowanie warfaryny lub innych antagonistów witamy K”, który jest jednym z kryteriów wykluczających z udziału w uzgodnionym programie lekowym;
- w badaniu NCT01313689 30% leczonych ofatumumabem w wyniku ponownej randomizacji otrzymało dodatkowe 6 dawek leku, co mogło przełożyć się na zwiększenie jego skuteczności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach analizy ekonomicznej przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównywano ibrutynib z ofatumumabem oraz schematem BR w 20-letnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca

przedstawił również wyniki porównania ze schematem R-HDMP, w którym założono, że skuteczność R-HDMP jest taka sama jak skuteczność „wyboru lekarza”, co nie jest zasadne, dlatego odstąpiono od przedstawiania tych wyników. Analizy przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Wyniki analizy wskazują na ICUR w wysokości:

- 272 469 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z RSS da porównania z BR.
- 291 901 zł/QALY bez RSS i [REDAKTOWANE] z RSS dla porównania z ofatumumabem.

Wszystkie powyższe wyniki wskazują brak efektywności kosztowej ibrutynibu. Analiza wrażliwości nie wykazała zmiany wnioskowania na temat opłacalności stosowania leku.

Dla powyższych wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości proggu opłacalności (125 955 zł) wynosi:

- z perspektywy NFZ:

- w wariancie bez RSS:
 - 12 969,65 zł w porównaniu z ofatumumabem,
 - 10 898,26 zł w porównaniu z BR,
- w wariancie z RSS:
 - [REDAKTOWANE] w porównaniu z ofatumumabem
 - [REDAKTOWANE] w porównaniu z BR;

- z perspektywy wspólnej:

- w wariancie bez RSS:
 - 12 969,58 zł w porównaniu z ofatumumabem,
 - 10 898,08 zł w porównaniu z BR,
- w wariancie z RSS:
 - [REDAKTOWANE] w porównaniu z ofatumumabem,
 - [REDAKTOWANE] zł w porównaniu z BR.

Oszacowana wartość progowa jest znacząco niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają przede wszystkim wpływ ograniczenia dotyczące komparatorów opisane w ramach analizy klinicznej. Należy podkreślić, że założenia przyjęte przez wnioskodawcę są w większości korzystne dla ibrutynibu a niekorzystne dla komparatorów.

- szczególnie wątpliwa (ze względu na brak dobrej jakości danych) jest oszacowana znaczna korzyść zdrowotna ze stosowania ibrutynibu w porównaniu z BR;
- dla porównania z ofatumumabem, który nie jest właściwym komparatorem dla ibrutynibu, gdzie dostępne były lepszej jakości dane kliniczne, wysoce wątpliwa jest cena przyjęta dla komparatora, która została zaczerpnięta z rynku brytyjskiego;
- wyniki analizy MAIC bardzo się różnią w zależności od liczby uwzględnionych parametrów - wnioskodawca wybrał bez uzasadnienia wyniki przy dopasowaniu 22 parametrów, w którym

to przypadku efektywna liczebność próby badanej wynosi 30. Nie przetestowano przyjętych wyników analizy MAIC w analizie wrażliwości;

- dane dotyczące OS oraz PFS ekstrapolowano poprzez dopasowanie krzywej parametrycznej. Ekstrapolacji dokonano wykorzystując dane z badania RESONATE dla okresu 16-miesięcznego przy bardzo dużej ilości danych uciętych;
- wartości odsetków pacjentów odpowiadających na leczenie określono w oparciu o abstrakt konferencyjny Brown 2014, w przypadku BR – w oparciu o MAIC;
- wybrano znacznie korzystniejsze dla wnioskodawcy wyniki pochodzące z oceny badacza a nie niezależnej komisji, w której ocenie odsetki odpowiedzi na leczenie były bardzo znacząco niższe. W przypadku ibrutynibu za odpowiedź na leczenie uznano też PR z limfocytozą;
- dla BR upraszczająco przyjęto, że czas do wystąpienia odpowiedzi będzie taki jak dla ofatumumabu w badaniu RESONATE (co nie ma klinicznych podstaw), podobnie PFS dla pacjentów bez odpowiedzi czy ryzyko zgonu dla pacjentów z PFS;
- wartości użyteczności przyjęte na podstawie badania RESONATE to wartości średnie, uzyskane przez zastosowanie średniej ważonej, dla ramienia ibrutynibu i ofatumumabu - wartości nieuśrednione były wyższe dla ofatumumabu niż dla ibrutynibu

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają wpływ:

- oparcie analizy na obciążonych dużą niepewnością wynikach porównania BR vs. IBR wykonanego metodą MAIC;
- model oparto na wynikach badania RESONATE o stosunkowo krótkim okresie obserwacji: ekstrapolacji wyników badania dokonano wykorzystując dane dla okresu 16-miesięcznego przy bardzo dużej ilości danych uciętych, ponieważ zdecydowana większość pacjentów została utracona z obserwacji. Ze 195 pacjentów otrzymujących ibrutynib na początku badania zgodnie z krzywą przeżycia w 15 miesiącu w obserwacji pozostało jedynie 5;

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. nr 122, poz.696 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.

Nie przedstawiono RCT, w których wykazano by wyższość wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem. Oznacza to, że zachodzą okoliczności opisane art. 13 pkt. 3 ustawy o refundacji.

Cena obliczona zgodnie z zapisami art. 13 pkt 3 Ustawy o refundacji wynosi [] i jest znacznie niższa od wskazanej we wniosku.

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.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii ibrutynibem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta.

Populację docelową, wyrażoną jako pacjentolata, oszacowano na poziomie [redacted]. W ramach analizy scenariuszy skrajnych testowano zakres wartości w zakresie [redacted]

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków NFZ o 33,7 mln zł w I roku i 69,6 mln zł w II roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted]

Scenariusze skrajne analizy wskazują na zakres wyników (wzrost wydatków NFZ) o 28,2-39,1 mln zł w I roku i 59,6-79,6 mln zł w II roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz 15,9-22,1 mln zł w I roku i 33,7-45,0 mln zł w II roku refundacji.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- oszacowania populacji przeprowadzono dla pacjentolat, co może nie odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów,

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jednoznacznych danych pozwalających oszacować liczbę pacjentów z CLL leczonych w poszczególnych liniach leczenia;
- wiele założeń przyjęto na podstawie opinii ekspertów.

Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia własne uwzględniające dane przekazane przez NFZ. Oszacowano, że liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C91.1 raportowanym jako rozpoznanie główne lub współistniejące, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia przeciwnowotworowego (w ramach katalogu chemioterapii) wynosi w [redacted] pacjentów, co odpowiada średniej rocznej liczbie takich pacjentów na poziomie [redacted], co się przekłada na liczbę pacjentolat w scenariuszu nowym na poziomie [redacted] - wartość ta jest ponad 3-krotnie większa niż wartość uwzględniona przez wnioskodawcę. Obliczenia wskazują, że refundacja leku Imbruvica może spowodować dodatkowe wydatki NFZ w wysokości 134,6 mln zł w 2016 i 222,1 mln zł w 2017 r. (wariant bez RSS) [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Dołączony do wniosku projekt programu lekowego wzbudza zastrzeżenia z powodu:

- braku wzmianki o monitorowaniu stężenia kreatyniny w surowicy oraz przeprowadzaniu okresowych badań w celu wykrycia migotania przedsionków, chociaż takie zapisy znajdują się w ChPL;
- braku uwzględnienia wśród badań wymienionych w monitorowaniu badań stosowanych w ocenie niewydolności wątroby klasy C wg skali Child-Pough, które jest jednym z kryteriów wykluczających z udziału w programie;
- brak w kryteriach wyłączenia transformacji choroby (do bardziej agresywnego chłoniaka) - kryterium wyłączenia występujące w części badań klinicznych włączonych do analizy
- określenie stanu sprawności przy kwalifikacji jako „WHO 0-2” jest zgodne z kryteriami włączenia do badań uwzględnionych w analizie

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązania, polegające na obniżeniu ceny detalicznej leków stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. Oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu oraz rytuksymabu, dla których kończy się okres ochrony patentowej.

Oszacowane w 2-letnim horyzoncie czasowym oszczędności w wysokości 219,06 mln zł przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet wydatki inkrementalne (103,24 mln zł), ale są niższe niż wydatki oszacowane w ramach obliczeń własnych Agencji w wariantcie bez RSS (356,73 mln zł).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 dokumentów zawierających wytyczne leczenia CLL, wydanych przez:

- *National Cancer Institute (NCI)* – USA, 2016
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – USA, 2016
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* –2016, 2015, 2010, 2009, 2007, Wielka Brytania
- *British Society for Haematology (BSH)* - Wielka Brytania, 2015
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – Europa, 2015
- Raport grupy roboczej *Polish Adult Leukemia Group (PALG)* oraz *Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)* - 2014, Polska
- *Polska Unia Onkologii (PUO)* - 2013, Polska

Wytyczne NCCN wskazują, że w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL rekomendowanym jako pierwszy lekiem jest ibrutynib. Również wytyczne ESMO rekomendują ibrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii, natomiast wytyczne BSH z 2015 r. zalecają terapię ibrutynibem w przypadku nawrotu choroby u pacjentów spełniających określone kryteria. Polskie wytyczne wspominają o ibrutynibie w kontekście terapii eksperymentalnej, gdyż w czasie, gdy były one publikowane, lek ten był w trakcie badań klinicznych.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne: 2 negatywne, 1 pozytywną i jedną pozytywną z ograniczeniami.

- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* – Nowa Zelandia, 2015 – rekomendacja **negatywna**
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* – Irlandia, 2015 – rekomendacja **negatywna**
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* 2015 – rekomendacja **pozytywna z ograniczeniami**
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja, 2015 - rekomendacja **pozytywna**

Ponadto, odnaleziono informacje o 3 rekomendacjach, które są w trakcie przygotowywania.:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia, 2016
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja, 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Wielka Brytania, 2016

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Imbruvica jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym jednym o poziomie PKB per capita zbliżonym do Polski (Słowacja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 3 krajach (Belgia, Dania, Słowacja) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.01.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2991.4.2015.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 szt., kod EAN: 5909991195137; w ramach programu lekowego „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 2015 r. poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 11 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195137, w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”.

2. Raport nr OT.4351.2.2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)”. Analiza weryfikacyjna.