



Rekomendacja nr 1/2017

z dnia 13 stycznia 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Skuteczność ibrutynibu została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego „z wyborem lekarza” (rozumianym jako zbiór monoterapii) poprzez temsyrolimus. Zasadność wykonania porównania pośredniego w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 (ibrutynib vs temsyrolimus) oraz Hess 2009 (temsyrolimus vs „wybór lekarza” rozumiany jako zbiór monoterapii) oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych. Pacjenci przyjmujący temsyrolimus w badaniu Hess 2009 otrzymali więcej wcześniejszych linii leczenia (52% przyjęło 2-3 linie leczenia, 48% 4 do 7) niż w badaniu Dreyling 2016 (66% przyjęło 1-2 linie leczenia, 32% 3-5 i 2% >5). Natomiast można przypuszczać, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników efektywności klinicznej komparatora.

Dodatkowo badana populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga



wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). Charakterystyki badań włączonych do analizy nie wskazują, aby chociaż u jakiegoś odsetka badanych stosowano bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność leku wnioskowanego w ocenianej populacji pacjentów.

Porównanie pośrednie ibrutynibu z „wyborem lekarza” wskazuje na skuteczność wnioskowej technologii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji oraz uzyskania odpowiedzi na leczenie. Nie wykazano jednak różnicy istotnej statystycznie dla przeżycia całkowitego.

Analiza ekonomiczna wykazała, że pomimo zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka stosowanie ibrutynibu w porównaniu z „wyborem lekarza” jest kosztowo nieefektywne. Dodatkowo należy mieć na uwadze ograniczenia modelu przedstawionego przez wnioskodawcę, w którym to między innymi: zrównane zostały efekty kliniczne poli- i monoterapii pacjentów z populacji docelowej, w ramieniu komparatora przyjęto koszt większości politerapii, a zakładając efektywność monoterapii, założono, że kolejna linia leczenia nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów oraz przeżycie wolne od progresji. Ograniczenia te sprawiają, że wyniki przedstawione w analizie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wpływu na budżet w wariancie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wskazuje, że ibrutynib spowoduje roczny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego (w kolejnych 5 latach) od [redacted] mln PLN do [redacted] mln PLN. Jednakże oszacowania mogą nie odnaleźć potwierdzenia w rzeczywistości, gdyż brak jest danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczbę pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego – tj. populację chorych z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL – ang. *mantle cell lymphoma*) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (NHL – ang. *non-Hodgkin lymphomas*). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się

w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGTVH i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. *leukemic nonnodal MCL*) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ISMCN – ang. *in situ mantle cell neoplasia*), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Brak jest w polskiej klasyfikacji ICD-10 kodu specyficznego dla MCL. Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) liczba pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii wynosiła w latach 2012-2015:

- kwalifikowana do kodu ICD-10 C83.1 (Chłoniak nieziarniczny rozlany) – od 190 do 257;
- kwalifikowana do kodu ICD-10 C85.7 (Inne określone postaci chłoniaka nieziarniczego) – od 2 540 do 4 258.

Jednakże populacja kwalifikowana do tych kodów była szersza niż wnioskowana. Nie jest znana dokładna liczba pacjentów z omawianym rozpoznaniem.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi odnoszącymi się do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka:

- nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka;
- zachodzi konieczność zindywidualizowanego podejścia w zależności od stanu chorego. Dopuszczalne są zarówno mono- jak i polichemioterapie, choć częściej wymieniane są polichemioterapie, a monoterapie najczęściej dotyczą leków nowych, nietestowanych w kombinacjach z innymi lekami. Podkreślana jest konieczność doboru leków niestosowanych w poprzednich liniach leczenia (z wyjątkiem rytuksymabu);
- większość rekomendacji podkreśla konieczność rozważenia auto- lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych w przypadku, gdy stan chorego na to pozwala. Jednakże w rozważanej populacji pacjentów przeszczep nie stanowi alternatywny, ponieważ populację docelową stanowią pacjenci już wcześniej przeleczeni, ze stwierdzonym nawrotem lub opornością;
- rekomendacje wymieniają rytuksymab jako zalecany składnik chemioterapii nawrotowego lub opornego MCL; najczęściej podawany z bendamustyną, ale też w innych schematach.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2016 r. poz. 110), obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne: asparaginasum, bendamustinum hydrochloridum, bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyclophosphamidum, cytarabinum, cytarabinum depocyte, dacarbazine, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, epirubicini hydrochloridum, etoposidum, fludarabini phosphas, gemcitabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, ifosfamidum, interferonum alfa-2a, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatum,

mitoxantronum, pegaspargasum, plerixaforum, rituximabum, thiotepum, tioguaninum, vinblastinum, vincristinum.

Ze względu na mnogość możliwych schematów nie sposób jest podać wiodącego schematu lekowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ibrutinib jest małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym: MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL.

Zarejestrowane wskazania to:

1. w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
2. w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukaemia*)
3. w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
4. w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie (poprzez kryteria włączenia i wyłączenia zapisane w programie lekowym) wskazania wymienionego w pozycji 1.

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.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT – ang. *randomized clinical trial*) III fazy przeprowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL:

- MCL3001/Dreyling 2016 – badanie porównujące ibrutynib (IBR) z temsyrolimusem (TEM), włączono do niego 280 pacjentów, mediana okresu obserwacji wynosiła 20 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na 4 z 5 punktów w skali Jadada (brak zaślepienia),
- Hess 2009 – badanie porównujące temsyrolimus z „wyborem lekarza” (zostało ono wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego), włączono do niego 162 pacjentów, ale do porównania pośredniego posłużyło jedno ramię liczące 54 osób, maksymalny czas obserwacji wynosił 31 miesięcy, wiarygodność metodologiczną oceniono na

2 z 5 punktów w skali Jadada (brak zaślepienia, brak opisu randomizacji). Na „wybór lekarza” (WB) składały się monoterapie lekami, takimi jak: gemcytabina (n=22, 42%), fludarabina dożylnie (n=12, 23%), fludarabina doustnie (n=2, 4%), chlorambucyl doustnie (n=3, 6%), kladrybina dożylnie (n=3, 6%), etopozyd dożylnie (n=3, 6%), cyklofosamid doustnie (n=2, 4%), talidomid doustnie (n=2, 4%), winblastyna (n=2, 4%), alemtuzumab (n=1, 2%), lenalidomid (n=1, 2%).

Dodatkowo, do analizy włączono badanie II fazy Wang 2013/2015 dotyczące pacjentów z opornym i nawrotowym MCL wcześniej leczonych co najmniej jedną linią leczenia. Było to jednoramienne, otwarte badanie, gdzie pacjentów podzielono na dwie grupy:

1. pacjenci, którzy wcześniej przyjęli 2 lub więcej cykle bortezomibu (50 chorych);
2. pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej bortezomibu lub przyjęli mniej niż 2 cykle (65 chorych).

Mediana czasu obserwacji w powyższym badaniu wynosiła 26,7 miesiąca.

Ze względu na brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących IBR z refundowanym komparatorem (TEM nie jest aktualnie w Polsce refundowany), przeprowadzono porównanie pośrednie z WB przez wspólny komparator (TEM) w oparciu o badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009.

Nie przedstawiono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego stosowanie IBR w porównaniu z „wybozem lekarza” wiązało się z istotnie statystycznie:

- niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby:
 - o 81% w ocenie niezależnej komisji – iloraz hazardów (HR – ang. *hazard ratio*) wynosił 0,19 (95% CI: 0,10; 0,36);
 - o 83% w ocenie badacza – HR=0,17 (95% CI: 0,10; 0,29);
- prawie czterokrotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie – iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*) wynosił 3,98 (95% CI 2,38; 6,65);

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*).

W porównaniu pośrednim nie przedstawiono następujących punktów końcowych:

- czas trwania odpowiedzi na leczenie – nie zostało podane w badaniu Hess 2009;
- jakość życia – nie była oceniana w badaniu Hess 2009.

W badaniu Dreyling 2016, 74 pacjentów (53%) z grupy IBR przerwało terapię. W przypadku 55 pacjentów (40%) powodem przerwania leczenia była progresja choroby. Innymi powodami przerwania terapii były: zdarzenia niepożądane (n=9, 6%), odmowa leczenia przez pacjenta lub decyzja badacza (n=4, 3%) oraz zgon (n=6, 4%). Dla porównania, w grupie pacjentów leczonych TEM 124 (88%) przerwało leczenie podczas trwania badania. Głównymi powodami przerwania leczenia były progresja choroby (58 pacjentów [41%]) oraz zdarzenia niepożądane (36 pacjentów [26%]). 16 pacjentów (11%) odmówiło dalszego leczenia w trakcie terapii, w przypadku 6 pacjentów (4%) decyzją badacza lub sponsora badanie zostało przerwane. 8 pacjentów (6%) zmarło podczas trwania badania, przed przerwaniem leczenia z innego powodu.

W badaniu II fazy (Wang 2015):

- mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych IBR wynosiła 22,5 miesiąca (95% CI: 13,7; nie osiągnięto);

- po 26,7 miesiącach obserwacji mediana przeżycia do progresji (PFS – ang. *progression-free survival*) wyniosła 13 miesięcy (95% CI: 7; 17,5)
- zarówno odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *overall response rate*), jak i całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR – ang. *complete response*) były zbliżone do wartości uzyskanych w badaniu Dreyling 2016:
 - ORR szacowany przez badacza wyniósł 67% (95% CI: 57,1%; 75,3%);
 - CR wyniósł 23% (95% CI: 15,1%; 31,4%);
- mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI: 14,9; nie osiągnięto) i była niezależna od czynników ryzyka i charakterystyki pacjentów, zaś mediana czasu leczenia wyniosła 8,3 miesiąca;
- głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (56% pacjentów). Innymi powodami przerwania leczenia były: zdarzenia niepożądane (11%), wycofanie zgody na udział w badaniu (5%) i decyzja lekarza (3%). 18 pacjentów (16%) zmarło w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki ibrutinibu.

Bezpieczeństwo

Porównanie pomiędzy IBR a WB w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykonano na podstawie danych o liczbie pacjentów doświadczających minimum 1 zdarzenia danego typu, rejestrowanych w obu badaniach użytych do przeprowadzenia porównania pośredniego. Różnice w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonymi IBR i WB były istotne statystycznie dla dwóch rodzajów zdarzeń:

- szansa wystąpienia neutropenii była o 74% niższa w grupie pacjentów leczonych IBR niż w grupie pacjentów leczonych WB – OR=0,26 (95% CI: 0,09; 0,71);
- szansa wystąpienia biegunki była prawie siedmiokrotnie wyższa w grupie osób leczonych IBR niż w grupie osób leczonych WB – OR=6,91 (95% CI: 2,11; 22,64).

W zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych co najmniej trzeciego stopnia, zarówno poszczególnych, raportowanych w obu badaniach, jak i ogółem nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami IBR i WB w porównaniu pośrednim.

Zgodnie z wynikami badania Dreyling 2016 odnośnie ramienia IBR:

- ze względu na działania niepożądane badanie przerwało 9 (6%) pacjentów;
- odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki, wynosił 17%;
- odsetek zgonów związanych ze zdarzeniami niepożdanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia wynosił 6%;
- zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia wystąpiły u 68% pacjentów;
- najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja choroby;
- zaobserwowano trzy rodzaje szczególnie częstych (występujących u co najmniej 20% pacjentów) zdarzeń niepożądanych: biegunka (n=40, 29%), kaszel oraz zmęczenie (n=31, 22%, dla obu zdarzeń);
- w ramach wyróżnionych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu klinicznym:
 - migotanie przedsionków co najmniej trzeciego stopnia zaobserwowano u 5 (4%) pacjentów,
 - duże krwawienie wystąpiło u 14 (10%) pacjentów,

- o inne zmiany nowotworowe o charakterze złośliwym wystąpiły u 5 (4%) pacjentów.

W badaniu II fazy Wang 2015:

- odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku był podobny do odsetka obserwowanego w ramieniu IBR badania Dreyling 2016 i wyniósł 16%;
- najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (54%);
- zdarzeniami niepożądanymi, zaobserwowanymi u:
 - o co najmniej 30% pacjentów były: zmęczenie (50%), nudności (33%), duszności (32%), zaparcia (29%),
 - o u co najmniej 20% pacjentów były: zapalenia górnych dróg oddechowych, obrzęki obwodowe, wymioty, spadek apetytu oraz kaszel;
- zdarzenia związane z krwawieniem każdego stopnia wystąpiły u 50% pacjentów, z czego 6% doświadczyło krwawienia co najmniej trzeciego stopnia;
- migotanie przedsionków zaobserwowano u 12 (11%) pacjentów, z czego 7 (6%) było zdarzeniami trzeciego stopnia;
- u 5 (5%) pacjentów wystąpiły inne nowotwory złośliwe, zaś u jednego pacjenta wystąpił zespół rozpadu guza;
- dodatkowo zaobserwowano następujące zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia: zapalenie płuc (8%), zapalenie dróg moczowych (4%), zapalenie tkanki łącznej (3%), krwimocz (2%) oraz krwiak podtwardówkowy (2%).

Produkt Imbruvica opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego ze względu na niedostępność pełnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa leku w momencie jego rejestracji.

Dla produktu Imbruvica utworzono plan zarządzania ryzykiem, aby zwiększyć bezpieczeństwo stosowania leku.

Zidentyfikowano następujące rodzaje zagrożeń związanych z używaniem leku Imbruvica oraz sposoby minimalizowania ryzyka:

- leukostaza: należy monitorować morfologię krwi, a w przypadku wystąpienia objawów leukostazy, niezwłocznie rozpocząć leczenie szpitalne;
- krwotoki: należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów przyjmujących leki mogące zwiększać ryzyko krwawienia, na przykład aspirynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę), oraz suplementy diety o podobnym działaniu, na przykład olej rybi, witaminę E, siemię lniane.

Dodatkowo, zidentyfikowano potencjalne zagrożenia związane z używaniem leku Imbruvica:

- interakcje z innymi lekami: w trakcie terapii lekiem Imbruvica nie należy spożywać ani pić soków z grejpfrutów i owoców gorzkich pomarańczy (ang. *Seville oranges*), nie należy również spożywać dziurawca w żadnej formie;
- niedokrwistość (anemia): należy regularnie wykonywać morfologię krwi i rozważyć przerwanie leczenia, jeśli pojawi się anemia;
- neutropenia: należy regularnie wykonywać morfologię krwi i rozważyć przerwanie leczenia w przypadku neutropenii;
- trombocytopenia: należy regularnie wykonywać morfologię krwi i rozważyć przerwanie leczenia w przypadku trombocytopenii;

- infekcje: należy regularnie wykonywać morfologię krwi. W przypadku pojawienia się infekcji należy rozważyć przerwanie podawania ibrutynibu i włączyć odpowiednie leczenie przeciwnieinfekcyjne;
- zaburzenie rytmu serca: należy wdrożyć odpowiednie leczenie;
- ciężkie zaburzenia pracy przewodu pokarmowego: zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nudności, wymiotów i biegunek;
- inne nowotwory złośliwe: ograniczanie podawania innych leków, mogących zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego;
- reakcje alergiczne: w przypadku podejrzenia bądź wystąpienia reakcji alergicznej na lek Imbruvica lub substancje pomocnicze należy przerwać leczenie;
- działania teratogenne: kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować efektywną metodę antykoncepcji;
- zespół rozpadu guza: w przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza należy jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie;
- choroby oczu: zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia chorób oczu o osób starszych, wystawionych na działanie promieni słonecznych, palących papierosy oraz spożywających alkohol;
- niewydolność nerek: zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów starszych, z innymi współwystępującymi czynnikami ryzyka (na przykład cukrzyca, nadciśnienie, choroby serca, rodzinne występowanie chorób nerek, grupa etniczna, choroby autoimmunologiczne, zakażenia, kamienie nerkowe, zatory w dolnych odcinkach dróg moczowych oraz zażywanie leków mogących zwiększać ryzyko wystąpienia chorób nerek);
- nadciśnienie: zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia, szczególnie u osób starszych;
- stosowanie u dzieci: brak informacji na temat stosowania leku u dzieci;
- stosowanie podczas karmienia piersią: brak informacji, czy lek Imbruvica przechodzi do mleka matki, zatem nie należy karmić piersią podczas stosowania leku;
- stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami serca: brak informacji na temat stosowania leku wśród pacjentów z ciężkimi chorobami serca w związku z czym należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Imbruvica u tych pacjentów;
- stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek: należy monitorować stan pacjentów, u których rozpoznano ciężkie choroby nerek;
- stosowanie u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby: należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku Imbruvica wśród pacjentów z chorobami wątroby o średnim nasileniu i nie stosować leku u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby;
- stosowanie długoterminowe (>2 lata): brak informacji na temat skutków długotrwałego stosowania leku.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) są: biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./ 4. ($\geq 5\%$) są: neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

Na stronie Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono trzy komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Imbruvica:

- Styczeń 2015: informacje o ryzyku wystąpienia krwotoków (raportowano przypadki krwawień, które zakończyły się zgonem) oraz zespołu rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome, TLS) podczas terapii ibrutynibem;
- Maj 2016: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: zaburzenia wątrobowo-żółciowe, w tym niewydolność wątroby, zespół rozpadu guza oraz szok anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka;
- Czerwiec 2016: informacje o zarejestrowanych działaniach niepożądanych: śródmiąższowe choroby płuc.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest RCT bezpośrednio porównujących IBR z refundowanym komparatorem, a zasadność wykonanego porównania pośredniego w rozważanym przypadku jest ograniczona ze względu na różnice w liczebności i charakterystyce pacjentów uczestniczących w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz w kryteriach zastosowanych do oceny uwzględnionych punktów końcowych:

- pacjenci przyjmujący TEM w badaniu Hess 2009 otrzymali więcej wcześniejszych linii leczenia (52% przyjęło 2-3 linie leczenia, 48% 4 do 7) niż w badaniu Dreyling 2016 (66% przyjęło 1-2 linie leczenia, 32% 3-5 i 2% >5). Ze względu na wiedzę o przebiegu MCL wiadomo, że z upływem czasu i przy stosowaniu kolejnych linii leczenia uzyskiwane są u chorych coraz gorsze wyniki. Może to wpływać na zaniżenie wyników komparatora. Na możliwość takiego wpływu wskazuje również fakt, że wykazana skuteczność temsrolimusu była niższa w badaniu Hess 2009 niż Dreyling 2016;
- w badaniu Dreyling 2016 odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów Cheson 2007, natomiast w badaniu Hess 2009 na podstawie starszej wersji kryteriów – Cheson 1999.

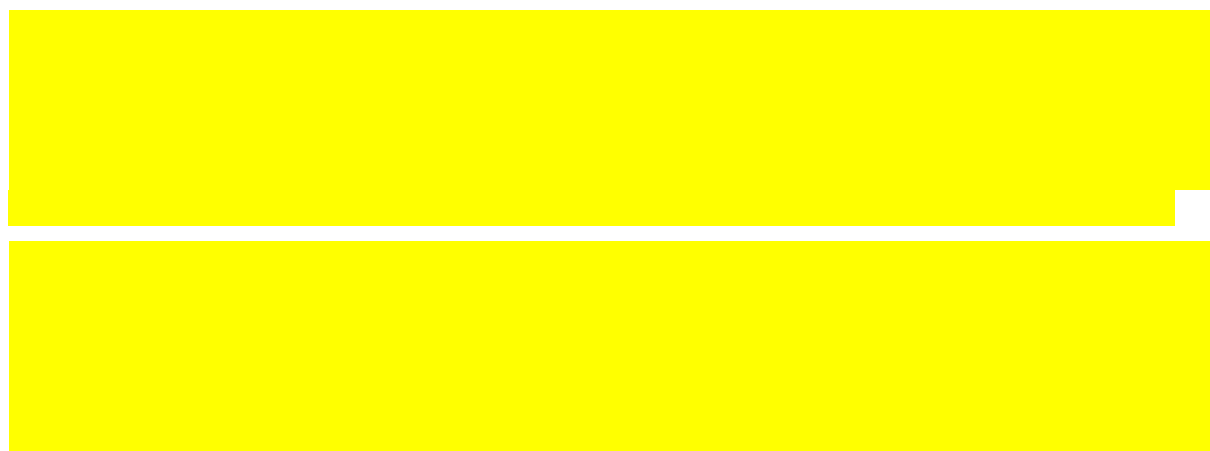
Dodatkowo, na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ fakt, że populacja badana jest szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją, co rzutuje na wiarygodność zewnętrzną, tj. możliwość uogólnienia wyników do rzeczywistej populacji, w której lek będzie stosowany. Wyszukane przez wnioskodawcę badania pierwotne nie donoszą o wcześniejszym stosowaniu u włączonych do nich pacjentów bendamustyny, czego wymaga wnioskowany program lekowy (lub przeciwwskazań do przyjmowania tego leku). Charakterystyki badań włączonych do analizy nie wskazują, aby u jakiegoś odsetka badanych stosowano bendamustynę przed rozpoczęciem podawania technologii wnioskowanej lub jej komparatorów, a tym samym nie dostarczono dowodów na efektywność omawianego leku w ocenianej populacji pacjentów.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- przeprowadzone porównanie pośrednie zestawia ibrutynib z „wybozem lekarza” jako komparatorem, tym niemniej monoterapie, które składają się na „wybór lekarza” w badaniu Hess 2009 nie odzwierciedlają praktyki klinicznej w Polsce (w tym określonej przez samego wnioskodawcę). Wytyczne na temat leczenia chłoniaka z komórek płaszczka oraz eksperci kliniczni, do których zgłosił się wnioskodawca z prośbą o opinię, jednoznacznie wskazują, że technologiami opcjonalnymi dla technologii wnioskowanej w tej jednostce chorobowej są zazwyczaj różne schematy polichemioterapii. Analiza kliniczna wnioskodawcy dostarcza natomiast wyników porównania ibrutynibu do (tylko) monoterapii poszczególnymi lekami chemioterapeutycznymi (w populacji szerszej niż wnioskowana);
- badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009 są badaniami niezaślepienymi, co stwarza ryzyko błędu systematycznego związanego z odmiennym traktowaniem pacjentów i pomiarem wyników w związku ze znajomością interwencji (*performance* i *measurement bias*). *Measurement bias* ograniczono ponieważ dostępna jest również ocena niezależnej komisji;

- wynik odnośnie przeżycia całkowitego (które nie było pierwszorzędnym punktem końcowym) może być zaburzony przez *cross-over* pacjentów dopuszczony po zmianie protokołu badania Dreyling 2016. Dodatkowo, na przeżycie po progresji choroby na IBR lub TEM mogło wpływać przyjmowanie kolejnych linii leczenia. Kolejną linię terapii przeciwnowotworowej otrzymało 31,7% pacjentów z grupy IBR (60% tych pacjentów, którzy mieli progresję bądź zmarli) oraz 58,2% pacjentów z grupy TEM (74% tych pacjentów, którzy doświadczyli progresji bądź zmarli);
- nie opublikowano danych dotyczących jakości życia chorych mierzonej EQ-5D w badaniu Dreyling 2016. Brak jest danych o jakości życia chorych z badania Hess 2009 (w związku z tym brak jest jakichkolwiek danych porównawczych w tym zakresie);
- brak jest danych, na podstawie których można by wnioskować, co dzieje się z pacjentem po odstawieniu leczenia ibrutynibem i jak stosowanie leku wpływa na oporność chorych.

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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 130 002 PLN (3 x 43 334 PLN).

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

W ramach oceny ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-żyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym (obliczenia zostały przeprowadzone przy założeniu około 15-

letniego horyzontu czasowego, który może być interpretowany jako dożywotni) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej. Ze względu na bardzo zbliżone wyniki analizy w perspektywie wspólnej oraz NFZ (ze względu na fakt, że wnioskowany lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie) przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego. W modelu uwzględniono dyskontowanie: koszty 5%, efekty 3,5%.

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty proponowanego programu lekowego, w tym koszty IBR oraz diagnostyki i monitorowania,
- koszty schematów chemioterapii: leków i ich podania,
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- kolejnej linii leczenia i opieki terminalnej.

Uwzględniając powyższe założenia ICUR wyniósł:

- 789 185 PLN/QALY – bez uwzględnienia RSS;
- ████████ PLN/QALY – z uwzględnieniem RSS.

Uwzględniając powyższe wartości ICUR oraz próg opłacalności aktualny na dzień złożenia wniosku (125 955 PLN), cena progowa wnioskowanego leku wynosi:

- 6 278,21 PLN – bez uwzględnienia RSS;
- ████████ PLN – z uwzględnieniem RSS.

Deterministyczna jednokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że w perspektywie wspólnej w scenariuszu bez RSS (zbliżone wyniki uzyskano dla wariantu uwzględniającego RSS) największe zwiększenie wartości ICUR – o 9,1 % – zachodzi, gdy do modelu zastosowanie mają użyteczności pochodzące z badania Beusterien 2009. Natomiast największy spadek ICUR – o ok. 24% – można zaobserwować przy modelowaniu krzywej OS z zastosowaniem rozkładu log-normalnego.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że przy przyjętym progu użyteczności kosztowej prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii w każdej z perspektyw, zarówno w scenariuszu bez, jak i z RSS, wynosi 0%. Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności ibrutynibu osiąga 50% dopiero przy gotowości do płacenia wynoszącej nieco poniżej 600 tys. zł.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz pewności oszacowań, dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności kosztowej.

Dodatkowo na wiarygodność przedstawionych wyników wpływa fakt, że według autorów modelu „w badaniu Dreyling 2016 zebrano informację o odsetku pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po niepowodzeniu badanej terapii. Odsetek pacjentów korzystających z kolejnej linii leczenia w ramieniu ibrutynibu badania Dreyling 2016 wyniósł 83,1%.” Jednakże, analiza publikacji Dreyling 2016 nie wskazuje na tak wysoki odsetek pacjentów stosujących kolejną linię leczenia po ibrutynibie – mówi bowiem o 32% takich osób. W analizie podstawowej w odniesieniu do prawdopodobieństwa otrzymania kolejnej linii wnioskodawca wprowadził wartość ████████ na podstawie wyników badania EPIC MCL, co jest wartością nie różniącą się znacznie od powyższej, wskazanej przez analityków Agencji. Jakkolwiek, w kolejnym kroku wnioskodawca stwierdził, że „(...) różnica pomiędzy ibrutynibem a temsyrolimusem w badaniu Dreyling 2016 nie była znacząca, przez co stosowana interwencja nie wpływała na wystąpienie kolejnej linii leczenia. Z tego względu podjęto decyzję o nieróżnicowaniu odsetka pacjentów stosujących kolejną linię leczenia od zastosowanej terapii.” I w tym przypadku

analiza tekstu badania Dreyling 2016 wskazuje, że wnioskodawca nie powołuje się na właściwe dane – jego autorzy informują, że kolejna terapia przeciwnowotworowa była zastosowana u 58% pacjentów z ramienia temsylimusu i u 32% pacjentów (jak opisano powyżej) z ramienia ibrutynibu, co trudno uznać za brak znaczących różnic. Zastosowane w modelu wnioskodawcy podejście o braku różnic w prawdopodobieństwie otrzymania kolejnej linii między ibrutynibem a jego komparatorem jest uproszczeniem nieoddającym wyników badania Dreyling 2016.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- w modelu wnioskodawcy zrównane zostały efekty kliniczne poli- i monoterapii pacjentów z populacji docelowej. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej, wyszukane badania kliniczne oraz wyniki badania EPIC MCL przeprowadzonego przez samego wnioskodawcę, najczęściej w leczeniu populacji pacjentów z nawrotowym/ opornym MCL stosuje się różnego rodzaju schematy polichemioterapii. Natomiast wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie ibrutynibu z komparatorem – zbiorem różnych monoterapii określonych mianem „wyboru lekarza”. Przyjął bowiem, wbrew w/w źródłom, że efekty leczenia poli- i monoterapią są podobne/ równie mało skuteczne;
- wyniki względnej efektywności klinicznej ibrutynib vs „wybór lekarza” zaczerpnięto z porównania pośredniego, przy czym w modelu czas stosowania „wyboru lekarza” został określony na podstawie maksymalnego czasu stosowania (wynikającego z dawkowania) wybranych na podstawie badania EPIC MCL politerapii najczęściej wykorzystywanych w leczeniu populacji docelowej. Następnie, koszty komparatora wyliczono tak, jakby był zbiorem politerapii, a nie monoterapii. Takie postępowanie, wg wnioskodawcy, miało za zadanie zapewnić jak największą zbieżność założeń analizy ekonomicznej z praktyką kliniczną stosowaną w Polsce. Jakkolwiek, w efektach inkrementalnych prowadzić to może do zaniżenia różnic kosztów i zawyżenia różnic efektów wyrażonych w QALY. W odniesieniu do tego pierwszego, w badaniu Hess 2009, z którego wzięto dane dla „wyboru lekarza”, najczęściej w jego skład wchodziły dość tanie gemcytabina oraz fludarabina, z kolei schematy politerapii wskazane przez wnioskodawcę jako najczęściej stosowane w Polsce mają w swoim składzie dość drogi rytuksymab. Co do drugiego, nawet przyjmując brak różnic w efektach między poli- a monoterapią w rozważanej populacji chorych, na co nie ma żadnych dowodów, należy zauważyć i jasno zaznaczyć, że populacja badania Dreyling 2016, z którego wzięto dane dla ibrutynibu, nie była tożsama pod względem cech klinicznych z populacją badania Hess 2009, co przełożyło się prawdopodobnie na lepsze wyniki dla ibrutynibu w porównaniu pośrednim między tymi badaniami. Konsekwencją tego jest najprawdopodobniej zaniżony współczynnik ICUR;
- w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca uwzględnił tylko te terapie, które w rozważanej populacji miały ponad [] udziału i pominął terapie określone jako „inne”, a następnie, chociaż tego nie opisał, przekalkulował wybrane terapie tak, aby razem stanowiły 100% (przy zachowaniu proporcji). Jest to pewne uproszczenie konieczne wobec tak znacznej mnogości stosowanych sposobów leczenia pacjentów z MCL, co potwierdzają dostępne źródła, jednak trudno uznać, aby w ten sposób ustalony komparator w aspektach kosztowych stanowił odzwierciedlenie chociaż tych najczęściej wykorzystywanych w leczeniu populacji docelowej terapii, tj. stosowanych u powyżej 50% pacjentów. Dodatkowo nie jest jasne, z jakiego powodu w składzie przedmiotowych terapii wnioskodawca uwzględnił bendamustynę, skoro pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego powinni być już nią wcześniej leczeni lub wykazywać przeciwwskazania do jej stosowania. Z klinicznego punktu widzenia takie założenie wydaje się niezasadne, m.in. w sytuacji, gdy w wyniku wcześniej zastosowanej bendamustyny pacjent wykazał niezadawalającą odpowiedź lub upłynął krótki czas od odpowiedzi na nią a nawrotem choroby;

- zauważyć należy, że nie przedstawiono danych na temat jakości życia pacjentów z badania Hess 2009, wobec czego w modelu wnioskodawcy przyjęto, że jakość życia określona w badaniu Dreyling 2016 odpowiada jakości życia w badaniu Hess 2009, jeśli chodzi o wyniki komparatora, tj. „wyboru lekarza”;
- wnioskodawca założył, że kolejna linia leczenia nie wpływa na przeżycie całkowite pacjentów (pacjenci stosujący leczenie paliatywne zamiast kolejnej linii leczenia żyją tyle samo co pacjenci na kolejnej linii leczenia). Uzasadnił to twierdząc, że:
 - pacjenci w modelu to grupa leczona intensywnie, co oznacza małe prawdopodobieństwo uzyskania skuteczności kolejnej linii pod względem przeżycia całkowitego;
 - po wielokrotnym niepowodzeniu (kilka linii) leczenie pacjenta skupia się raczej na poprawie jakości życia i kontroli objawów choroby niż wydłużaniu życia;
 - brak opublikowanych badań, które wskazywałyby na poprawę przeżycia całkowitego dla kolejnej linii leczenia w populacji z intensywnym leczeniem w wywiadzie (brak badań dwuramiennych);
 - celem analizy jest porównanie ibrutynibu z komparatorami. Z uwagi, że wszyscy pacjenci otrzymujący kolejną linię terapii są leczeni w ten sam sposób bez względu na wcześniejszą linię leczenia, takie założenie nie powinno wprowadzać błędu do wyników analizy;

Jakkolwiek, zauważyć należy, że pacjenci w modelu to niekoniecznie grupa intensywnie przeleczona – np. w badaniu Dreyling 2016 mediana wcześniejszych linii wynosiła 2 (zakres 1 – 9); program lekowy wymaga jedynie wcześniejszego przyjęcia bendamustyny (wprawdzie bendamustyna jest podawana po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, ale jej podawanie jest możliwe w I linii w przypadku przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny). Co do podnoszonego braku badań donoszących o poprawie długości życia na kolejnej linii, brak jest również takich, które wskazywałyby na takie samo przeżycie dla kolejnych linii leczenia. Nie jest również pewne, że wszyscy pacjenci w praktyce otrzymujący kolejną linię są leczeni w ten sam sposób – zazwyczaj wcześniejsza terapia, tj. jej skład i odpowiedź na nią pacjenta – wpływa na dalsze decyzje terapeutyczne. Powyższe założenie jest zatem dość niepewne;

- wnioskodawca założył, że kolejna linia leczenia ma takie samo PFS bez względu na wcześniejsze leczenie. Stanowi to uproszczenie, ponieważ nie przedstawił on na to odpowiednich dowodów, a argumenty, na podstawie których wnioskodawca wykorzystał do określenia PFS dla kolejnej linii leczenia wyniki z ramienia wyboru lekarza badania Hess 2009, również nie są właściwe (populacja badania Hess 2009 była bardziej przeleczona niż populacja badania Dreyling 2016). Nie ma też pewności, czy populacja uwzględniona w badaniach jest zbieżna z tą, która będzie się kwalifikować do proponowanego programu lekowego. Nie ma także pewności, czy grupa wyboru lekarza badania Hess 2009 rzeczywiście odzwierciedla i będzie dobrze odzwierciedlać różnicowanie decyzji terapeutycznych w grupie pacjentów intensywnie przeleczonych, ponieważ zgodnie z zapisami publikacji do tego badania, leki stosowane w grupie „wyboru lekarza” były określone w protokole badania lub stanowiły leczenie dodatkowe wcześniej, tj. prospektywnie zatwierdzone. Nie były zatem wybierane dowolnie przez badaczy w trakcie badania, w zależności od preferencji ich lub pacjenta;
- wartości użyteczności przyjęte w modelu mogą nie odzwierciedlać polskiej praktyki klinicznej gdyż zostały oszacowane poprzez wykorzystanie zestawu wag dla populacji brytyjskiej wyznaczonych metodą handlowania czasem.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono oszacowania ceny progowej w związku z obowiązującym od listopada 2016 r. nowym progiem opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynoszącym 130 002 zł. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto Imbruvica, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości w/w progę, wynosi z perspektywy wspólnej 6 437,41 zł w wariancie bez RSS i ██████████ zł w wariancie z RSS i tylko nieznacznie różni się od analogicznych wartości z perspektywy NFZ.

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 2016 r., poz. 1536 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 ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi odnoszącymi się do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka i zachodzi konieczność zindywidualizowanego podejścia w zależności od stanu chorego. Dlatego też w celu wyliczenia ceny zgodnej z art. 13 ust. 3, zdecydowano się wykorzystać model wnioskodawcy, który stanowi pewne uśrednienie.

W perspektywie wspólnej wartość urzędowej ceny zbytu IBR, przy której koszt całkowity jego stosowania zrównuje się do całkowitego kosztu stosowania WB wynosi w wariancie bez RSS 1 429,55 PLN.

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.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w pięcioletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględnio następujące kategorie kosztowe:

- koszty nabycia oraz podania leków (ibrutynibu oraz schematów chemioterapii),
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów nowowłączanych do omawianego programu w kolejnych latach wynosić będzie: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] i [redacted]. Natomiast średnia liczba leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku (liczba osobołat terapii) wyniesie w kolejnych latach trwania programu: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] i [redacted].

Uwzględniając powyższe założenia, lek Imbruvica z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków w wysokości:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 29,93 mln PLM w 1 roku;
 - 66,85 mln PLN w 2 roku;
 - 67,63 mln PLM w 3 roku;
 - 58,30 mln PLN w 4 roku;
 - 55,58 mln PLN w 5 roku;
- z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] mln PLN w 1 roku;
 - [redacted] mln PLN w 2 roku;
 - [redacted] mln PLN w 3 roku;
 - [redacted] mln PLN w 4 roku;
 - [redacted] mln PLN w 5 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- brak danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczbę pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego – tj. populację chorych z MCL, u których nastąpiły brak odpowiedzi, progresja lub nawrót choroby po co najmniej jednej linii leczenia oraz którzy otrzymali uprzednią terapię z zastosowaniem bendamustyny lub którzy mają do jej zastosowania przeciwwskazania;
- wnioskodawca oparł swoje założenia dotyczące m.in. liczby pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczą czy schematów stosowanych w ramach „wyboru lekarza” na wynikach badania EPIC MCL. Do badania EPIC MCL kwalifikowani byli pacjenci leczeni lub pozostający pod obserwacją [redacted] ośrodków hematologicznych w Polsce [redacted]. Kryterium włączenia natomiast nie było niepowodzenie lub przeciwwskazania do terapii bendamustyną (co stanowi populację docelową z wniosku). [redacted]

[redacted] Należy zwrócić uwagę na fakt, iż dopiero [redacted] zmianie uległa praktyka kliniczna leczenia pacjentów z MCL (związana ze zmianą refundacji części leków refundowanych w MCL) – bendamustyna, która zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego ma stanowić terapię poprzedzającą stosowanie ibrutynibu, została wprowadzona do refundacji w ramach katalogu chemioterapii

we wskazaniu „leczenie chłoniaków z komórek płaszczą w przypadku wystąpienia wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii” w lipcu 2015 r. (wcześniej bendamustyna refundowana była w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 83, C 85, C 88.0)”);

- w skład „wyboru lekarza”, który został wybrany jako komparator dla ibrutynibu w populacji wnioskowanej, wchodzi bendamustyna. Z klinicznego punktu widzenia takie założenie wydaje się niezasadne, m.in. w sytuacji, gdy w wyniku wcześniej zastosowanej bendamustyny pacjent wykazał niezadawalającą odpowiedź lub upłynął krótki czas od odpowiedzi na nią a nawrotem choroby;
- brak możliwości dokładnego określenia składu terapii wchodzących w zakres „wyboru lekarza”. Wybór schematów chemioterapii wchodzących w skład „wyboru lekarza” nie jest zgodny pomiędzy analizami. W analizie klinicznej komparatorem w badaniu Hess 2009 są monochemioterapie, natomiast w pozostałych analizach są to przeważnie polichemioterapie.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do progu opłacalności. Ze względu na ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, wnioskodawca mógłby również zaproponować instrument podziału ryzyka oparty o efekty zdrowotne.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica zaleca monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz przeprowadzanie okresowych badań w celu wykrycia migotania przedsionków. W ramach wnioskowanego programu lekowego nie odniesiono się do przytoczonych zapisów. Ponadto, zgodnie z ChPL nie zaleca się podawania produktu Imbruvica pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh), co nie znalazło odzwierciedlenia w kryteriach wykluczenia (ani badaniach przy kwalifikacji). Lek powinien być stosowany zgodnie z specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania określonymi w ChPL.

Badania wykonywane przed włączeniem do programu i związane z monitorowaniem leczenia powinny korelować i stanowić odzwierciedlenie kryteriów włączenia i wykluczenia z programu oraz kryteriów zakończenia udziału w programie (np. wśród badań przy kwalifikacji brak jest testu ciężarowego, podczas gdy ciąża stanowi przyczynę wykluczenia z programu). Należy również określić, jakie konkretne wyniki są wymagane (np. jakie wartości badań biochemicznych są wystarczające, aby zakwalifikować pacjenta do programu). Oczekiwane wartości mogłyby odpowiadać normom określonym w badaniach włączonych do analizy klinicznej. Wykonywane badania powinny umożliwiać ponadto monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia oraz sprawdzenie, czy korzyść uzyskiwana w praktyce klinicznej odpowiada zyskom z leczenia wykazanym na podstawie skuteczności eksperymentalnej.

Program przyznaje lekarzom szerokie prawo wyboru co do stosowanych metod diagnostycznych i narzędzi monitorowania (TK lub MR lub USG lub badanie PET), co może generować różnice w podejściu. Przewiduje stosowanie aktualnych kryteriów oceny zaproponowanych przez International Working Group to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (w badaniach włączonych do analizy klinicznej stosowano wcześniejsze kryteria, aktualne na czas badania).

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego („uprzednia terapia z zastosowaniem bendamustyny lub przeciwwskazania do jej zastosowania”) zawężają populację docelową w porównaniu z tą określoną przez Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL). W ChPL Imbruvica znajduje się zapis, że ibrutynib jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub

opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. ChPL nie odnosi się do wcześniejszego stosowania bendamustyny. Jak podkreśla wnioskodawca, ograniczenie populacji docelowej do pacjentów leczonych uprzednio bendamustyną lub mających do niej przeciwwskazania wiązało się „przede wszystkim z chęcią ograniczenia rozmiaru budżetu na finansowanie ibrutynibu, a nie wynikało ściśle z przesłanek klinicznych”.

Stan sprawności jest w uzgodnionym programie lekowym oceniany wg skali WHO. Określenie wymaganego stanu sprawności było zróżnicowane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy klinicznej (w badaniu Dreyling 2016: 0-1 wg ECOG, w badaniu Hess 2009: >60 w skali Karnofsky'ego, w badaniu Wang 2013/2015: 0-2 wg ECOG).

W programie lekowym brak jest informacji, czy u pacjentów, którzy zakończyli udział w programie, możliwe jest ponowne zastosowanie ibrutynibu w przypadku nawrotu choroby. Wydaje się, że kwestia ta jest warta doprecyzowania.

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.

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu, rytuksymabu i etanerceptu.

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do omawianej technologii:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2015 – aktualizacja dokumentu z 2015 r. wymienia ibrutynib jako lek dopuszczony do stosowania u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą we Francji od października 2014 r. na podstawie wyników badania Wang 2013. Jednocześnie HAS zauważa, że kliniczna wartość dodana leku w stosunku do istniejącej praktyki klinicznej jest mała;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 – ESMO wskazuje, że w Stanach Zjednoczonych wśród wszystkich produktów leczniczych zarejestrowanych w tym wskazaniu (bortezomib, ibrutynib i lenalidomid), najwyższe odsetki odpowiedzi obserwowano w przypadku ibrutynibu, niemniej jednak dłuższy okres obserwacji jest niezbędny, aby potwierdzić jego skuteczność;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 – wytyczne wskazują, że:
 - W przypadku, gdy leczeniem I linii była immunochemioterapia z opcjonalną radioterapią, dostępne terapie obejmują: udział w badaniach klinicznych, radioterapię lub leczenie farmakologiczne: bendamustyna ± rytuksymab, bortezomib ± rytuksymab, kladrybina + rytuksymab, FC ± rytuksymab, FCMR, FMR, ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, PCR, PEPC ± rytuksymab.

- W przypadku, gdy leczeniem I linii była jedynie radioterapia rozważona powinna być immunochemioterapia z opcjonalnym przeszczepem komórek macierzystych.
- Stopień II zaawansowany oraz III-IV: Udział w badaniach klinicznych, radioterapia lub leczenie farmakologiczne: bendamustyna ± rytuksymab, bortezomib ± rytuksymab, kladrybina + rytuksymab, FC ± rytuksymab, FCMR, FMR, ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, PCR, PEPC ± rytuksymab; można rozważyć przeszczep komórek macierzystych.

Dodatkowo odnaleziono stanowisko Prescrire 2015 gdzie wskazano na niemożność wydania opinii ze względu na niepewność danych klinicznych. Organizacja zauważa, że badanie kliniczne Dreyling 2016, które było w trakcie realizacji podczas wydawania opinii, będzie mogło dostarczyć potrzebnych dowodów.

Rekomendacje, które powstały lub zostały zaktualizowane po październiku 2014 r. wymieniają ibrutynib jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych w II i kolejnych liniach leczenia, jednak zaznaczają, że dowody są niepewne i potrzebny jest dłuższy okres obserwacji bądź inne badania, aby wydać bardziej jednoznaczną opinię.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- 4 rekomendacje pozytywne:
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016;
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016 – w populacji pacjentów, u których temsylolimus stanowi optymalną, opartą o czynniki indywidualne opcję terapeutyczną;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2015;
 - Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) 2015;
- 1 pozytywną warunkową:
 - Canadian Agency for Drugs and Technology for Health (CADTH) 2016
- 1 negatywną:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2015.

Rekomendacje pozytywne opierają się w przeważającej mierze na wynikach badania Dreyling 2016, z powołaniem na sugerowaną przez to badanie wyższość ibrutynibu nad temsylolimusem w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz akceptowalne nasilenie zdarzeń niepożądanych. Jednocześnie, w większości rekomendacji pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych, co jest też powodem jednej rekomendacji negatywnej (Irlandia). W dwóch przypadkach wskazano warunki objęcia refundacją, obejmujące zwiększenie efektywności kosztowej leku.

Dodatkowo w dwóch przypadkach rekomendacja nie mogła zostać wydana:

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016 – producent leku nie złożył wniosku o wydanie opinii i objęcie refundacją;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016 – ze względu na brak dowodów dotyczących skuteczności leku w populacji osób, u których temsylolimus nie jest optymalną opcją terapeutyczną.

Dodatkowo odnaleziono stanowisko Natomiast National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – stosowanie ibrutynibu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka jest w trakcie opiniowania, raport zostanie opublikowany w grudniu 2016 r.

Wstępna rekomendacja (Single Technology Appraisal: Committee Papers) z sierpnia 2016 r. jest negatywna.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wnioskowany produkt jest finansowany w ocenianym wskazaniu w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Cypr, Czechy, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Islandia, Liechtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Najczęstsze ograniczenia refundacji to zawężenie stosowania do II linii, refundacja indywidualna lub w ramach przetargów. W niektórych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Wnioskowany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Grecja, Słowacja, Węgry.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.10.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.397.2016.4.MB, IK: 730108), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt., kod EAN: 5909991195144, w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”, 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”
2. Raport nr OT.4351.37.2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Analiza weryfikacyjna