



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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)”.

Uzasadnienie

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy pacjentami leczonymi ibrutynibem (IBR), a temsyrolimusem (TEM) lub IBR, a wyborem lekarza (WB), w porównaniu pośrednim (IBR vs. TEM w badaniu Dreyling 2016 HR=0,76 [95% CI: 0,53; 1,09]; p=0,1324; IBR vs. WB HR=0,59 [95% CI: 0,31; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 24 miesiące i HR=0,61 [95% CI: 0,34; 1,1] dla max. czasu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy). W badaniu Dreyling 2016 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie TEM wynosiła 21,3 miesiąca (przedziału ufności nie podano). Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym wszystkich przytoczonych badań.

W badaniu II fazy Wang 2015 mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych IBR wynosiła 22,5 miesiąca (95% CI: 13,7; nie osiągnięto).

W przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie MCL (ang. Mantle Cell Lymphoma, chłoniak z komórek płaszczka) leczenie ma charakter paliatywny i głównym jego celem jest zapewnienie pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia, zatem analiza zmian w jakości życia pacjentów jest istotnym czynnikiem mogącym mieć wpływ na ostateczną ocenę wnioskowanej technologii medycznej. Jedynie badanie Dreyling 2016 zawierało wyniki pomiaru parametrów mogących pośrednio wskazywać na jakość życia: badano istotną klinicznie poprawę i pogorszenie w zakresie symptomów choroby, mierzone na podstawie kwestionariusza FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer



Therapy – Lymphoma. Pojęcie istotności klinicznej zdefiniowano jako co najmniej 5-punktową różnicę w oszacowaniu nasilenia symptomów choroby w porównaniu do oszacowania na początku badania. Wyniki wskazywały, iż stosowanie IBR wiązało się z szybszym uzyskaniem istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby oraz wolniejszym pogorszeniem jej objawów w porównaniu do TEM. Wyniki te były istotne statystycznie: mediana czasu do uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie symptomów choroby odpowiednio dla grup IBR i TEM wyniosła 6,3 (IQR nie do oszacowania) i 57,3 tygodnia (IQR=101,4), HR=2,19 (95% CI: 1,52; 3,14; $p<0,0001$); mediany czasu do pogorszenia objawów choroby nie osiągnięto w grupie IBR vs. 9,7 tygodnia w grupie TEM [(HR=0,27 [95% CI: 0,18; 0,41; $p<0,0001$)]. W porównaniu z pacjentami leczonymi TEM, wyższy odsetek pacjentów z grupy IBR doświadczył poprawy (62% vs 35%) i mniejszy odsetek pogorszenia objawów choroby w czasie badania (27% vs 52%).

Przeżycie do progresji choroby oceniane zarówno przez niezależną komisję, jak i badacza było pierwszorzędnym punktem końcowym badania Dreyling 2016. Wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu do progresji choroby pomiędzy grupami IBR a TEM - ryzyko progresji zostało obniżone o 57% w grupie IBR w stosunku do grupy TEM (HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]; $p<0,0001$), a mediany czasu do progresji choroby wyniosły w obu grupach odpowiednio 14,6 miesiąca (95% CI: 10,4; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,9) w przypadku oceny progresji przez niezależną komisję i 15,6 miesiąca (95% CI: 10,6; nie oszacowano) i 6,2 miesiąca (95% CI: 4,2; 7,8) w przypadku oceny progresji przez badacza. Podobnie, w porównaniu pośrednim w zakresie przeżycia do progresji choroby uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami leczonymi IBR i WB na korzyść IBR, zarówno w przypadku progresji ocenianej przez niezależną komisję, jak i badacza: HR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,36) i HR: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,29).

Ogółem, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 99% pacjentów w obu ramionach badania Dreyling 2016. Odsetek zgonów w trakcie leczenia, do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki był wyższy w grupie osób leczonych IBR (17%) niż TEM (11%), natomiast zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi w pierwszych 6 miesiącach leczenia zdarzały się częściej w grupie TEM (8%), niż IBR (6%). Podobnie, zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (68%). Najczęstszą przyczyną śmierci w grupie IBR była progresja, a TEM zdarzenia niepożądane.

Lek znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego – opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta.

W obu badaniach randomizowanych włączonych do przeglądu systematycznego nie zastosowano metody ślepej próby, przez co obniżeniu uległy punktacje

w skali Jadad. Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu z „wyborem lekarza”. Jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsyrolimusem, który nie został wybrany komparatorem z uwagi na brak jego refundacji w Polsce. Pomimo braku badań porównujących bezpośrednio ibrutynib i „wybór lekarza”, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie:

- 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 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;
- brak jest badania RCT bezpośrednio porównującego lek wnioskowany do objęcia refundacją z właściwym komparatorem, tj. technologią stanowiącą aktualną praktykę kliniczną w Polsce;
- przeprowadzone porównanie pośrednie zestawia ibrutynib z „wyborem 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 płaszczą 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). Jednocześnie nieoparte wiarygodnymi dowodami jest twierdzenie wnioskodawcy jakoby „uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapiach jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).”;

- *porównanie pośrednie przeprowadzono mimo różnic w liczebności oraz charakterystyce populacji uczestniczącej w badaniach Dreyling 2016 oraz Hess 2009 oraz różnic w kryteriach oceny analizowanych punktów końcowych. Przede wszystkim w badaniu Hess 2009 uczestniczyli pacjenci bardziej przeleczeni niż w badaniu Dreyling 2016. 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 temsyrolimusu była niższa w badaniu Hess 2009 niż Dreyling 2016;*
 - *badania Dreyling 2016 oraz Hess 2009 są badaniami niezaślepienymi, co stwarza ryzyko performance i measurement bias (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów i pomiarem wyników w związku ze znajomością interwencji). 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);*
 - *krótki jest czas obserwacji analizowanych badań (maksymalnie 31 miesięcy).*
- W większości rekomendacji refundacyjnych wydanych przez agencje HTA innych krajów pojawia się odniesienie do niskiej efektywności kosztowej leku w porównaniu do efektów zdrowotnych. Lek nie jest efektywny kosztowo wg przyjętych w Polsce warunków jego oceny. Zaproponowany RSS nie zapewnia efektywności kosztowej.*

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasiński

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 płaszczą (ICD-10 C85.7, C83.1)”, data ukończenia: 29 grudnia 2016 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.