

## Rekomendacja nr 51/2017

z dnia 18 sierpnia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:**

**Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,100 mg; 60 tabl.; Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,150 mg; 60 tabl.; w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,100 mg; 60 tabl.;
- Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,150 mg; 60 tabl.;

w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z delecją 17p lub mutacją TP53, u których przynajmniej jedna linia leczenia zakończyła się niepowodzeniem.

Żadne z badań, które zostało włączone do analizy klinicznej, nie odnosi się wprost do skuteczności wnioskowanej technologii względem refundowanego i zalecanego przez wytyczne komparatora. Przedstawione randomizowane badanie Furman 2014 bezpośrednio porównuje wnioskowaną terapię (idelalizyb + rytuksymab) z rytuksymabem w monoterapii. Jednak komparator ten jest nieodpowiedni ze względu na niezgodność z zalecanym schematem  $\geq$  II linii leczenia. W przypadku bardziej adekwatnych komparatorów, jakość oraz wiarygodność badań jest niska. W badaniach tych brak jest porównania do wnioskowanej interwencji. Są to badania znajdujące się na niskim poziomie w klasyfikacji dowodów naukowych oraz posiadające niewielkie badane populacje i krótki okres obserwacji. Wysoka heterogeniczność uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, w badaniu Furman 2014 zarówno mediana przeżycia całkowitego jak i mediana przeżycia wolnego od progresji dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, European Medicines Agency oraz Food and Drug Administration zwracają uwagę na zwiększoną częstotliwość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zgonów, wśród pacjentów przyjmujących wnioskowaną terapię IDL w kombinacji z innymi lekami. Dodatkowo kładą nacisk na konieczność profilaktyki oraz monitorowanie zakażeń *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i wirusem cytomegalii (CMV).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest wysoce kosztowo nieużyteczna, nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka. Dodatkowo należy wskazać, że przedstawione wyniki cechuje szereg ograniczeń. Model wnioskodawcy zakłada dożywotni, a w praktyce 29-letni horyzont czasowy, natomiast dostępne dane dotyczą tylko 24 miesięcy obserwacji. Ocenę kosztowej-użyteczności stosowania terapii skojarzonej idelalizybu z rytuksymabem przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące porównania z niewłaściwym komparatorem, ponieważ wykorzystano krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji z badania Furman 2014. Wnioskodawca twierdzi, że skuteczność monoterapii rytuksymabem odpowiada skuteczności właściwych komparatorów, jednak takiego założenia nie uprawdopodobniano w oparciu o dowody naukowe.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych. Większość z nich (National Institute for Health and Care Excellence 2015; Scottish Medicines Consortium 2015; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2016; All Wales Medicines Strategy Group 2014; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2015) była pozytywna z ograniczeniami, gdzie podstawowym warunkiem było zapewnienie efektywności kosztowej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zydelig (idelalizyb), którego proponowana cena zbytu netto wynosi:

- Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,100 mg; 60 tabl. EAN 5391507141194 – [redacted];
- Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,150 mg; 60 tabl. EAN 5391507141200 – [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej, odrębnej 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.

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.

U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, ang. Complete Remission), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, ang. Progression-Free Survival) i całkowitego czasu przeżycia (OS, ang. Overall Survival).

U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego del17p, zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytotredukcyjne i/lub tylko objawowe.

Tylko 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia alogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation).

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy. Objawy — zależnie od zaawansowania choroby — 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, hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm.

CLL uważa się za chorobę o łagodnym przebiegu, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w której zgonu głównie są związane z progresją. Taki przebieg występuje jednak u <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).

Zgodnie z wytycznymi European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015 pacjenci z obecnością mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem. Wytyczne Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PALG CLL i PTHiT) 2016 potwierdzają tę informację, wskazując na korelację pomiędzy obecnością delekcji 17p/mutacji TP53 a opornością na terapię lekami alkilującymi oraz analogami puryn.

Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie, w 2014 r. w Polsce zarejestrowano 1 989 przypadków białaczki limfatycznej (ICD-10: C91, nie wyszczególniono podkodu C91.1).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 71) obecnie we wskazaniu ICD-10: C91.1 ze środków publicznych w Polsce finansowane są: asparaginaza, bleomycyna, bendamustyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, idarubicyna, ifosfamid, interferon alfa 2B, karboplatyna, kladrybina, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winblastyna, winkrystyna

W ramach programu lekowego aktualnie refundowany jest obinutuzumab w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C.91.1)”. Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczoną CLL, u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Z powodu różnic we wskazaniu obinutuzumab nie był rozważany jako komparator dla idelalazybu.

W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. Zalecanymi

przez prawie wszystkie odnalezione wytyczne (w tym najnowsze wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie) opcjami leczenia  $\geq$ II linii CLL z obecnością del(17p) i/lub mutacją TP53 są inhibitory przekazywania sygnału przez receptor B-komórkowy. Oprócz ocenianej interwencji, inną substancją o tym mechanizmie jest ibrutinib, który był oceniany przez Agencję. Stanowiłby on najlepszy komparator, ale nie jest aktualnie refundowany.

Wybór komparatorów w analizie wnioskodawcy budzi poważne wątpliwości. Rekomendacje i opinie większości ekspertów wskazują, że stosowanie schematów FCR lub chlorambucyl (CLB) +/- rytuksymab nie jest zasadne w ocenianej populacji pacjentów. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, pacjenci z obecnością delekcji 17p lub mutacji TP53 charakteryzują się złym rokowaniem, także po zastosowaniu schematu FCR. Wytyczne wskazują na korelację pomiędzy obecnością delekcji 17p/mutacji TP53, a opornością na terapię lekami alkilującymi oraz analogami puryn. Klasyczne cytostatyki powinny być z założenia unikane, ponieważ prowadzą do selekcji klonalnej zwiększającej odsetek komórek z delecją 17p/mutacją TP53 przy kolejnym nawrocie. Z uwagi na selekcję klonalną kolejny nawrót może się charakteryzować jeszcze większą opornością i agresywnością. W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. W przypadku braku dostępu do innych metod, zgodnie z rekomendacjami, można zastosować wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP) skojarzonego z rytuksymabem lub ewentualnie schematy zawierające alemtuzumab, jednak zwraca się uwagę na jego toksyczność (alemtuzumab jest też niezarejestrowany do stosowania w CLL i niefinansowany w Polsce).

Jeśli chodzi o bendamustynę +/- rytuksymab, opcja ta nie jest zalecana w rozważanej subpopulacji pacjentów, jednak jest dość często stosowana. Dane literaturowe sugerują, że w przypadku bendamustyny, zwiększoną aktywność leku obserwowano także w komórkach, w których klasyczna apoptoza jest zahamowana na skutek utraty genu TP53 lub w obecności inhibitora kaspaz. Ma to wyjaśniać częściowo aktywność przeciwnowotworową BEND w komórkach opornych na konwencjonalne leki alkilujące. Twierdzi się, że schematy z zastosowaniem BEND mogą być skuteczne u chorych leczonych wcześniej fludarabiną, jak i pacjentów z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.

Z powyższych względów zrezygnowano z przedstawiania wyników dotyczących porównania idelalizybu (IDL) + RTX z CLB +/- RTX oraz schematem FCR, skupiając się na wynikach dotyczących porównania z HDMP +/- RTX oraz BEND +/- RTX.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Idelalizyb hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytolu p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ ), która wykazuje nadaktywność w B-komórkowych nowotworach złośliwych i ma podstawowe znaczenie dla wielu szlaków sygnalizacyjnych, które kierują proliferacją, przeżyciem, umiejscowieniem i retencją komórek nowotworowych w tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym.

Idelalizyb indukuje apoptozę i hamuje proliferację w liniach komórkowych pochodzących ze złośliwych komórek B i w pierwotnych komórkach nowotworowych. Idelalizyb poprzez zahamowanie przekazywania sygnałów przez receptory chemokin CXCR4 i CXCR5, indukowane odpowiednio przez CXCL12 i CXCL13, hamuje osadzanie i retencję złośliwych komórek B w mikrośrodkowisku nowotworu, w tym tkankach limfoidalnych i szpiku kostnym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczeniczego (ChPL), Zydelig posiada następujące wskazania:

- w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL):
  - którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię, lub

- jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku delecji 17p lub mutacji TP53 u pacjentów, u których nie można stosować chemioimmunoterapii.
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. Follicular Lymphoma, FL), który jest oporny na dwie wcześniej zastosowane linie leczenia.

Natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie w ramach programu lekowego u pacjentów, u których przynajmniej jedna linia leczenia CLL zakończyła się niepowodzeniem oraz z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53. Dlatego też należy uznać, że przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

### **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 wnioskodawca przedstawił 26 badań nad IDL + RTX i jego komparatorami. Jednakże żadne z wymienionych badań nie spełnia wprost warunków włączenia do analizy ze względu na nieodpowiedni dobór/brak komparatora. Badanie Furman 2014 (RCT III fazy) bezpośrednio porównuje wnioskowaną terapię (IDL + RTX) z rytuksymabem w monoterapii (RTX + PLC). Jednak komparator ten jest nieodpowiedni ze względu na niezgodność z zalecanym schematem  $\geq$ II linii leczenia. Jakość oraz wiarygodność badań nad bendamustyną i wysokimi dawkami metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem jest niska. W badaniach tych brak porównania do wnioskowanej interwencji. Są to badania znajdujące się na niskim poziomie w klasyfikacji dowodów naukowych oraz posiadające niewielkie badane populacje i krótki okres obserwacji. Nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Ponadto wybór chlorambucylu oraz FCR jako komparatorów jest nieuzasadniony i niepotwierdzony praktyką kliniczną. Dodatkowo, jak w przypadku BEND i HDMP, są to badania znajdujące się na niskim poziomie w klasyfikacji dowodów naukowych oraz posiadające niewielkie badane populacje i krótki okres obserwacji. Badanie Fornecker 2015 zostało wyłączone z zestawiania, ponieważ mniej niż połowa badanych (47%) przyjmowała bendamustynę (wnioskodawca powołuje się na liczbę 55%, niezgodną z publikacją źródłową).

Ze względu na potrzeby analizy, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo terapii wnioskowanej, wykorzystane zostały następujące badania:

- IDL + RTX vs PLC + RTX: Furman 2014 – brało w nim udział 220 pacjentów z uprzednio lezoną CLL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej. Jednakże, przedstawiono wyniki dla jednego ramienia (IDL+RTX), czyli 110 pacjentów, z których tylko 42% miało delecję 17p/lub mutacje TP53. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane zostało ocenione w badaniu jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. Mediana obserwacji wynosiła:
  - I analiza pośrednia:
    - IDL + RTX: 4 mies.;

- PLC + RTX: 4 mies.;
- II analiza pośrednia:
  - IDL + RTX: 6 mies.;
  - PLC + RTX: 5 mies.
- BEND w monoterapii i terapii skojarzonej:
  - Dzierżenia 2011 – prospektywne badanie do którego włączono 16 pacjentów, 4/8 w skali NICE, mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące;
  - Fischer 2011 – prospektywne badanie do którego włączono 78 pacjentów, 7/8 w skali NICE, mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące;
  - Hus 2013 – retrospektywne badanie do którego włączono 76 pacjentów, 5/8 w skali NICE, okres obserwacji nie został jasno opisany w publikacji;
  - Ninkovic 2015 – retrospektywne badanie do którego włączono w zależności od ramienia od 24 do 100 pacjentów, 7/8 w skali NICE, nie podano okresu obserwacji w badaniu;
  - Robak 2016 – prospektywne badanie do którego włączono 33 pacjentów, ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane zostało ocenione jako wysokie z zakresu wykonania oraz detekcji, natomiast w pozostałych obszarach ryzyko oceniono jako niskie. Okres obserwacji wynosił 24 miesiące;
  - Waldthaler 2011 – retrospektywne badanie do którego włączono 26 pacjentów, 7/8 w skali NICE, nie podano okresu obserwacji w badaniu;
  - Zaja 2013 – retrospektywne badanie do którego włączono 142 pacjentów, 6/8 w skali NICE, mediana okresu obserwacji wynosiła 10 miesięcy;
- HDMP + RTX:
  - Bowen 2007 – retrospektywne badanie do którego włączono 37 pacjentów, 5/8 w skali NICE, okres obserwacji nie został jasno opisany w publikacji;
  - Pileckyte 2011 – prospektywne badanie do którego włączono 29 pacjentów, 7/8 w skali NICE, mediana okresu obserwacji wynosiła 22 miesiące.

Wnioskodawca nie przedstawił badań odnoszących się do skuteczności praktycznej wnioskowanej terapii.

#### *Skuteczność kliniczna*

Z uwagi na ograniczenia odnalezionych badań nie było możliwe wykonanie analizy statystycznej wyników, poniżej przedstawiono analizę jakościową dostępnych danych w odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych.

#### Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany OS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 42,7 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 11,5 miesiąca. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła interwencja HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 31 miesięcy, a najgorszy BEND z badania Ninkovic 2015 – 5,8 miesięcy.

Zróźnicowanie wyników dla tych samych technologii pomiędzy różnymi badaniami wskazuje na praktyczny brak możliwości wnioskowania na podstawie zestawienia wyników.

### Jakość życia

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do jakości życia dla wszystkich pacjentów, nie raportowano osobnych danych dla podgrupy pacjentów z del17p/mTP53. Jakość życia w badaniu Furman 2014 oceniono w oparciu o 44-punktowy kwestionariusz FACT-Leu (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia), składający się z 5 domen:

- stan i samopoczucie fizyczne (ang. Physical Well-Being, PWB),
- funkcjonowanie w życiu codziennym (ang. Functional Well-Being, FWB),
- funkcjonowanie społeczne i rodzinne (ang. Social/Family Well-Being, SFWB),
- funkcjonowanie emocjonalne (ang. Emotional Well-Being, EWB)
- ocena objawów związanych z białaczką (ang. Leukemia sub-scale, LeuS).

Między 16 a 24 tygodniem badania zanotowano znamienne statystycznie różnice (w porównaniu do monoterapii rytuksymabem) w ocenie objawów związanych z białaczką (LeuS), komponentą TOI obejmującą poprawę jakości życia pacjenta w obrębie jego stanu fizycznego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz funkcjonowania społecznego i rodzinnego, a także całego kwestionariusza (FACT-Leu total). Dodatkowo, istotne statystycznie różnice w LeuS wystąpiły w 8, 12 i 36 tyg., a TOI w 12 i 48. Ponadto, zaobserwowano poprawę stanu fizycznego pacjenta (podskala PWB) w 16 i 48 tygodniu.

Jakość życia w badaniu Furman 2014 została ponadto oceniona w oparciu o kwestionariusz EQ-5D (ang. EuroQoL-Five Dimensions). W porównaniu do monoterapii rytuksymabem, leczenie idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EQ-5D.

### Przeżycie wolne od progresji

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *Progression free survival*) dla wnioskowanej interwencji nie została osiągnięta ani w I ani w II analizie pośredniej badania Furman 2014, zarówno w przypadku populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53.

W przypadku komparatorów najlepsze wyniki w zakresie mediany PFS wśród ogólnej populacji osiągnęła terapia BEND + RTX z badania Ninkovic 2015 – 22,5 miesiąca, natomiast najgorszy z podanych wyników zaobserwowano w przypadku BEND +/- RTX z badania Hus 2013 – 5 miesięcy. Dla subpopulacji pacjentów z del17p i/lub mTP53 najlepszy wynik osiągnęła terapia HDMP + RTX z badania Pileckyte 2011 – 12 miesięcy, a najgorszy: monoterapia BEND z badania Ninkovic 2015 – 1,7 miesiąca.

### Odpowiedź na leczenie

W przypadku ogólnego odsetka odpowiedzi (ORR – ang. *Overall Response Rate*), w ogólnej populacji, wnioskowana interwencja (IDL+RTX) osiągnęła 81% (I analiza pośrednia) oraz 77% (II analiza pośrednia). Najwyższy wynik ORR zanotowano dla BEND +/- RTX w badaniu Dzierżczenia 2011 – 88%, a najniższy dla BEND w badaniu Robak 2016 (39%).

Natomiast w populacji z delecją 17p i/lub mTP53, IDL + RTX w II analizie pośredniej osiągnął najwyższy wynik – 82%. Podczas, gdy w badaniu Dzierżczenia 2011 dla BEND +/- RTX oraz BEND w Robak 2016 zaobserwowano najniższy ORR – 0%.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR – ang. *complete response*) była równa 0% dla IDL + RTX, bez względu na populację i etap analizy pośredniej. Najwyższy wynik w ogólnej populacji zauważono w badaniu Dzierżczenia 2011 dla BEND +/- RTX – 38%, a u populacji z delecją w badaniu Fischer 2011 dla BEND + RTX – 7%.

Odpowiedź częściowa (PR – ang. *Partial response*) dla IDL + RTX u populacji ogólnej była taka sama jak ORR, ponieważ wszystkie odpowiedzi stanowiły częściową odpowiedź na leczenie; całkowita odpowiedź na leczenie nie wystąpiła u żadnego z pacjentów. Był to równocześnie najwyższy wynik. Najniższy odsetek PR osiągnęła BEND w badaniu Robak 2016. Wyniki dot. PR u populacji z zaburzeniami genetycznymi w większości badań nie były podane. Wnioskowana interwencja uzyskała najwyższy odsetek PR w tej populacji – 82% (II analiza pośrednia), podczas gdy w badaniu Dzieczenia 2011 dla BEND +/- RTX, Fischer 2011 dla BEND + RTX oraz Robak 2016 dla BEND odsetek pacjentów z PR wynosił 0%.

### Bezpieczeństwo

W ramach badania Furman 2014 raportowano dane odnośnie do przerywania terapii i bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów włączonych do badania. Nie raportowano natomiast osobnych danych dla pacjentów z del17p/mTP53.

U przeszło 90% pacjentów w ramieniu interwencji wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE – ang. *Adverse Events*) dowolnego stopnia (odpowiednio 91% i 96% w I i II analizie pośredniej). Zdarzenia niepożądane raportowane najczęściej (powyżej 20%) to: gorączka, zmęczenie, nudności i dreszcze. Wśród nich gorączka i zmęczenie stopnia 3 były raportowane u 3% pacjentów. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 były raportowane u około 60% pacjentów (odpowiednio 56% i 64% w I i II analizie pośredniej). W abstrakcie konferencyjnym Coutre 2014b (II analiza pośrednia) raportowano wystąpienie w badaniu w grupie interwencji trzech AE zakończonych zgonem (brak informacji o tym, które dokładnie AE spowodowały zgon).

Ciężkie zdarzenie niepożądane raportowano u 40%-49% pacjentów otrzymujących wnioskowaną interwencję (odpowiednio w I i II analizie pośredniej). Poważne AE występujące u przynajmniej 3% pacjentów w każdej z analiz pośrednich to: gorączka, gorączka neutropeniczna, posocznica, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* oraz biegunka.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zydelig:

- do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych zalicza się:
  - Dowolny stopień: zakażenia (w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* i CMV), neutropenia, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy, wysypka, gorączka, zwiększone stężenie trójglicerydów;
  - Stopień  $\geq 3$ : zakażenia (w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* i CMV), neutropenia, biegunka i (lub) zapalenie okrężnicy;
- do często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych zalicza się:
  - Dowolny stopień: zapalenie płuc;
  - Stopień  $\geq 3$ : zapalenie płuc, wysypka;
- do rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) występujących działań niepożądanych zalicza się:
  - dowolny stopień i stopień  $\geq 3$ : zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania idelalizybu, które opisano szczegółowo poniżej.

### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

W komunikacie URPL zaznaczono, że IDL jest nadal wskazany w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy uprzednio stosowali co najmniej jedną terapię, oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), który jest oporny na dwie



wcześniej zastosowane linie leczenia. W treści komunikatu dodano także dalsze zalecenia dotyczące zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV):

- wszyscy pacjenci w czasie leczenia idelalizybem powinni otrzymywać profilaktykę PJP, którą należy kontynuować przez okres od 2 do 6 miesięcy po przerwaniu stosowania produktu Zydelig. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia,
- zalecane jest regularne kliniczne i laboratoryjne monitorowanie w kierunku zakażenia CMV u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku CMV w momencie rozpoczęcia leczenia idelalizybem lub z udokumentowanym w inny sposób zakażeniem CMV w wywiadzie. Należy również dokładnie monitorować pacjentów z wiremią CMV, ale bez objawów zakażenia CMV. U pacjentów z udokumentowaną wiremią CMV i objawami klinicznymi zakażenia CMV należy rozważyć przerwanie podawania idelalizybu. Leczenie produktem Zydelig można ponownie rozpocząć po ustąpieniu zakażenia i w przypadku uznania, że korzyści ze wznowienia podawania idelalizybu przewyższają zagrożenia. W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia należy jednak rozważyć leczenie wyprzedzające CMV.

#### Europejska Agencja Leków (EMA, ang. European Medicines Agency)

Na stronie EMA podano informację, że IDL znajduje się na liście leków poddanych dodatkowemu monitoringowi. Zgodnie z treścią komunikatu EMA z dnia 11 i 18 marca 2016 r. wszystkim pacjentom przyjmującym IDL zaleca się antybiotykoterapię w celu zapobiegania wystąpienia infekcji płuc (zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci*). Pacjenci ci powinni być monitorowani pod kątem występowania infekcji oraz powinni mieć przeprowadzane regularne badania krwi, w szczególności oznaczana powinna być ilość białych krwinek, ponieważ ich niski poziom zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. Autorzy komunikatu zaznaczają, że leczenie z zastosowaniem IDL nie powinno być rozpoczynane u pacjentów z uogólnionym zakażeniem. Dodatkowo IDL nie powinien być stosowany u pacjentów z CLL z del17p lub mutacją TP53 w I linii leczenia, a u pacjentów obecnie stosujących już lek w takim wskazaniu zasadność jego przyjmowania powinna być rozważona przez lekarza. Dozwolone jest natomiast dalsze stosowanie IDL w skojarzeniu z RTX u pacjentów z CLL uprzednio leczonych lub jego stosowanie w monoterapii pacjentów z FL opornych na co najmniej 2 uprzednie linie leczenia.

#### Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration)

FDA opublikowała informację, że IDL został objęty programem REMS (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategies) na podstawie dokumentu REMS z lipca 2014 r. Program ten obejmuje strategie minimalizujące ryzyko zdarzeń niepożądanych, mając tym samym na celu utrzymanie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla danego leku na receptę. W przypadku IDL dąży się do minimalizacji ryzyka wystąpienia:

- toksycznego uszkodzenia wątroby – ciężkiego i/lub śmiertelnego,
- ostrej biegunki lub zapalenia okrężnicy – ciężkiego i/lub śmiertelnego,
- zapalenia płuc – ciężkiego i śmiertelnego,
- perforacji jelit – ciężkiego i/lub śmiertelnego.

Firma Gilead Sciences jest zobowiązana poinformować pracowników służby zdrowia, towarzystwa medyczne, środowiska naukowe, jak i pacjentów o potencjalnych ciężkich zdarzeniach niepożądanych oraz w wyznaczonych terminach przysyłać ocenę realizacji założeń REMS.

Dodatkowo FDA, podobnie jak URPL i EMA, informuje o zwiększonej częstotliwości występowania poważnych AE, w tym zgonów wśród pacjentów przyjmujących IDL w kombinacji z innymi lekami w 6 badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z CLL i/lub nawrotowym iNHL/SLL.

#### Informacje z bazy *European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports*

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 984 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem idelalazybu (do czerwca 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (300 pacjentów [30%]), zaburzenia żołądka i jelit (299 pacjentów [30%]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (246 pacjentów [25%]) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (242 pacjentów [25%]).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wnioskowana interwencja w badaniu Furman 2014 porównywana jest z monoterapią RTX, która zgodnie z rekomendacjami klinicznymi nie stanowi opcji terapeutycznej w rozważanej populacji pacjentów i mogłaby być zastosowana w CLL tylko poza wskazaniami (off-label), w związku z czym jest niewłaściwym komparatorem. Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, uznają stosowanie rytuksymabu w monoterapii za niezasadne w analizowanej populacji pacjentów;
- w publikacjach nie przedstawiono danych odnośnie wyników bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów z delecją 17p i/lub mutacją w genie TP53. Doniesienia literaturowe sugerują zaś, że u chorych z del17p obserwowalne są skłonności do występowania trombocytopenii oraz niskiego stężenia hemoglobiny.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- mała liczba badań odnoszących się ocenianej interwencji (1 badanie), co wpływa na niepewność wnioskowania na tej podstawie w odniesieniu do efektów terapii możliwych do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- czas obserwacji w badaniu Furman 2014 w odniesieniu do specyfiki choroby jest bardzo krótki;
- badanie opisane w publikacji Furman 2014 przerwano bardzo wcześnie (I analizę pośrednią przeprowadzono przy medianie okresu obserwacji równej 4 miesiące), analizy pośrednie przeprowadzono przy mniejszej liczbie zdarzeń niż zaplanowano w protokole;
- część wyników, dotyczących badania porównującego IDL+RTX vs PLC + RTX pochodzi z abstraktów co uniemożliwia ich pełną weryfikację;
- niepoprawny dobór komparatorów w kontekście analizowanej subpopulacji chorych z CLL (schematy CLB +/- RTX oraz FCR nie są zalecane do stosowania);
- wysoka heterogeniczność populacji pacjentów włączonych do badań oraz brak badań ze wspólnym komparatorem uniemożliwiła przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego;
- różne schematy dawkowania bendamustyny pomiędzy badaniami, co może mieć wpływ na wielkość efektu zdrowotnego uzyskiwanego u leczonych nią pacjentów.

#### **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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oceny użyteczności kosztowej wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym (29 lat). Przyjęto dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów.

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia;
- koszty podania;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty uwzględnionych stanów zdrowia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia paliatywnego.

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wynosi odpowiednio dla porównania:

- IDL + RTX vs HDMP + RTX:
  - z uwzględnieniem RSS: [redacted];
  - bez uwzględniania RSS: 636 919 PLN;
- IDL + RTX vs BEND + RTX:
  - z uwzględnieniem RSS: [redacted];
  - bez uwzględniania RSS: 634 119 PLN;

- IDL + RTX vs BEND:
  - z uwzględnieniem RSS: [REDACTED];
  - bez uwzględniania RSS: 715 024 PLN.

Wyniki analizy wskazują, że w żadnym z wariantów obliczeń, niezależnie od komparatora przyjętego do porównania, oceniana technologia nie jest użyteczna kosztowo.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi z perspektywy NFZ:

- w wariacie bez RSS:
  - 2 788,14 zł dla porównania z HDMP + RTX;
  - 2 827,27 zł dla porównania z BEND + RTX;
  - 779,72 zł dla porównania z BEND;
- w wariacie z RSS:
  - [REDACTED] dla porównania z HDMP + RTX;
  - [REDACTED] dla porównania z BEND + RTX;
  - [REDACTED] dla porównania z BEND.

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności leku wynosi 0% dla każdego z porównań i w każdym z wariantów.

Wszystkie wyniki leżą w I ćwiartce płaszczyzny kosztowej-użyteczności (terapia jest zawsze skuteczniejsza i droższa niż komparator). Przebieg krzywych akceptowalności wskazuje, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności IDL + RTX wynosi 0% nawet przy skłonności do płacenia rzędu 500 tys. zł za QALYG.

#### Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewność oszacowań, dotyczące skuteczności powinny mieć również zastosowanie do oceny użyteczności kosztowej.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dostępne dane dotyczą tylko 24 miesięcy obserwacji (Dane dla tego okresu obserwacji pochodzą z abstraktu Sharman 2014d), więc konieczna była ekstrapolacja znacznie poza horyzont czasowy badania. Dodatkowo, okazało się, że funkcja przeżycia dopasowana do krzywej OS dla ramienia IDL + RTX przecina się z dopasowaną krzywą PLC + RTX około 36 miesiąca obserwacji (krzywa dla monoterapii RTX wypłaszcza się, podczas gdy dla interwencji nie ma to miejsca). W tej sytuacji wnioskodawca uznał, że jest mało prawdopodobne aby przeżycie pacjentów stosujących IDL + RTX było niższe niż przeżycie pacjentów stosujących RTX. Aby dopasować przebieg krzywej do z góry przyjętego założenia, że skuteczność interwencji nie może być niższa od skuteczności „komparatora”, od momentu przecięcia się krzywych OS dla IDL + RTX i dla RTX, dla ramienia IDL + RTX przyjęto wartości takie same jak dla ramienia RTX. Takie postępowanie jest nieuzasadnione. Oznacza, że wnioskodawca *a priori* przyjął, że interwencja musi być skuteczniejsza (a w najgorszym razie równie skuteczna jak „komparator”) i dostosował wyniki do swojego pierwotnego założenia;
- ocenę kosztowej-użyteczności stosowania IDL + RTX przeprowadzono w oparciu o dane dotyczące porównania z niewłaściwym komparatorem, ponieważ wykorzystano krzywe OS

i PFS z badania Furman 2014, porównującego IDL + RTX z monoterapią RTX. Wnioskodawca twierdzi, że skuteczność monoterapii RTX odpowiada skuteczności właściwych komparatorów, jednak takiego założenia nie uprawdopodobniano w oparciu o dowody naukowe.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy nie uwzględniono zalecenia profilaktycznego wynikającego z ChPL oraz komunikatów bezpieczeństwa podawania antybiotykoterapii w trakcie i po stosowaniu produktu leczniczego Zydelig. Zgodnie z ChPL „Podczas stosowania idelalazybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalazybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu.” Wnioskodawca w ogóle pominął ten zapis i dopiero po dyskusji na spotkaniu w siedzibie Agencji uwzględnił koszty antybiotykoterapii w jednym z wariantów analizy wrażliwości. Ten wariant w zasadzie powinien stanowić analizę podstawową. Przy uwzględnieniu antybiotykoterapii wartość współczynnika ICUR rośnie odpowiednio z perspektywy NFZ do kwot:
  - przy porównaniu IDL + RTX z HDMP + RTX [redacted] za QALYG w wariancie z RSS;
  - przy porównaniu IDL + RTX z BEND + RTX [redacted] za QALYG w wariancie z RSS;
  - przy porównaniu IDL + RTX z BEND [redacted] za QALYG w wariancie z RSS.
- przyjęte założenie, że monoterapia jest równie skuteczna jak leczenie skojarzone, jest nieintuicyjne i podważa racjonalność stosowania droższej terapii skojarzonej, która w przeciwieństwie do monoterapii jest rekomendowana. Potwierdzają to opinie ekspertów, którzy wskazują, że stosowanie RTX w monoterapii w rozważanej populacji pacjentów jest niezasadne. Dodatkowo wskazanie rejestracyjnie rytuksymabu wymaga stosowania go w przewlekłej białaczce limfocytowej w skojarzeniu z chemioterapią, tym samym stosowanie leku w monoterapii odbywałoby się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label);
- w analizie podstawowej wnioskodawca oszacował, że stosowanie komparatorów (których skuteczność wyliczono w oparciu o dane z badania Furman 2014 dla monoterapii RTX) generuje 1,10 QALY na pacjenta w horyzoncie dożywoć. Jest to wynik wyższy niż wykazany w wariancie analizy wrażliwości gdy skuteczność BEND + RTX oparto o krzywą dla terapii skojarzonej z badania Waldthaler 2011 (z innych badań dotyczących schematu BEND+/- RTX krzywe były niedostępne, ale akurat w tym badaniu schemat BEND+RTX uzyskał wyjątkowo słabe wyniki, na co wskazuje zestawienie wyników w analizie klinicznej). Gdyby uznać wyniki analizy wrażliwości za wiarygodne, należałoby wywnioskować, że stosowanie terapii skojarzonej zamiast monoterapii jest szkodliwe dla pacjentów;
- model nie uwzględnia śmiertelności bazowej co jest znacznym ograniczeniem, zwłaszcza w sytuacji gdy średni wiek kohorty na początku modelowania wynosi 71 lat, a odsetek mężczyzn 69,1%;
- model nie umożliwia stosowania kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii IDL + RTX lub komparatorem. W stanie progresji choroby przyjmuje się jedynie leczenie paliatywne;
- czas stosowania (a tym samym naliczania kosztów) IDL + RTX jest ograniczony krzywą PFS, dla komparatorów (np. bendamustyny) przyjmowano zaś podawanie leku przez maksymalny czas leczenia wskazany w ChPL;
- dawka bendamustyny podawanej w skojarzeniu z RTX wydaje się być zawyżona (90 mg/m<sup>2</sup> zamiast 70 mg/m<sup>2</sup> jak w większości badań włączonych do analizy klinicznej, w tym w uznanym

przez wnioskodawcę za wiodące badaniu Fischer 2011), może to powodować zawyżenie kosztów komparatora;

- koszt kwalifikacji do programu lekowego leczenia IDL + RTX, poza kosztem badań genetycznych, może być zaniżony. Kwota 68,46 zł ma być wystarczająca dla przeprowadzenia: oceny niewydolności nerek i wątroby (kreatynina, AST, ALT, bilirubina); oceny bezwzględnej liczby neutrofilii (ANC); serologicznych badań wirusologicznych (CMV, WZW B, WZW C); oceny sprawności wg skali ECOG/WHO. Należy podkreślić, że niesystematyczny przegląd cenników komercyjnych badań laboratoryjnych wskazuje, iż samo badanie w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii, w zależności od oznaczanych przeciwciał, może skosztować blisko połowę ww. kwoty, zaś test oznaczenia przeciwciał anti-HCV jest oferowany w większości laboratoriów w Polsce w cenie około 30 zł (również blisko połowa ww. kwoty), co de facto wyczerpuje środki na wykonanie reszty badań diagnostycznych.
- podanie bendamustyny i bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem ma odbywać się w ramach dwudniowej hospitalizacji hematologicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że poza pierwszym cyklem, wydaje się, że bendamustyna i rytuksymab są podawane w tym samym dniu, zatem niekonieczna jest hospitalizacja 2-dniowa (koszt poza pierwszym cyklem jest zatem zawyżony o połowę i powinien wynosić 624,00 zł). Tym bardziej odnosi się to do monoterapii bendamustyną. Wydaje się, że należałoby przynajmniej przyjąć, że pewien odsetek chorych może korzystać z hospitalizacji jednodniowej (na taką możliwość wskazują eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię);
- w przypadku podawania wysokich dawek metyloprednizolonu w skojarzeniu z rytuksymabem przyjęto, iż odbywa się ono w ramach 5-dniowej hospitalizacji hematologicznej (3 016,00 zł). Eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, wskazali, że możliwy i preferowany jest tryb jednodniowy. Hospitalizacja pięciodniowa prawdopodobnie może dotyczyć części chorych, u których dojdzie do podrażnienia błony śluzowej żołądka, na które to ryzyko zwraca uwagę wnioskodawca;
- nie uwzględniono naturalnego spadku użyteczności w związku z rosnącym wiekiem kohorty (średni wiek modelowanej grupy pacjentów to 71 lat na wejściu do modelu), ani różnic w użyteczności ze względu na płeć, co dałoby precyzyjniejsze oszacowanie.

Jak wspomniano wcześniej odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej technologii byłby ibrutynibu, który był oceniany w omawianym wskazaniu. Proponowana cena hurtowa opakowania ibrutynibu (90 tabl. – dawka dzienna to 3 tabl.) wynosi [redacted] za opakowanie ([redacted] za tabletkę).

[redacted] Jest to również koszt miesięcznej (30-dniowej) terapii. Dla porównania, zgodnie z deklaracją wnioskodawcy dla idelalazybu, cena zbytu netto opakowania (opakowanie zawiera 60 tabl. – dawka dzienna to 2 tabl.,

[redacted] Do kosztów idelalazybu należy doliczyć jeszcze koszt podawanego w skojarzeniu rytuksymabu, oraz wymaganej zgodnie z ChPL antybiotykoterapii. Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała w pierwszym tygodniu, następnie 500 mg na metr kwadratowy, 4 dawki co 2 tygodnie, a później 3 dawki co 4 tygodnie, w sumie 8 infuzji. Cena 1 mg wynosi 12,84 zł wg wykazu leków refundowanych oraz 10,03 zł wg komunikatów DGL NFZ. Średnia ważona powierzchnia ciała pacjentów przyjęta w modelu to 1,93 m<sup>2</sup>. Koszt dawki wynosi więc ok. 7 200-9 300 zł dla dawki 375 mg i 9 600-12 300 zł dla dawki 500 mg.

**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.*

Wnioskodawca w analizie klinicznej nie wykazał przewagi omawianej technologii nad refundowanym komparatorem, wobec czego zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji. Jednakże należy wskazać, że nie jest możliwe oszacowanie ceny zgodnej z podanym artykułem, gdyż IDL należy podawać z RTX, którego koszt stosowania przewyższa koszt wszystkich innych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**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 analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na formę odpłatności, perspektywa wspólna była bardzo zbliżona do perspektywy płatnika publicznego, dlatego też odstąpiono od przedstawiania jej wyników. W analizie wnioskodawcy horyzont czasowy został określony jako „3-letni” jednak z zaznaczeniem, że refundacja wnioskowanej technologii rozpocznie się od drugiej połowy 2017 r. (pierwszy rok refundacji), w związku z czym długość horyzontu można uznać za 2,5-letni.

Roczna liczebność populacji docelowej (liczba pacjentów spełniających kryteria do programu lekowego dla idelalazybu) została wyznaczona na 588 osób. Liczbę osób rozpoczynających leczenie idelalazybem w scenariuszu nowym wyliczono na: 294 w II połowie 2017 r., 416 w roku 2018 oraz 245 w roku 2019.

W analizie uwzględniono następujące koszty:

- leków,
- podania leków,
- monitorowanie terapii w programie lekowym,
- kwalifikację do programu lekowego,



- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- ocenę skuteczności chemioterapii,
- badania genetyczne,
- antybiotykoterapii w trakcie leczenia IDL+RTX (jedynie w ramach analizy wrażliwości).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, lek Zydelig spowoduje zwiększenie wydatków o:

- bez uwzględnienia RSS:
  - w II połowie 2017 – 37,79 mln PLN;
  - w 2018 – 142,66 mln PLN;
  - w 2019 – 140,53 mln PLN;
- z uwzględnieniem RSS:
  - w II połowie 2017 – ██████████
  - w 2018 – ██████████
  - w 2019 – ██████████.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- wnioskodawca wskazuje, że analizę wpływu na budżet przeprowadza w 3-letnim horyzoncie czasowym (2017-2019 r.), ale analiza (i ustalone koszty) odnoszą się w rzeczywistości do 2,5-letniego horyzontu czasowego. Taka nieścisłość jest myląca, zwłaszcza gdy mowa o wydatkach w poszczególnych latach wnioskowanej refundacji;
- koszt antybiotykoterapii (która jest wymagana, zgodnie z zapisami ChPL Zydelig) nie został uwzględniony w wariantcie podstawowym analizy, podobnie jak miało to miejsce w analizie ekonomicznej. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy wyliczony koszt antybiotykoterapii wynosi 1,12 mln zł w 2,5-letnim horyzoncie czasowym refundacji idelalizybu;
- oszacowany koszt „Pozostałych badań diagnostycznych” (które obok „Badań genetycznych” wchodzi w skład badań przeprowadzanych przy kwalifikacji do programu) może okazać się za niski w stosunku do wszystkich wydatków z tego tytułu, na co wskazywano również w ograniczeniach analizy ekonomicznej;
- dane NFZ (pochodzące z AWA nr OT.4351.2.2016), na podstawie których autorzy analizy wpływu na budżet wnioskodawcy szacują wielkość populacji docelowej, mogą być przeszacowane z powodu uwzględniania pacjentów z CLL jako rozpoznaniem głównym lub współistniejącym. W przywołanej AWA oszacowania oparte o dane NFZ przedstawiano jako maksymalne;
- w analizie wnioskodawcy założono, że „w przypadku progresji choroby u pacjentów leczonych idelalizybem wszyscy chorzy którzy przeżyją, przejdą na leczenie komparatorami zgodnie z rozpowszechnieniem przedstawionym w publikacji Robak 2014” – takie założenie może wpływać na zawyżenie kosztów terapii standardowej (komparatorów).



## **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka nie zapewnia kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii. Dlatego też zasadnym wydaje się pogłębienie go celem uzyskania efektywności kosztowej.

## **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W ramach proponowanych zapisów programu lekowego należy zwrócić uwagę, że:

- w nazwie programu lekowego - „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” występuje błąd, ponieważ w kodzie ICD-10 brak jest litery C (powinno być C91.1 zamiast 91.1).
- program zakłada padanie 8 cykli RTX, czyli tak jak w badaniu Furman 2014 (natomiast zgodnie z ChPL przewiduje się 6 cykli tego leku)
- w kryteriach kwalifikacji występuje odwołanie do skali sprawności ECOG/WHO, którą nie posługiwano się w badaniu Furman 2014
- program lekowy uwzględnia większość ograniczeń stosowania leku wynikających z ChPL. Pominięto jednak istotny wymóg podawania wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem leczenia profilaktycznego *Pneumocystis jiroveci*. Zgodnie z zapisami ChPL Zydelig: „Podczas stosowania idelalizybu występowały ciężkie i zakończone zgonem zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Z tego powodu, wszystkim pacjentom w czasie leczenia idelalizybem, należy podawać leczenie profilaktyczne PJP i przez okres od 2 do 6 miesięcy po jego przerwaniu. Czas trwania profilaktyki po leczeniu należy określać na podstawie oceny klinicznej i może on uwzględniać czynniki ryzyka po stronie pacjenta, takie jak jednoczesne leczenie kortykosteroidami i długotrwała neutropenia.”

## **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach racjonalizacji wydatków zaproponowano założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla: adalimumabu, cetuksymabu, trastuzumabu, rytuksymabu, erlotynibu, paliwizumabu, syldenafilu, darbepoetyny, fulwestrantu i anagrelidu.

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie podstawowej wpływu na budżet wnioskodawcy w wariantcie uwzględniającym RSS.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W związku z faktem, iż idelalizyb został zarejestrowany w EU we wnioskowanym wskazaniu pod koniec 2014 r., wyszukanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po tej dacie (czyli wydanych od roku 2015). Natomiast w związku z faktem, że przedmiotem niniejszego opracowania jest populacja pacjentów z stwierdzoną mutacją (delecją 17p lub mutacją TP53) skupiono się na przedstawieniu informacji dotyczących tej subpopulacji. Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do zalecanego leczenia w tej populacji chorych:

- Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia PALG-CLL; Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) – 2016;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015-2016;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015-2017;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017

W związku z ograniczoną skutecznością większości schematów chemioterapii u pacjentów z CLL oraz z obecnością delecji 17p i/ lub mutacji TP53 liczba rekomendowanych opcji terapeutycznych jest mniejsza niż w przypadku pacjentów nieobciążonych ww. aberracjami cytogenetycznymi. Zalecanymi przez prawie wszystkie odnalezione wytyczne (w tym najnowsze wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie) opcjami leczenia  $\geq$ II linii CLL z obecnością del(17p) i/lub mutacją TP53 są inhibitory przekazywania sygnału przez receptor B komórkowy tj. ibrutynib i idelalizyb (ten ostatni przede wszystkim w skojarzeniu z rytuksymabem). Dodatkowo wytyczne wskazują także na możliwość zastosowania antagonisty BCL2 – wenetoklaksu. Większość odnalezionych wytycznych pacjentom z del(17p) i/lub mutacją TP53 zaleca również udział w badaniach klinicznych.

W przypadku braku dostępu do najnowszych terapii (ibrutynib, idelalizyb, wenetoklaks) można zastosować wysokie dawki metyloprednizolonu skojarzonego z rytuksymabem (HDMP + rytuksymab) lub ewentualnie schematy zawierające alemtuzumab, jednak zwraca się uwagę na jego toksyczność.

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 1 pozytywną:
  - Haute Autorité de Santé 2015;
- 5 pozytywnych z ograniczeniami, gdzie warunkiem było przede wszystkim zapewnienie efektywności kosztowej:
  - NICE 2015;
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2015;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016;
  - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2014;
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015;
- 1 negatywną:
  - National Centre for Pharmacoeconomics Ireland (NCPE) 2016 – podstawą negatywnej rekomendacji był brak efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Zydelig jest refundowany w 20 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): Austria, Belgia, Cypr, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia,

Islandia, Luksemburg, Malta, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Wielkiej Brytania, Włochy. W tym w 2 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja, Portugalia. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 5 krajach (Grecja, Hiszpania, Portugalia, Wielka Brytania i Włochy) są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.05.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.152.2017.14.DJ; PLR.4600.153.2017.14.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,100 mg; 60 tabl. EAN 5391507141194; Zydelig, idelalizyb, tabl.powl.,150 mg; 60 tabl. EAN 5391507141200 w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 85/2017 z dnia 16 sierpnia 2017 roku w sprawie oceny leku Zydelig (idelalizyb) kod EAN: 5391507141194, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)” oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 86/2017 z dnia 16 sierpnia 2017 roku w sprawie oceny leku Zydelig (idelalizyb) kod EAN: 5391507141200, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 85/2017 z dnia 16 sierpnia 2017 roku w sprawie oceny leku Zydelig (idelalizyb) kod EAN: 5391507141194, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2017 z dnia 16 sierpnia 2017 roku w sprawie oceny leku Zydelig (idelalizyb) kod EAN: 5391507141200, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”
3. Raport nr OT.4351.22.2017. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej idelalizybem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD-10 91.1)”. Analiza weryfikacyjna.