



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 roku

w sprawie oceny jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siły interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz opinii czy dowody te wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla substancji czynnej ibrutynib we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka

Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę uprzedniego stanowiska Rady dotyczącego leku Imbruvica, zawierającego substancję czynną 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 C 85.7, C 83.1)”, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotem opinii Rady Przejrzystości jest ocena jakości opublikowanych dowodów naukowych, dotyczących substancji czynnej ibrutynib, stosowanej w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka, w porównaniu do oceny z 2018 roku (opinia Rady Przejrzystości nr 1/2017 i rekomendacja Prezesa Agencji nr 1/2017).

Dowody naukowe

W publikacji Rule 2018 w oparciu o 3-letni okres obserwacji, odnotowano tendencję w kierunku istotnej różnicy statystycznej w długości przeżycia całkowitego (OS) pomiędzy pacjentami z grupy leczonej ibrutynibem oraz z pacjentami z grupy leczonej temsyrolimusem (odpowiednio: 30,3 vs 23,5 miesiąca; HR=0,74 [95% CI 0,54-1,02]; p=0,0621). Na otrzymane wyniki rzutować może przejście (crossover) pacjentów do grupy ibrutynibu z grupy leczonej temsirolimusem w przypadku potwierdzonej progresji choroby. W analizie post hoc obserwowano tendencję do wydłużenia OS pomiędzy leczeniem ibrutynibem i temsyrolimusem w grupie pacjentów, którzy otrzymali



wcześniej tylko jedną linię leczenia (1 wcześniejsza linia; 42,1 vs. 27,0 miesięcy, HR=0,74 [95% CI 0,43-1,30]; > 1 linia; 22,1 vs 17,0 miesięcy, HR=0,86 [95% CI 0,59-1,25]). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była istotnie dłuższa w grupie ibrutynibu w porównaniu do temsyrolimusu (odpowiednio dla grup 15,6 vs 6,2 miesiąca, $p < 0,0001$) niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia. Wykazano również, że całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wynosił 77% dla ibrutynibu vs. 47% dla temsyrolimusu (OR=4,27 [95% CI 2,47-7,39], $p < 0,0001$). Całkowity średni czas trwania odpowiedzi (DOR) wyniósł 23,1 miesiąca (95%CI: 16,2-28,1) dla ibrutynibu i 6,3 miesiąca (95%CI: 4,7-8,6) dla temsyrolimusu.

Ponadto w publikacji Epperla 2017 (retrospektywne badanie kohortowe włączające pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL) wykazano, iż mediana OS była istotnie dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi. Mediana PFS była dłuższa u osób odpowiadających na leczenie ibrutynibem w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na leczenie ibrutynibem (17 miesięcy vs 3 miesiące, $P < .0001$). Wyniki publikacji Broccoli 2018 wskazują, iż po 40 miesiącach terapii ibrutynibem przeżycie bez progresji choroby wynosiło 30%.

Wyniki badań dotyczących jakości życia (Hess 2017) ocenianej kwestionariuszem EQ-5D-5L sugerują, że terapia ibrutynibem może oferować lepszą jakość życia w porównaniu z temsyrolimusem i poprawiać jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z wartością wyjściową. Efekt wydaje się wiązać ze zmniejszeniem obciążenia chorobą.

Nie odnaleziono badań pierwotnych odnoszących się do pacjentów uprzednio leczonych bendamustyną, czego wymaga wnioskowany program lekowy.

W wyniku aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej, odnaleziono trzy rekomendacje zalecające stosowanie ibrutynibu we ocenianym wskazaniu, opublikowane po 2016 roku (NCCN 2018, USA; BSH 2018, Wielka Brytania; ESMO 2017, Europa). W rekomendacjach NCCN z 2018 roku dodatkowo zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji leczenia u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwanej mediany PFS).

W zakresie bezpieczeństwa ibrutynib powodował częściej działania niepożądane w postaci migotanie lub trzepotania przedsionków, tachyarytmii komorowej, jak i krwawienia, ale działania niepożądane ≥ 3 stopnia były rzadziej zgłaszane w grupie ibrutynibu niż w grupie temsyrolimusu (Broccoli 2018, Rule 2018). Przypadki migotania i trzepotania przedsionków zgłaszano szczególnie u pacjentów z sercowymi czynnikami ryzyka, nadciśnieniem, ostrymi zakażeniami i migotaniem przedsionków w wywiadzie. W badaniu Goyal 2018

niewydolność nerek/przewlekła choroba nerek były najczęstsze wśród osób otrzymujących monoterapię ibrutynibem.

*W ChPL dodano informację dotyczące: zakażeń, śródmiąższowej choroby płuc, niemierności rytmu serca (dodano informacje nt. tachyarytmii komorowej), reaktywacji wirusa. Na stronie FDA odnaleziono nowe komunikaty dotyczące stosowania ibrutynibu dotyczące hepatotoksyczności oraz przypadków zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono szereg komunikatów, które były powodem licznych zmian w charakterystyce produktu leczniczego Imbruvica, jednak bezpieczeństwo leku uznano za dopuszczalne, a relację korzyści do ryzyka oceniono pozytywnie.*

Problem ekonomiczny

Obecna analiza nie obejmuje aspektów ekonomicznych. Aktualne pozostają zastrzeżenia dotyczące znacznego przekroczenia poziomu efektywności kosztowej.

Główne argumenty decyzji

Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania Ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą. Program lekowy wymaga jednak modyfikacji uwzględniających wyniki badań. Koszty stosowania leku powinny być zbliżone do poziomu efektywności kosztowej.

Uwagi Rady:

Dowody naukowe wskazują na wyższe korzyści ze stosowania ibrutynibu w grupie chorych po jednej linii leczenia, dlatego rozważyć należy zawężenie populacji poprzez doprecyzowanie kryteriów włączenia do programu.

Wątpliwości budzi kryterium włączenia oparte o wcześniejsze leczenie bendamustyną, ponieważ nie odnaleziono badań pierwotnych odnoszących się do tak zdefiniowanej grupy pacjentów.

Ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, w monitorowaniu leczenia należy uwzględnić badanie elektrokardiograficzne.

Przedmiot zlecenia

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie ASG.4082.249.2018.KoM z dnia 02.10.2018 r.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania obejmującego aktualizację wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzebę oceny skuteczności i bezpieczeństwa: OT.4320.18.2018 „Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczą”. Data ukończenia: 28 listopada 2018 r.