



Opinia nr 48/2018

z dnia 29 listopada 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ibrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (ICD-10: C88.0) w sytuacji, gdy wykorzystane są wszystkie dostępne refundowane technologie.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane badanie kliniczne Dimopoulos 2018 oraz 2 prospektywne badania obserwacyjne (Dimopoulos 2016, Treon 2015). W ramach badania Dimopoulos 2018 nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS w obu grupach nie została osiągnięta) jak i odsetka pacjentów z OS w 30 msc. Jednakże stosowanie schematu ibrutynib+rytuksymab (IBR+RTX) vs placebo+RTX wiązało się ze statystycznie istotnym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, w ramieniu interwencji mediana nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów stosujących PLC+RTX mediana wynosiła 20,3 msc (30-miesięczne przeżycie wolne od progresji dotyczyło istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu z PLC+RTX – 82% vs 28%). Dodatkowo wykazano, iż statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów stosujących schemat IBR+RTX vs PLC+RTX uzyskało: ogólną odpowiedź, znaczną odpowiedź, utrzymującą się poprawę hematologiczną. Nie wskazano natomiast statystycznie istotnego wpływu w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących: bardzo dobrą odpowiedź częściową, odpowiedź częściową.



Należy mieć jednak na uwadze fakt, iż badanie Dimopoulos 2018 nie zostało jeszcze zakończone, oraz nie odnaleziono protokołu badania, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej jego oceny jakości. Dodatkowo należy zaznaczyć, że w badaniu Dimopoulos 2016 wskazano, że raportowano poprawę w jakości życia, natomiast w samej publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących niniejszego punktu końcowego, co uniemożliwia ich weryfikację.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi u pacjentów z nawrotem (zarówno wczesnym, jak i późnym), w tym opornych na rytuksymab, zaleca się stosowanie ibrutynibu. Należy mieć jednak na uwadze, że większość wytycznych rekomenduje również udział w badaniach klinicznych na każdym etapie leczenia.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Makroglobulinemia Waldenströma to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM. Wśród głównych czynników wystąpienia choroby wymienia się: predyspozycje rodzinne, wirusowe zapalenie wątroby typu C, ekspozycję na promieniowanie jonizujące oraz poprzedzającą MGUS IgM (gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu). U 90% chorych stwierdza się mutację L265P w genie MYD88, a u 30-35% mutację genu CXCR4.

Objawy kliniczne choroby wynikają z nacieku komórek nowotworowych (powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, cytopenie oraz objawy ogólne) lub z obecności białka monoklonalnego (zespół nadlepkoci krwi, polineuropatia, krioglobulinemia, choroba zimnych aglutynin, amyloidoza).

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia. Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7 / 1 mln wśród mężczyzn oraz ~4 / 1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata. Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia wynosi od 6,4 do 8 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, jako technologie alternatywne dla ibrutynibu w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma, uznano: karfilzomib, ofatumumab, ewerolimus, lenalidomid oraz pomalidomid. Żaden z ww. leków nie posiada rejestracji polskiej ani centralnej w leczeniu pacjentów z WM.

Efektywność kliniczną technologii alternatywnych opracowano na podstawie danych z odnalezionych wytycznych klinicznych, które zweryfikowano w oparciu o wskazane w nich badania.

Wszystkie powyższe technologie nie są objęte refundacją w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ibrutynib jest małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). IBR 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 ważną cząsteczką

sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że IBR skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ibrutinib w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL);
- wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL);
- makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii;
- lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

Wnioskowane wskazanie pokrywa się z zarejestrowanym dotyczącym makroglobulinemią Waldenströma.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu, do analizy klinicznej dotyczącej pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma włączono:

- 1 badanie RCT: Dimopoulos 2018 (iNNOVATE) – okres obserwacji w badaniu wynosił 30 miesięcy, mediana follow-up 26,5 miesiąca. Do badania włączono 150 pacjentów.
- 2 prospektywne badania obserwacyjne:
 - Dimopoulos 2016 (iNNOVATE) – mediana follow-up wynosiła 18,1 msc. Do badania włączono 31 pacjentów;
 - Treon 2015 – mediana okresu obserwacji wynosiła 19,1 msc. Do badania włączono 63 pacjentów.

Badania Dimopoulos 2018 (RCT) oraz Dimopoulos 2016 (badanie prospektywne, nierandomizowane) są zarejestrowane na ClinicalTrials.gov jako jedno badanie: iNNOVATE (NCT02165397). Przeprowadzona ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu randomizowanym Dimopoulos 2018 wykazała, że:

- niejednoznaczne ryzyko dotyczy: utajnienia kodu randomizacji, wykonania oraz detekcji
- niskie ryzyko dotyczy: losowego przydziału do grup, utraty, inny;
- wysokie ryzyko dotyczy: raportowania.

Ponadto badanie to nie zostało jeszcze zakończone, a dostęp do danych z badania jest ograniczony (brak dostępu do załączników). Badania prospektywne oceniono w skali NICE. Badanie Dimopoulos 2016 oceniono na 6/8 pkt, a badanie Treon 2015 na 7/8 pkt.

Ponadto, w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono jedno opracowanie wtórne (publikacja Tillman 2018), dotyczące zakażeń występujących u pacjentów z nowotworami komórek układu krwionośnego leczonych IBR.

W celu oceny skuteczności posłużono się parametrem HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów.

W ramach przedstawionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami badania Dimopoulos 2018 nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego (mediana OS w obu grupach nie została osiągnięta) jak i odsetka pacjentów z OS w 30 msc.

Zgodnie z wynikami badania Dimopoulos 2018 stosowanie schematu IBR+RTX vs PLC+RTX wiązało się ze statystycznie istotnym dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, w ramieniu interwencji. Mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów stosujących PLC+RTX mediana wynosiła 20,3 msc – HR=0,20 (95% CI: 0,11; 0,38). 30-miesięczne przeżycie wolne od progresji dotyczyło istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu z PLC+RTX (82% vs 28%).

Dodatkowo wykazano, iż statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów stosujących schemat IBR+RTX vs PLC+RTX uzyskało:

- Ogólną odpowiedź (92% vs 47%)
- Znaczną odpowiedź (72% vs 32%)
- Utrzymującą się poprawę hematologiczną (73% vs 41%)

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu między porównywanymi grupami w zakresie:

- Bardzo dobrej odpowiedzi częściowej;
- Odpowiedzi częściowej.

W badaniu prospektywnym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo IBR w populacji pacjentów opornych na terapię RTX (Dimopoulos 2016) szacowane prawdopodobieństwa PFS i OS w 18 mies. wyniosły odpowiednio 86% (95% CI: 66; 94) i 97% (95% CI: 79; 100).

W badaniu prospektywnym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo IBR u pacjentów uprzednio leczonych (Treon 2015) szacowane prawdopodobieństwa PFS i OS w 24 mies. wyniosły odpowiednio: 69,1% (95% CI: 53,2; 80,5) i 95,2% (95% CI: 86,0; 98,4).

Bezpieczeństwo

W badaniu RCT raportowano 4 zgony w grupie IBR+RTX, które wystąpiły w czasie follow-up oraz 6 zgonów w grupie PLC+RTX (3 w okresie aktywnego leczenia, były wynikiem zdarzeń niepożądanych, ZN). U około 60% pacjentów z każdej z badanych grup wystąpiło zdarzenie niepożądane co najmniej trzeciego stopnia. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43% pacjentów w grupie IBR+RTX w porównaniu z 33% pacjentów w grupie PLC+RTX. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących częściej w grupie IBR+RTX w porównaniu do PLC+RTX należały: biegunka (28% vs 15%), ból stawów (24% vs 11%) oraz nudności (21% vs 12%).

W badaniu Dimopoulos 2016 zdarzenia niepożądane wymagające leczenia wystąpiły u 97% chorych przyjmujących IBR. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 32% pacjentów. Do najczęściej raportowanych ZN 1-2. stopnia należały: biegunka (36%), ból pleców (23%), zwiększona tendencja do powstawania siniaków (23%); 3. stopnia: neutropenia i nadciśnienie (po 10%).

W badaniu Treon 2015 najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi po podaniu IBR były: neutropenia (22%), trombocytopenia (14%), zapalenie płuc (8%), anemia (6%), migotanie przedsionków, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie jamy ustnej, infekcje skórne oraz nadciśnienie (5%). U 3 pacjentów stwierdzono migotanie przedsionków związane ze stosowaniem IBR (u wszystkich tych pacjentów w wywiadzie występowało napadowe migotanie przedsionków).

W obu badaniach prospektywnych neutropenia była zdarzeniem niepożądanym co najmniej 3. stopnia.

Według profilu bezpieczeństwa z ChPL, do najczęstszych działań niepożądanych występujących u $\geq 20\%$ pacjentów należały: biegunka (41%), neutropenia (30%), krwotok/siniaczenie (22-30%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), nudności (27%), wysypka (22%), trombocytopenia (20%) i gorączka (20%). Natomiast, najczęstszymi działaniami niepożądanymi co najmniej 3. stopnia nasilenia występującymi u $\geq 5\%$ pacjentów były: neutropenia (26%), zapalenie płuc (10%), trombocytopenia (10%) i gorączka neutropeniczna (5%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ibrutinib w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL);
- wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL);
- makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii;
- lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że skuteczność ibrutinibu w ocenianej populacji jest istotna klinicznie, natomiast biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa uznano, że korzyści przewyższają skumulowane ryzyko i niepewności. W związku z powyższym, stosunek korzyści do ryzyka produktu Imbruvica oceniono na pozytywny.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- opisywane badanie RCT (Dimopoulos 2018) nie zostało jeszcze zakończone (szacowana data zakończenia badania to styczeń 2019 r.), do badania nie odnaleziono protokołu badania, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej jego oceny jakości. Badanie to wraz z badaniem prospektywnym (Dimopoulos 2016) zostało zarejestrowane pod tym samym numerem NCT02165397 na ClinicalTrials.gov oraz pod nazwą „iINNOVATE Study [...]” jako badanie randomizowane na grupie 181 pacjentów.
- W badaniu Dimopoulos 2018 u 30 pacjentów z grupy PLC+RTX, u których wystąpiła progresja choroby (potwierdzona przez niezależny komitet) włączono terapię IBR. Natomiast trzech pacjentów otrzymało IBR poza badaniem.
- W badaniu Dimopoulos 2016 jedynie wskazano, że raportowano poprawę w jakości życia, natomiast w samej publikacji nie przedstawiono szczegółowych wyników dotyczących niniejszego punktu końcowego, co uniemożliwia weryfikację przedstawionego stanowiska (brak dostępu do załącznika badania). Ponadto wskazano, że z uwagi na niewielką liczebność badanej grupy (N=31) wyniki dotyczące jakości należy interpretować z ostrożnością.

Efektywność technologii alternatywnych

Według wytycznych European Myeloma Network (EMN) 2018 i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 schemat karfilzomib/rytuksymab/deksametazon jest opcją oszczędzającą neuropatię, w badaniu prospektywnym II fazy oceniano go u pacjentów nowozdiagnozowanych z objawami WM (badanie Treon 2014). Do badania włączono 31 chorych, u których całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 87,1% (35% osiągnęło VGPR – bardzo dobrą częściową odpowiedź/CR – całkowitą odpowiedź). Na odpowiedź nie miała wpływu obecność mutacji MYD88 lub CXCR4. W medianie okresu obserwacji 15,4 miesiąca 64% pacjentów pozostało wolnych od progresji. W badaniu raportowano następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (>2 stopnia): bezobjawową hiperlipazemię (41,9%), odwracalną neutropenię (12,9%) i kardiomiopatię u 1 pacjenta (3,2%) z wieloma czynnikami ryzyka oraz neuropatię obwodową u 1 pacjenta w stopniu ciężkości 2. Zmniejszenie IgA i IgG obserwowano powszechnie i wymagało ono skrócenia terapii i/lub podania dożylnego immunoglobulin u niektórych pacjentów. W badaniu nie obserwowano istotnych neuropatii obwodowej. Zgodnie z wytycznymi EMN 218 karfilzomib jest aktualnie dostępny jedynie w USA poza zarejestrowanymi wskazaniami dla WM.

Według wytycznych NCCN 2018 ofatumumab oceniano u pacjentów z WM, w tym nietolerujących rytuksymabu (Treon 2011, Furman 2010 - abstrakt). W badaniach tych wykazano, że ofatumumab może być podawany zarówno w monoterapii, jak i w kombinacji. Podobnie jak w przypadku rytuksymabu, stosowanie ofatumumabu związane jest z ryzykiem zaostrzeń IgM. W publikacji pełnotekstowej Furman 2017 (badanie II fazy) obejmującej 37 pacjentów z WM wskaźnik ORR wyniósł 51% po 1. cyklu oraz 59% (15 częściowych odpowiedzi i 7 – mała odpowiedź) po cyklu redukcji (włączano do niego pacjentów ze stabilną chorobą lub małą odpowiedzią w 16 tygodniu cyklu 1.). Mediana czasu do odpowiedzi (u odpowiadających) wyniosła 78,5 dnia, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) – 536 dni. 13 pacjentów otrzymało cykl 2. (po odpowiedzi na cykl 1. i cykl redukcji, w przypadku progresji w ciągu 36 miesięcy). ORR wniósł 77% na zakończenie cyklu 2. Wszystkich 37 pacjentów doświadczyło co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego. 2 pacjentów miało zaostrzenie IgM, a 16 chorych doświadczyło zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości (32 zdarzeń – 3. stopnia i 1 – 4. stopnia).

Według wytycznych NCCN 2018 ewerolimus jest potencjalnie skuteczny w leczeniu pacjentów z WM, ale znacząco toksyczny. W badaniach II fazy oceniono monoterapię ewerolimusem u pacjentów z nawrotem/opornym WM (Ghobrial 2009 – abstrakt, Ghobrial 2010, Ghobrial 2014). W badaniu Ghobrial 2014 ewerolimus podawano 60 pacjentom (wyniki od kwietnia 2006-listopada 2009). Wskaźnik ORR wyniósł 50% (wszystkie częściowe odpowiedzi), kliniczny wskaźnik korzyści obejmujący odpowiedź mniejszą (MR) lub lepszą wyniósł 73% (95% CI: 60-84%), a mniejszą odpowiedź - 23%. Mediana czasu do odpowiedzi (u tych co osiągnęli częściową odpowiedź) wyniosła 2 miesiące (zakres 1-26). Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, a mediana PFS wyniosła 21 miesięcy. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia ciężkości (co najmniej możliwy związek z ewerolimusem) obserwowano u 67% pacjentów. Najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były cytopenie (anemia – 27%, leukopenia – 22%, trombocytopenia – 20%). Inne niehematologiczne zdarzenia niepożądane obejmowały: biegunkę (5%), zmęczenie (8%), zapalenie jamy ustnej (8%) i zdarzenia niepożądane układu oddechowego (5%).

W wytycznej Mayo Clinic Cancer Group 2016 wskazano, że ewerolimus może powodować zapalenie śluzówki, biegunkę, zmęczenie i mielosupresję w zależności od dawki. Według wytycznych EMN 2018 ewerolimus jest aktualnie dostępny tylko w USA we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Według wytycznych EMN 2018 w badaniu fazy ½ (Fouquet 2015) 17 pacjentom z opornym/nawrotowym WM podawano lenalidomid w maksymalnie tolerowanych dawkach (15-20 mg). Wskaźnik ORR wyniósł 29%. W medianie okresu obserwacji 36 miesięcy mediana czasu do progresji wyniosła 16 miesięcy, a 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wyniosło 91%. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia ciężkości po lenalidomidzie w dawce 15 mg były: anemia (14%)

i neutropenia (43%). W wytycznych Australia Medical and Scientific Advisory Group (AMSAG) 2017 podano, że lenalidomid jest związany z przedłużającą się anemią u niektórych pacjentów w standardowej dawce (Ghobrial 2009), ale dawka 15 mg/dziennie wykazała być skuteczną i bezpieczną opcją u pacjentów z WM (Fouquet 2015).

Według wytycznych EMN 2018 kombinację pomalidomidu, deksametazonu i rytuksymabu oceniano w badaniu I fazy (ze zwiększeniem dawki) u pacjentów z opornym/nawrotowym WM (Treon 2013 - abstrakt). Spośród 7 włączonych do badania pacjentów, trzech (43%) osiągnęło najlepszą odpowiedź (1 – VGPR, 2 – częściowa odpowiedź). Zdarzenia niepożądane ≥ 2 . stopnia ciężkości obejmowały: neutropenię (43%), objawowy zespół nadlepkoci z zaostrzeniem IgM (14,3%). Zgodnie z wytycznymi International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia (IWWM) 2016 mediana czasu do odpowiedzi w tym badaniu wyniosła 2,1 miesiąca. Trzech pacjentów wymagało ratunkowej plazmaferezy z powodu zaostrzenia IgM, co doprowadziło do przerwania protokołu terapii. Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 15,1 (10,1; 22,4) miesiąca, a wszyscy trzej pacjenci kontynuowali odpowiedź podczas obserwacji w badaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne dla ibrutynibu uznano: karfilzomib, ofatumumab, ewerolimus, lenalidomid, pomalidomid (nierefundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu).

Zgodnie ze zleceniem MZ koszt 3-miesięcznej terapii ibrutynibem wynosi [REDAKT] natomiast alternatywnymi lekami:

- [REDAKT] PLN dla karfilzomibu,
- od [REDAKT] do [REDAKT] PLN dla ofatumumabu,
- od 43,43 tys. do 51,47 tys. PLN dla ewerolimusu,
- od 52,71 tys. do 57,98 tys. PLN dla lenalidomidu
- 168, 69 tys. PLN dla pomalidomidu.

Ograniczenia

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że niektóre z nich mogą być stosowane także w kombinacji z innymi lekami, w takiej sytuacji poniesione wydatki będą odpowiednio większe.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Koszt 3-miesięcznego leczenia ibrutynibem 1 pacjenta według danych ze zlecenia MZ wyniósłby [REDAKT] PLN (przy założeniu, że pacjent w ciągu 3 miesięcy terapii zużyje 3 opakowania). Natomiast, na podstawie obliczeń Agencji, aby zapewnić pacjentowi całkowite 3-miesięczne leczenie, potrzeba 273 kapsułki lub 4 opakowania leku, których koszty wyniosły by odpowiednio [REDAKT] PLN lub [REDAKT] PLN.

Ograniczenia

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących rozmiaru populacji odstąpiono od przeprowadzenia oszacowania możliwego wpływu na budżet płatnika spowodowanego wnioskowaną interwencją.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z WM:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018;
- European Myeloma Network (EMN) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Mayo Clinic Cancer Group (MCCG) 2016;
- Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group (MFAMSAG) 2016;
- International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia (IWWM) 2016.

W wytycznych wskazano, że leczenie powinno się rozpocząć dopiero u pacjentów z objawami. Pacjenci z nadmierną lepkością lub z bardzo wysokimi stężeniami IgM przed zastosowaniem chemioterapii powinni być poddani plazmaferezie. W leczeniu I linii zaleca się schematy oparte na rytuksymabie ze środkami alkilującymi (np. cyklofosfamid, bendamustyna) lub z inhibitorami proteasomów (np. bortezomib, karfilzomib). Niektóre wytyczne zalecały także stosowanie schematów opartych na bortezomibie (np. przy wysokim stężeniu IgM lub nadmiernej lepkości) lub sam bortezomib, schematy oparte o analogi nukleozydu, schematy oparte o bendamustynę (przy wysokim ryzyku lub z nadmiernej lepkości) bądź schematy oparte na karfilzomibie (zmniejsza ryzyko neuropatii ang. neuropathy-sparing). W sytuacji gdy nie ma możliwości zastosowania kombinacji terapii (np. wtórne zaburzenia immunologiczne, słaba tolerancja chemioterapii) powinno się zastosować monoterapię (środkami alkilującymi, analogami nukleozydu, rytuksymabem). W większości wytycznych nie jest zalecana terapia podtrzymująca rytuksymabem, z wyjątkiem NCCN 2018, w których można rozważyć jego podanie po wcześniej odpowiedzi na to leczenie.

U pacjentów z nawrotem (zarówno wczesnym, jak i późnym), w tym opornych na rytuksymab, zaleca się: ibrutynib. Ibrutynib może być także rozważony u pacjentów niekwalifikujących się do chemoimmunoterapii I linii. U chorych z późnym nawrotem można zastosować alternatywne kombinacje chemoimmunoterapii lub wcześniej stosowany schemat terapii, jeżeli był skuteczny. Niektóre wytyczne wskazywały na możliwość zastosowania ofatumumabu u pacjentów z nawrotową lub oporną chorobą z nietolerancją rytuksymabu lub użycie ewerolimusu i analogów puryn u pacjentów z wieloma nawrotami lub oporną chorobą. W większości wytycznych u wyselekcjonowanych pacjentów dopuszczano przeprowadzenie przeszczepienia komórek macierzystych. Większość wytycznych, w tym te z 2018 r., mocno rekomendowały udział w badaniach klinicznych na każdym etapie leczenia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.10.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4728.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 306/2018 z dnia 26 listopada 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) oraz raportu nr OT.422.44.2018 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: makroglobulinemia Waldenströma (ICD-10: C88.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych