



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde à 140 mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), pod warunkiem wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 19 lutego 2019 r., znak: PLD.46434.1007.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutinib), kapsułki à 140mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8). Uwagi: nawracający i oporny chłoniak z komórek płaszczka. Rada, w opinii z 3 grudnia 2018 roku uznała za zasadne finansowanie leczenia ibrutinibem chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka, w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszty stosowania leku.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie



nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat). Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarniczych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1). W przypadku pierwszego i kolejnych nawrotów, leczenie ma charakter paliatywny, a jego celem powinno być zapewnienie pacjentowi jak najwyższej jakości życia. Choć jest możliwe przeprowadzenie allo- lub autoprzeszczepu komórek macierzystych, częściej stosuje się (immuno)chemioterapie, przy czym należy zastosować leki niestosowane w poprzednich liniach, z wyjątkiem rytuksymabu. Leczenie w tej fazie powinno być zindywidualizowane, ponieważ nie ma złotego standardu postępowania w nawrotowym MCL. Należy rozważyć użycie nowych leków bądź udział pacjentów w badaniach klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. Dowody naukowe wskazują na wyższe korzyści ze stosowania ibrutynibu w grupie chorych po jednej linii leczenia

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza 8 badań RCT (HELIOS, RAY, INNOVATE, RESONATE, RESONATE-2, Huang 2018, Woyach 2018 i LLUMINATE) wykazała, że terapia ibrutynibem istotnie zwiększała ryzyko nadciśnienia RR= 2,82 (95% CI 1,52-5,23; wartość p <0,001, na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości). Ponadto ibrutynib istotnie zwiększał ryzyko migotania przedsionków RR=4,69 (95% CI 2,17-7,64, p <0,001 na podstawie dowodów wysokiej jakości).

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Ibruvica, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były biegunka, neutropenia, krwotok (np. siniaki), bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, wysypka i gorączka. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia i gorączka neutropeniczna.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Ibruvica jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących jednostek chorobowych:

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Monitorowanie bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, ujawniło nowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania terapii. Fakt ten jednak nie zmienił wniosku o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów cierpiących na opornego na leczenie i/lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka przedstawionych. Zgodnie z odszukanymi wytycznymi obok ibrutynibu w leczeniu MCL stosuje się m.in. lenalidomid, a także temsyrolimus.

Przedstawiona w Zleceniu MZ 3-miesięczna wartość netto wnioskowanej terapii dotycząca 360 kapsułek (3 opakowania po 120 kapsułek) o mocy 140 mg wynosi [REDAKT]. Schemat dawkowania przedstawiony w Zleceniu MZ jest zgodny z ChPL Imbruvica tj. 560 mg (4 kapsułki) na dobę.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie minimalnej [REDAKT] i maksymalnej [REDAKT] średniej liczby osobolat terapii pacjentów leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku trwania programu lekowego przedstawionego w AWA OT.4351.37.2016 (Zlecenie 204/2016 w BIP AOTMiT*) dotyczącego wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7, C83.1)”. Ograniczeniem uwzględnionej liczebności populacji

są ewentualne różnice między kryteriami włączenia do programu lekowego a populacją zgodną ze Zleceniem MZ.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako komparatory wybrano lenalidomid oraz temsyrolimus. Są one wskazywane obok ibrutynibu, jako terapie w leczeniu choroby nawrotowej lub opornej na leczenie w wytycznych ESMO 2018 i ESMO 2017. W rekomendacjach NCCN 2019 obok ibrutynibu wymieniono lenalidomid, jako preferowany schemat u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię w II linii leczenia MCL, lecz w ww. wytycznych nie wymienia się temsyrolimusu jako opcji terapeutycznej. Należy zaznaczyć, iż w wytycznych BSH 2018 podkreślono, że ibrutynib stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby, natomiast w rekomendacjach ESMO 2017 wskazano, iż spośród zarejestrowanych substancji, podczas terapii ibrutynibem pacjenci osiągnęli najwyższe wskaźniki odpowiedzi.

Przy formułowaniu opinii Rady założono, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, że zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych - Rada nie dysponuje informacjami w tym zakresie.

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 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.20.2019, „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”, data ukończenia: 13 marca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.