

Opinia nr 24/2019

z dnia 21 marca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, ibrutynibu we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) (nawracającego i opornego chłoniaka z komórek płaszczka)

Wyniki badania Rule 2018 (3,5 letni follow-up randomizowanego badania z grupą kontrolną RAY) wskazują, że mediana wydłużenia czasu do progresji (ang. progression free survival, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wynosiła odpowiednio 12,5 (95%CI: 9,8-16,6) i 26,7 (95%CI: 22,5- 38,4) miesięcy. Należy wskazać, że wyniki 3-letniego follow-up badania RAY (opisane we wcześniejszej publikacji Rule 2018), w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem wskazują, że mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa o ponad 9 miesięcy u pacjentów przyjmujących ibrutynib (15,6 vs 6,2 miesiąca, HR=0,45 [95% CI 0,35-0,60]), zaś całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) był zgodny z analizą pierwotną (77% dla ibrutynibu vs. 47% dla temsyrolimusu, ponad 4-krotnie wyższa szansa uzyskania wskazanego punktu końcowego OR=4,27 [95% CI 2,47-7,39], $p < 0,0001$),

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna zawiera porównanie ibrutynibu tylko z jednym komparatorem. Brak jest natomiast danych dotyczących porównania ibrutynibu z lenalidomidem.

Powyższe wnioskowanie znajduje odzwierciedlenie w odnalezionych wytycznych klinicznych. W aktualnych wytycznych (National Comprehensive Cancer Network 2019) zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji II linii leczenia chłoniaka z komórek płaszczka u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS) obok acalabrutynibu, lenalidomidu ± rytuksymab oraz wenetoklaksu. Natomiast u pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (> oczekiwana mediana PFS) ibrutynib został wymieniony pośród innych zalecanych schematów.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), 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.).

W załączniku do zlecenia MZ doprecyzowano, że wskazanie dotyczy nawracającego i opornego chłoniaka z komórek płaszczka.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (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 nieziarnicznych 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 chorobie zaawansowanej u chorych w dobrym stanie sprawności i poniżej 65 roku życia można rozważyć indukcję remisji za pomocą immunochemioterapii wielolekowej, zawierającej między innymi rytuksymab i cytarabinę, a następnie konsolidację i przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. W przypadku chorych niezakwalifikowanych do przeszczepu, można zastosować schematy wielolekowe, takie jak R-CHOP czy R-Hyper-CVAD. W przypadku pacjentów starszych i/lub w gorszym stanie sprawności, można zastosować mniej obciążający schemat, jak na przykład BR, R-CVP lub rytuksymab w monoterapii.

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.

Alternatywne technologie medyczne

W wytycznych ESMO 2018 i ESMO 2017, obok ibrutynibu, jako terapię w leczeniu choroby nawrotowej lub opornej na leczenie wymieniany jest lenalidomid oraz temsyrolimus. W rekomendacjach NCCN

2019 wymieniono lenalidomid obok ibrutynibu 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. Dodatkowo 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.

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid) jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Temsyrolimus (produkt leczniczy Torisel) jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*). Substancje te, podobnie jak ibrutynib, nie są refundowane w omawianym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ibrutynib jest małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib 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 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.

Zarejestrowane wskazania to:

1. w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka;
2. w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukaemia*)
3. w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
4. w monoterapii 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.

Wnioskowane wskazanie jest zbieżne z podanym w pozycji 1.

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- kontynuację (3,5 letni follow-up) randomizowanego badania z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*, RCT) RAY [MCL3001], w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem u pacjentów z R/R MCL(nawrotowym bądź oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka): Rule 2018. Do badania włączono 280 pacjentów.
- 3 przeglądy systematyczne:
 - Caldeira 2019 – celem przeglądu była charakterystyka ryzyka nadciśnienia tętniczego i migotania przedsionków (AF) jako zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych ibrutynibem. Do przeglądu włączono 2580 pacjentów z 8 badań RCT, z czego 54,7% pacjentów było leczonych ibrutynibem. Okres trwania leczenia: mediana follow up 9,4-43 miesięcy w zależności od badania,

- Brown 2018 – celem przeglądu była charakterystyka ryzyka wystąpienia poważnych krwotoków (MH) u pacjentów z nowotworami złośliwymi z komórek B leczonych ibrutynibem oraz ocena potencjalnych czynników ryzyka dla MH związanych z przyjmowaniem leków przeciwplatek (AP) lub antykoagulacyjnych (AC). W analizie uwzględniono 1768 pacjentów leczonych ibrutynibem (1345 pacjentów leczonych wyłącznie ibrutynibem i 423 pacjentów leczonych ibrutynibem w skojarzeniu z innymi lekami), z czego 381 pacjentów (21,5%) miało chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Okres trwania leczenia: ibrutynibem 11,0 miesięcy, 13,1 miesiąca w badaniach RCT i 5,8 miesiąca u pacjentów leczonych komparatorami w badaniach RCT,
- Ganatra 2018 – celem przeglądu była charakterystyka częstości występowania AF związanej z leczeniem ibrutynibem. W ramach przeglądu uwzględniono 2166 pacjentów z 16 różnych badań. Okres trwania leczenia: mediana follow-up od 9,4 do 32 miesięcy w zależności od badania.
- 4 badania obserwacyjne, retrospektywne:
 - Jain 2018 – celem badania była ocena długoterminowych wyników i przeżycia pacjentów po odstawieniu ibrutynibu. Do badania włączono 80 pacjentów, którzy przerywali terapię ibrutynibem z różnych powodów;
 - Mock 2018 – celem badania była ocena ryzyka wystąpienia krwawienia związana z leczeniem. Do badania włączono 70 pacjentów; Okres trwania leczenia: średnia 406 dni, zakres (11-1637).
 - Smith 2018 – celem badania była ocena współczesnych terapii w leczeniu nawrotowych, opornych na leczenie MCL. W analizie uwzględniono 140 pacjentów z MCL, w tym: 16 (12,6%) leczonych ibrutynibem. Okres leczenia: pacjenci leczeni w latach 2004 – 2015.
 - Varughese 2018 – celem badania była ocena bezpieczeństwa ibrutynibu w leczeniu nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej, w tym MCL. W analizie uwzględniono 378 pacjentów, w tym: 165 (44%) z CLL, 61 (16%) z MCL w, 52 (13%) z DLBCL i 34 (9%) pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM). Okres leczenia: 5 lat (styczeń 2012 – grudzień 2016).

W ramach powyższych badań skuteczność oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

- CR – ang. *Complete response*, odpowiedź całkowita;
- DOR – ang. *duration of response*, czas trwania odpowiedzi
- PFS – ang. *Progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;
- ORR – ang. *Objective response ratio*, odsetek obiektywnych odpowiedzi;
- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite.

Celem wskazania siły interwencji posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio* – hazard względny;
- RR – ang. *Risk ratio* – ryzyko względne.

Skuteczność

Rule 2018

Osiemdziesięciu siedmiu (23,5%) pacjentów odnoszących korzyści z terapii ibrutynibem po zakończeniu pierwotnego badania wzięło udział w otwartym badaniu dostępu (ang. access study) -

CAN3001, spośród tych pacjentów ibrutynib otrzymywało 58,6% badanych. W całej populacji mediana czasu obserwacji wyniosła 41,4 (95%CI: 37,3-43,9) miesięcy, mediana ekspozycji na leczenie 11,1 (0,03-76,9) miesięcy. Około jedna trzecia pacjentów (n = 115, 31,1%) otrzymywało ibrutynib przez ≥ 2 lata; 83 (22,4%) i 62 (16,8%) pacjentów było leczonych przez okres odpowiednio ≥ 3 i > 4 lat. Wskaźniki przerwania leczenia ze względu na progresję choroby, działaniaa niepożądane i zgony wyniosły odpowiednio 59,2%, 10,3% i 5,1%. Mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 12,5 (95%CI: 9,8-16,6) i 26,7 (95%CI: 22,5- 38,4) miesięcy.

Pacjenci przyjmujący ibrutynib w drugiej linii uzyskiwali lepsze wyniki niż ci leczeni w późniejszych liniach (> 1 wcześniejsza linia): mediana PFS wynosiła 25,4 (95%CI: 17,5-57,5) miesięcy, mediana OS nie została osiągnięta (95%CI: 36,0-nie do oszacowania). Ogólna odpowiedź (ORR; 77,8%) i częściowa odpowiedź (CR, 37,4%) były częstsze w drugiej linii w porównaniu z liniami późniejszymi, a mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 35,6 miesiąca i była dwukrotnie dłuższa w porównaniu zastosowaniem leku w późniejszej linii leczenia.

U pacjentów osiągających CR w wyniku leczenia ibrutynibem, mediana PFS (95%CI: 47,6 miesięcy-NE), OS (95% CI: NE-NE) i DOR (95% CI: 45,8 miesięcy-NE) nie zostały osiągnięte; długość trwania odpowiedzi była niezależna od długości wcześniejszego leczenia. U pacjentów z częściową odpowiedzią, długookresowa analiza zbiorcza wykazała, że DOR był dłuższy w przypadku stosowania ibrutynibu w drugiej linii w porównaniu do późniejszej linii leczenia (22,1 vs 8,3 miesięcy).

Dodatkowo warto przytoczyć wyniki 3-letniego follow-up badania RAY (opisane we wcześniejszej publikacji Rule 2018), w którym porównano efektywność ibrutynibu z temsyrolimusem u pacjentów z R/R MCL. Mediana PFS była istotnie statystycznie dłuższa o ponad 9 miesięcy dla ibrutynibu niż temsyrolimusu (15,6 vs 6,2 miesiąca, HR=0,45 [95% CI 0,35-0,60]); co było spójne z wynikami analizy pochodzącej z głównego badania. Mediana PFS dla ibrutynibu była dłuższa w stosunku do temsyrolimusu, niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia, a różnica mediany PFS między pacjentami leczonymi ibrutynibem a temsyrolimusem była największa u osób, które otrzymały wcześniej 1 linię leczenia w porównaniu z osobami, które były uprzednio leczone więcej niż jedną terapią:

- 1 poprzednia linia – 25,4 vs 6,2 miesiąca, HR=0,40 (95% CI 0,25-0,64);
- powyżej 1 linii – 12,1 vs 6,0 miesięcy, HR=0,53 (95% CI 0,38-0,73).

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w follow-up był zgodny z analizą pierwotną (77% dla ibrutynibu vs. 47% dla temsyrolimusu, OR=4,27 [95% CI 2,47-7,39], p <0,0001), większy odsetek pacjentów otrzymujących ibrutynib osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) (23%) aniżeli pacjentów otrzymujących temsyrolimus (3%). Wyniki ORR dla ibrutynibu były podobne, niezależnie od zakresu wcześniejszego leczenia (75% vs 78% odpowiednio dla pacjentów stosujących 1 linię leczenia i pacjentów leczonych więcej niż 1 linię leczenia). Jednakże częstość występowania CR była dwukrotnie wyższa u pacjentów leczonych ibrutynibem, którzy otrzymali tylko 1 wcześniejszą terapię, niż u pacjentów, którzy otrzymali więcej niż 1 linię leczenia: 33% vs 16%. Całkowity średni czas trwania odpowiedzi (DOR) wynosił 23,1 miesiąca (95% CI 16,2-28,1) dla ibrutynibu i 6,3 miesiąca (95% CI 4,7-8,6) dla temsyrolimusu.

Jain 2018

łącznie 80 pacjentów przerwało leczenie ibrutynibem w okresie około 6 lat. Czterech (5%) otrzymało ibrutynib jako leczenie pierwszej linii, 76 (95%) leczono z powodu nawrotowego / opornego na leczenie MCL. Czterdzieści osiem pacjentów (60%) otrzymywało ibrutynib w monoterapii, 28 w skojarzeniu z rytuksymabem (35%) i 4 w skojarzeniu z karfilzomibem (5%).

Przyczyny odstawienia ibrutynibu to:

- progresja (n = 41, 51%),
- nietolerancja (n = 20, 25%, 6 nawracające infekcje, 6 toksyczność, 4 migotanie przedsionków i 4 krwawienia / łatwe powstawanie siniaków),
- wybór pacjenta (n = 7, 9%),

- przeszczep komórek macierzystych (SCT; n = 5, 6%),
- nowotwory (n = 4, 5%) (n=2 z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, n=1 związany z leczeniem mielodysplazji, n=1 rak żołądkowo-przełykowy),
- inne przyczyny (n = 3; 4%, n=1 problemy finansowe, n=1 zgon z nieznanego powodów, n=1 rezygnacja z leczenia).

Czas przyjmowania ibrutynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja wynosił (zakres) – 7,1 (0,3-48) miesięcy, 13,1 (4,1-43,3) miesięcy dla pacjentów, którzy zmienili leczenie; 12 (1-59) miesięcy dla pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia, 4 (4-36,5) miesięcy na dla tych, którzy zostali poddani SCT i 4,3 (2-42) miesięcy, dla tych pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wystąpienia drugiego nowotworu.

Mediana okresu obserwacji po odstawieniu ibrutynibu wynosiła 38 miesięcy. Mediana przeżycia po zakończeniu terapii wynosiła 11 miesięcy (z wyłączeniem 8 pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu SCT i / lub innych przyczyn). Trzyletnie przeżycie uzyskało 25% pacjentów.

U pacjentów z progresją choroby przeżycie było krótsze i wynosiło 9 miesięcy (P = 0,14) w porównaniu do pacjentów, którzy przerwali leczenie z innych powodów (25 miesięcy w przypadku nietolerancji, 12 miesięcy w przypadku wystąpienia drugiego nowotworu, 28 miesięcy w przypadku pacjentów zmieniających leczenie). Wykazano, iż prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu progresji choroby / zmiany leczenia wzrastało wraz z czasem trwania terapii (P <0, 0001). Brak kontynuacji leczenia ibrutynibem po 18 miesiącach spowodowany był głównie progresją/ zmianą leczenia, podczas gdy przerwanie z powodu innych powodów odbywało się w pierwszych 12 miesiącach terapii. Mediana przeżycia nie została osiągnięta u tych pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu SCT lub z innych przyczyn.

Smith 2018

W terapii II rzutu nawrotowego, opornego na leczenie MCL pacjenci otrzymywali bendamustynę lub ibrutynib. Odnotowano wzrost odsetka 1-rocznego OS z 32,1% (24,8-39,6) w latach 2005-2011, do 50,5% (39,9-60,1) w latach 2012-2016. Pomimo, że pacjenci leczeni ibrutynibem byli starsi w porównaniu do większość pozostałych grup (mediana wieku 77,5 lat) odnotowano u nich najlepsze wyniki 1 rocznego OS 60,6% (39,5-76,4).

Bezpieczeństwo

Caldeira 2019

Analiza wykazała, że terapia ibrutynibem prawie 3-krotnie zwiększała ryzyko nadciśnienia RR= 2,82 (95% CI 1,52-5,23; wartość p <0,001). Ponadto Ibrutynib prawie 5-krotnie zwiększał ryzyko migotania przedsionków RR=4,69 (95% CI 2,17-7,64, p <0,001).

Brown 2018

Krwawienie wystąpiło u 39% pacjentów, u 3% krwawienia ≥ 3 stopnia. Najczęstszymi krwawieniami były:

- stłuczenia (10,6%),
- krwawienia z nosa (7,9%),
- zwiększona skłonność do siniaków (5,2%) i wybroczyny (6,4%), które w większości przypadków były 1 lub 2 stopnia.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia wynosiła 49 dni (zakres, 1-784). Krwawienia miały podobny przebieg u pacjentów leczonych ibrutynibem w monoterapii i u pacjentów przyjmujących ibrutynib w skojarzeniu z innymi lekami (odpowiednio 39% i 40%).

Wyniki z badań RCT włączonych do przeglądu wskazują, że krwawienia 1. lub 2. stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych ibrutynibem (268/756, 35%) w porównaniu do komparatorów (113/749, 15%). Krwawienia ≥ 3 stopnia występowały niezbyt często i z podobną częstotliwością zarówno u pacjentów leczonych ibrutynibem jak i komparatorami (25/756, 3% vs. 17/749, 2%,

odpowiednio). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego krwawienia była podobna (pacjenci leczeni ibrutynibem vs komparatorami odpowiednio 56 dni [zakres 1-695] vs 43 dni [zakres 1-639]).

Pacjenci (wyniki z badań RCT) kontynuowali leczenie ibrutynibem dłużej w porównaniu do pacjentów leczonych komparatorami, średni czas trwania leczenia ibrutynibem 11,0 miesiący, 13,1 miesiąca i 5,8 miesiąca u pacjentów leczonych komparatorami. Wskaźnik występowania krwawień (ang. exposure adjusted incidence rates, EAIRs) był wyższy u pacjentów leczonych ibrutynibem niż u pozostałych pacjentów (53,4, 41,0 i 24,0 na 1000 osobo-miesiący odpowiednio dla pacjentów leczonych ibrutynibem (ze wszystkich badań włączonych do przeglądu) , pacjentów leczonych ibrutynibem (z badań RCT) i pacjentów leczonych komparatorami (z RCT)).

Częstość występowania MH (poważne krwotoki) u pacjentów leczonych ibrutynibem wynosiła 4,1% z EAIR 3,6 na 1000 osobo-miesiący. Częstość MH była wyższa wśród pacjentów z MCL niż wśród osób z CLL (25/381, 6,6% vs. 44/1165, 3,8%). Częstość występowania MH była podobna u pacjentów leczonych ibrutynibem w skojarzeniu z innymi lekami i pacjentów leczonych ibrutynibu w monoterapii (4,2% i 4,0%) z wartościami w skali EAIR 3,8 i 3,0 na 1000 osobo-miesiący, odpowiednio.

Wyniki z badań RCT wskazują, że częstość występowania MH była wyższa u pacjentów leczonych ibrutynibem vs komparatorem (4,4% vs. 2,8%); jednak EAIRs był podobny między grupami (3,2 vs. 3,1 na 1000 osobo-miesiący). Wyższy EAIR zaobserwowano u pacjentów z MCL niż u pacjentów z CLL w obu ramionach. Dla pacjentów z CLL współczynnik MH wynosił 3,1% dla ibrutynibu i 2,0% dla komparatorów, EAIR nie różnił się pomiędzy grupami (2,2 vs. 2,1 na 1000 osobo-miesiący). Częstość MH u pacjentów z MCL (n = 139) wynosiła 10,1% w przypadku pacjentów leczonych ibrutynibem vs 6,5% u pacjentów leczonych komparatorami, EAIR wynosił odpowiednio 7,4 vs 9,4 na 1000 osobo-miesiący.

Zgłoszono 6 śmiertelnych zdarzeń MH u pacjentów leczonych ibrutynibem, 0 w przypadku pacjentów leczonych komparatorami. U trzech pacjentów z badań RCT zgon nastąpił z powodu pęknięcia tętniaka aorty brzusznej, krwiaka podtwardówkowego, pozabiegowego krwotoku. Trzy dodatkowe zgony nastąpiły w wyniku krwotoku śródczaszkowego, krwotoku dokomorowego, krwiaka podtwardówkowego. MH doprowadziło do przerwania leczenia u 1% wszystkich leczonych ibrutynibem.

Ganatra 2018

Na podstawie 16 przeanalizowanych badań częstość występowania migotania przedsionków (ang. atrial fibrillation, AF) związanej z leczeniem ibrutynibem wynosiła 5,77 na 100 osobo-lat. Jest to wartość wyższa w stosunku do wartości wcześniej zgłaszanych podczas leczenia ibrutynibem i wyższa w porównaniu do częstości występowania incydentów AF w populacji ogólnej.

Mock 2018

Krwawienie dowolnego stopnia wystąpiło u 56% pacjentów, w większości 1 lub 2 stopnia (siniaki i krwawienia z nosa). Duże krwawienia, zdefiniowane jako stopień 3, wystąpiło u 19% pacjentów, Niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <12 g / dL, współczynnik ryzyka [HR], 5,0; 95% przedział ufności [CI], 1,4-18,2; P =0,02) i podniesiony Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (> 1,5; HR, 9,5, 95% CI, 2,7-33,5; P <0,01) w momencie rozpoczęcia terapii ibrutynibem związany był ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia. Wśród pacjentów z dużym krwawieniem większość pacjentów również przyjmowała leki przeciwplatekcyjne (70%), antykoagulanty (17%) lub inhibitory CYP 3A4 (7%), z czego 13% przyjmowała zarówno leki przeciwplatekcyjne jak i leki przeciwzakrzepowe. Zastosowanie zarówno terapii przeciwplatekowej, jak i antykoagulacyjnej znacznie zwiększyło ryzyko poważnych krwawień (HR, 19,2; 95% CI, 2,3-166,7; P <0,01).

Rule 2018

U niektórych pacjentów występowały czynniki ryzyka sercowego, które mogły predysponować do wystąpienia migotania przedsionków (AF) i arytmii: prawie połowa pacjentów miała nadciśnienie, a 14% miało AF lub arytmie w wywiadzie. Wśród tych ostatnich, AF nie powtórzyły się w większości przypadków (70%) podczas leczenia ibrutynibem. Objawowe migotanie przedsionków, które wystąpiło

u 6,5% pacjentów leczonych w wydłużonym okresie obserwacji było do opanowania, nie powodowało przerwania stosowania ibrutynibu, natomiast spowodowało zmniejszenia dawki leku u dwóch pacjentów. Brak było poważnych krwawień u pacjentów z AF otrzymujących antykoagulanty i/ lub leki przeciwplatekcyjne (AC/AP) w profilaktyce udaru.

Varughese 2018

Poważne zakażenie rozwinęło się u 43 (11,4%) pacjentów, głównie w pierwszym roku leczenia ibrutynibem. Spośród nich u 23 (53,5%) pacjentów rozwinęły się inwazyjne infekcje bakteryjne, u 16 (37,2%) inwazyjne infekcje grzybicze (IFI). U większości pacjentów (62,5%), u których pojawiły się IFI w wyniku leczenia ibrutynibem, brak było klasycznych klinicznych czynników ryzyka zakażenia grzybiczego (tj. neutropenia, limfopenia i przyjmowanie kortykosteroidów). Zakażenie spowodowało zgon u 6 z 43 pacjentów (14%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach (w tym we wnioskowanym wskazaniu), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Większość odnalezionych dowodów charakteryzuje niska jakość w hierarchii badań naukowych – badania obserwacyjne, retrospektywne (Varughese 2018, Smith 2018, Jain 2018, Mock 2018).
- W badaniach Varughese 2018, Smith 2018 nie podano informacji o dawkowaniu ibrutynibu.
- W części badań dotyczących bezpieczeństwa wyniki podawano łącznie zarówno dla pacjentów z MCL jak i dla pacjentów z innymi nowotworami z komórek B.
- W części badań dotyczących bezpieczeństwa pacjenci mogli przechodzić z ramienia komparatora na leczenie ibrutynibem, co może zaburzać otrzymane wyniki.

Efektywność technologii alternatywnych

Lenalidomid

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w wielośrodowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy II, w porównaniu do monoterapii lekiem z wyboru badacza, u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy (badanie MCL-002).

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczka, u których rozmiar guza można było zmierzyć za pomocą tomografii komputerowej. Pacjenci musieli być poddani wcześniej leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednego schematu chemioterapii. Ponadto, pacjenci w chwili włączenia do badania nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i (lub) przeszczepu.

Mediana PFS wynosiła 37,6 [24,0; 52,6] mies. Odpowiedź całkowita (CR) uzyskało 4,7% pacjentów. Odpowiedź częściową uzyskało 35,3% pacjentów.

W badaniu MCL-002, w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat, ITT) wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby zgonów w ciągu 20 tygodni w grupie otrzymującej lenalidomid - 22/170 (13%) w porównaniu do 6/84 (7%) w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów z dużym rozmiarem guza wartości te wynosiły odpowiednio 16/81 (20%) i 2/28 (7%).

Temsylolimus

Wyniki skuteczności wskazanego komparatora w porównaniu z ibrutynibem przedstawiono w badaniu Rule 2018.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu ibrutynibu, lenalidomidu i temsyrolimusu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ, Komunikatu DGL za styczeń-listopad 2018 r. oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii ibrutynibem jednego pacjenta wynosi ██████████, PLN netto. Roczny koszt terapii jednego pacjenta to ██████████ PLN netto.

Oszacowania na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia i Komunikat DGL wskazują, że koszty terapii 1 pacjenta wynosić może odpowiednio (w zależności źródła danych Obwieszczenie MZ/komunikat DGL):

- 3 miesięczna terapia: 104,52 tys. PLN/45,62 tys. PLN
- Roczna terapia: 423,89 tys. PLN/ 185,00 tys. PLN

Koszy terapii 1 pacjenta technologiami alternatywnymi wynoszą odpowiednio (Obwieszczenie MZ/komunikat DGL):

- Lenalidomid:
 - 3 miesięczna terapia: 55,91 tys. PLN / 49,69 tys. PLN
 - Roczna terapia: 226,73 tys. PLN / 201,53 tys. PLN
- Temsyrolimus
 - 3 miesięczna terapia: 22,43 tys. PLN / 5,37 tys. PLN
 - Roczna terapia: 75,21 tys. PLN / 18,01 tys. PLN

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

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie minimalnej (77) i maksymalnej (174) średniej liczby osobołat terapii pacjentów leczonych ibrutynibem na przestrzeni całego roku trwania programu lekowego przedstawionego w analizie weryfikacyjnej do wniosku refundacyjnego o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7, C83.1)”.

Koszty leku przyjęto na podstawie zlecenia MZ, obwieszczenia MZ lub komunikatu DGL.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt leczenia ibrutynibem wskazanej populacji docelowej wyniesie (w skali 3 miesięcy):

- ██████████ PLN do ██████████ PLN (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 8,05 / 3,51 mln PLN do 18,19 / 7,94 mln PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

W skali 1 roku koszt leczenia ibrutynibem wyniesie:

- od ██████████ PLN do ██████████ PLN (wartość netto na podstawie Zlecenia MZ);
- od 32.64 / 14.25 mln PLN do 73.76 / 32.19 mln PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ / Komunikatu DGL).

Ograniczenia analizy

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne 4 organizacji w zakresie omawianego problemu zdrowotnego:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- British Society for Haematology (BSH) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017, 2018
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019

W rekomendacjach NCCN z 2019 roku zaznaczono, że stosowanie ibrutynibu w monoterapii lub w połączeniu z rytuksymabem jest jedną z preferowanych opcji leczenia II linii MCL u pacjentów z krótkim czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (< oczekiwana mediana PFS) obok acalabrutynibu, lenalidomidu ± rytuksymab oraz wenetoklaksu. Natomiast u pacjentów z dłuższym czasem odpowiedzi na wcześniejszą chemioimmunoterapię (> oczekiwana mediana PFS) ibrutynib został wymieniony pośród innych zalecanych schematów.

W wytycznych ESMO z 2018 roku dotyczących terapii pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na złośliwe postaci chłoniaków wśród opcji leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie MCL wymienia się: ibrutynib, lenalidomid ± rytuksymab, temsyrolimus ± rytuksymab i bortezomib.

W brytyjskich wytycznych BSH 2018 wskazano, iż ibrutynib stosowany w monoterapii jest najbardziej aktywną cząsteczką w przypadku nawrotów choroby i powinien zostać rozważony jako opcja leczenia.

Europejskie rekomendacje ESMO z 2017 w przypadku kolejnego nawrotu choroby zalecają rozważenie ukierunkowanego leczenia takiego jak: ibrutynib, lenalidomid, temsyrolimus, bortezomib (najlepiej w połączeniu z chemioterapią), alternatywnie – powtórzenie poprzedniego schematu terapeutycznego (w przypadku długotrwałej remisji).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia : 21.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1007.2019.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kapsułki á 140mg we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), 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 z późn. zm.), na podstawie 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 (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: L83.8) oraz raportu nr OT.422.20.2019 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych