



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 69/2019 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: agresywny chłoniak nieziarniczny
(ICD-10: C85.7)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde à 140 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej do agresywnej postaci chłoniaka, nazywana jest zespołem lub transformacją Richtera (ang. Richter's syndrome, TR). Zespół Richtera rozpoznaje się u około 10% chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL).

Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji (w 80% rozlane chłoniaki z dużych limfocytów B - DLBCL) charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem niż postaci de novo i znaczną opornością na chemioterapię. Rokowanie w zespole Richtera jest złe, mediana czasu przeżycia wynosi około 8 miesięcy.

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do leków, produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu „agresywny chłoniak nieziarniczny,” będący wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej (wykluczono chłoniaka z komórek płaszczka). Lek jest finansowany w ramach obowiązującego programu lekowego B.92. „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”. Wskazanie z wniosku wykracza jednak poza zapisy rejestracyjne dla produktu Imbruvica. Należy zaznaczyć, iż jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)” jest: progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka, natomiast dane przekazane z MZ nie zawierają informacji, jaki program wcześniej był zastosowany u chorego program lekowym.



Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie retrospektywne Winter 2017 oraz 6 publikacji opisujących 10 przypadków pacjentów z zespołem Richtera (Tsang 2015, Giri 2015, Chan 2016, Fischer 2017, Master 2017 i Albi 2017). Wszystkie badania są dowodami niskiej jakości

Wśród 10 opisanych przypadków, 6 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, a 3 pacjentów odpowiedź częściową na leczenie ibrutynibem. Większość opisanych postaci transformacji Richtera (RT) CLL do DLBCL to typ z aktywowanych limfocytów B (ABC), a w chłoniakach DLBCL ABC de novo uzyskuje się odpowiedzi na ibrutynib w 41% przypadków. Należy zaznaczyć, że w analizie Mayo Clinic (Tsang 2015) opisano 4 chorych, u których tylko jeden uzyskał CR. W przytaczanej analizie Winter (analiza retrospektywna), wśród 13 chorych z RT, leczonych ibrutynibem, 6-miesięczny PFS wyniósł niecałe 20% (mediana PFS w tej grupie 3 miesiące). Podobne dane dla 4 chorych (1 przypadek stabilizacji choroby SD) pochodzą z retrospektywnej analizy włoskiej (Visentin et al, BJH, 2018 - nie ujęte w opracowaniu). Ponadto opisano również przypadki RT w trakcie terapii ibrutynibem (Innocenti et al, Hemat Oncol, 2017), stąd konieczna jest informacja o wcześniejszym leczeniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Jedynie w 2 publikacjach Tsang 2015 i Albi 2017 zawarto informację, że leczenie ibrutynibem u pacjentów z transformacją CLL było dobrze tolerowane.

Na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego można stwierdzić, że 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

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nier refundowanej alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: chłoniak nieziarniczny będący wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej.

Koszty 3 miesięcznej terapii adjuwantowej lekiem ibrutynib wynoszą około ■■■■■■■■■■, natomiast rocznej około ■■■■■■■■■■

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

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

Wytyczne kliniczne (PTHiT PALG 2016, ESMO 2015, BSH 2018), jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, wymieniają immunochemioterapię opartą o schemat R-CHOP i allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są finansowane ze środków publicznych.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib) u pacjentów z transformacją przewlekłej białaczki limfocytowej do agresywnej postaci chłoniaka nieziarniczego, jest brak udowodnionej skuteczności. Istotne jest, aby przed podjęciem jakiegokolwiek decyzji wniosek został uzupełniony o dane o wcześniej przeprowadzonym leczeniu, o informacje czy pacjent był już leczony ibrutinibem w programie terapeutycznym, czy zastosowano jakąkolwiek inną terapię i z jakim skutkiem. Bez uzyskania kompletu informacji o przebiegu dotychczasowego leczenia trudno uznać decyzję o dostępie do analizowanej terapii za racjonalnie uzasadnioną.

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.422.19.2019, „Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczy (ICD-10: C85.7)”, data ukończenia: 13.03.2019 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.