



Opinia nr 23/2019

z dnia 22 marca 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7) (chłoniak nieziarniczny będący wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, natomiast z wykluczeniem chłoniaka z komórek płaszczą)

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania ibrutynibu w ocenianym wskazaniu odnaleziono dowody niskiej jakości (1 badanie retrospektywne i opisy przypadków. Wyniki odnalezionych badań sugerują możliwą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii, niemniej jednak brak jest informacji na ile dostępne wyniki z badań są istotne klinicznie. Z retrospektywnego badania Winter 2017, do którego włączono dane 18 pacjentów z zespołem Richtera wynika, że mediana czasu do progresji choroby wynosiła 3 miesiące, zaś mediana przeżycia całkowitego 7,2 miesiąca. Natomiast wyniki z opisu przypadków wskazują, że czas do wystąpienia progresji wynosił od 3 miesięcy do 16 miesięcy (dane dla 10 pacjentów)

Warto również wskazać, że wytyczne kliniczne nie wymieniają ibrutynibu jako opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak



nieziarniczny (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 chłoniaka nieziarniczego będącego wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, natomiast wykluczono chłoniaka z komórek płaszczka.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Transformacja przewlekłej białaczki limfocytowej do agresywnej postaci chłoniaka, w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, zaliczanego do chłoniaków nieziarnicznych) (80%) i rzadziej: B-komórkowej białaczki proliferycyjnej (B-PLL, ang. *B-Cell Prolymphocytic Leukemia*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin Lymphoma*), nazywana jest zespołem lub transformacją Richtera (ang. *Richter's syndrome*).

Zespół Richtera rozpoznaje się u około 10% chorych z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), najczęściej rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B DLBCL (80%). Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne, jako terapie, które można zastosować u chorych z transformacją Richtera, wymieniają immunochemioterapię opartą o schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winteryna, prednizolon) i allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Wszystkie z wyżej wymienionych opcji terapeutycznych są obecnie finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym i charakterem zlecenia uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ibrutinib jest silnym, małowczątkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica jest wskazany:

- 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.

Wnioskowane wskazanie dotyczy agresywnego chłoniaka nieziarniczego będącego wynikiem transformacji przewlekłej białaczki limfocytowej, z wykluczeniem chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) co jest wskazaniem wykraczającym poza zapisy rejestracyjne dla produktu Imbruvica.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 badanie retrospektywne Winter 2017: do badania włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B leczonych ibrutynibem w latach 2013 – 2016. 54 pacjentów spełniło kryteria włączenia, z których 36 miało nowo rozpoznanego chłoniaka, a 18 transformację choroby (13 miało transformację z przewlekłej białaczki limfatycznej);
- 6 publikacji opisujących 10 przypadków pacjentów z zespołem Richtera (Tsang 2015, Giri 2015, Chan 2016, Fischer 2017, Master 2017 i Albi 2017), u których nastąpiła transformacja Richtera (RT), przeważnie do postaci DLBCL.

Skuteczność kliniczna

Winter 2017

Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR – ang. *overall response rate*) dla całej kohorty wynosił 28%, przy czym 5 pacjentów osiągnęło pełną odpowiedź (CR – ang. *complete response*), a 10 osiągnęło częściową odpowiedź (PR – ang. *partial response*). ORR w subpopulacji RT wyniósł 46,0% (1 CR, 5 PR). Mediana przeżycia całkowitego (OS - ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji (PFS - ang. *progression free survival*) choroby w subpopulacji RT wynosiła odpowiednio 7,2 mies. i 3 mies.

Opisy przypadków

We wszystkich opisanych przypadkach, początkową terapią po rozpoznaniu RT była standardowa chemioterapia. Jednak terapia standardowa nie dawała zadowalającej odpowiedzi i pacjentom tym zdecydowano się podawać ibrutynib w dawce od 140 mg do 420 mg na dobę. Wśród 10 opisanych przypadków, 6 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, a 3 pacjentów odpowiedź częściową na leczenie ibrutynibem. Pozostały 1 pacjent zmarł w trakcie terapii w wyniku mukormykozy płucnej (rozpoznanej przed leczeniem ibrutynibem). W przypadku 5 chorych przedstawiono informację o wystąpieniu progresji choroby po lub w trakcie leczenia ibrutynibem. Czas do wystąpienia progresji wynosił od 3 miesięcy do 16 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Winter 2017

W publikacji nie przedstawiono danych odnośnie bezpieczeństwa analizowanego leku.

Opisy przypadków

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

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica 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 wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia analizy

- Zarówno w badanie retrospektywne Winter 2017 jak i opisy przypadków są dowodami niskiej jakości zgodnie z hierarchią doniesień naukowych;
- W badaniu nie podano dawkowania IBR u pacjentów z zespołem Richtera, wobec powyższego niemożliwa jest ocena czy podobne efekty mogą być uzyskane również w praktyce klinicznej;
- Nie odnaleziono dowodów na skuteczność ibrutynibu w analizowanym wskazaniu, w których pacjenci stosowaliby dawkę leku zgodną z dawką wnioskowaną.

Efektywność technologii alternatywnych

W rozważanym przypadku brak jest aktywnego leczenia alternatywnego.

Ocena konkurencyjności cenowej

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące chorych z transformacją Richtera:

- Polskie Towarzystwo Hematologii i transfuzji, Polskie Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PTHiT PALG) 2016,
- British Society for Haematology (BSH) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015

U pacjentów z transformacją Richtera dwie rekomendacje, polska PTHiT PALG 2016 i europejska ESMO 2015, wskazują na stosowanie immunochemioterapii R-CHOP, natomiast wytyczne brytyjskie BSH 2018 i europejskie ESMO 2015 zalecają stosowanie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.623.2019.2.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica, (ibrutynib), kapsułki twarde à 140 mg we wskazaniu agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.19.2019, „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7)”, data ukończenia: 13.03.2019 r.