



Opinia nr 39/2019

z dnia 24 maja 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, 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: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p, 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 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p.

Zgodnie z wynikami badania RESONATE ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem istotnie statystycznie wydłużał zarówno przeżycie całkowite jak i przeżycie wolne od progresji. Dodatkowo (w ocenie niezależnej komisji) zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że ibrutynib w porównaniu z ofatumumabem zwiększał ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ryzyko wystąpienia zakażeń ogółem. Zmniejszał natomiast ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją. Dla pozostałych punktów nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Wszystkie z odnalezionych rekomendacji klinicznych potwierdzają i zalecają skuteczność stosowania ibrutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p.



Powyższe znajduje uzasadnienie w Rekomendacji nr 23/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C.91.1)” dotyczącej tego samego wskazania, odnoszącej się pozytywnie do wnioskowanego wskazania.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p (ICD-10: C91.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL; ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia* – CLL/SLL) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio:

- powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A),
- 3–10 lat w okresie pośrednim choroby (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B),
- poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym choroby (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C).

Jedyną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

CLL uważa się za chorobę o łagodnym przebiegu, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w której zgony głównie są związane z progresją. Taki przebieg występuje jednak u <30% chorych. U pozostałych choroba może przebiegać od początku agresywnie i doprowadzić do zgonu w ciągu 2-3 lat lub po fazie łagodnego przebiegu kończyć się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach).

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalisib) oraz Venclxyto (wenetoklaks).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ibrutinib jest małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutinib 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 (chłoniak z komórek płaszczka), chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL – *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica jest zarejestrowany do stosowania:

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

Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia populacji obecnie leczonej w programie lekowym B.92 „Ibrutinib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” o pacjentów bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53: z wczesnym nawrotem choroby (do 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) po I. linii leczenia z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20 w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną w pierwszej linii lub z opornością na chemioimmunoterapię niezależnie od linii leczenia.

Zatem wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do wskazania rejestracyjnego wymienionego w pozycji trzeciej.

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

W ramach analizy klinicznej włączono badanie RESONATE, bezpośrednio porównujące stosowanie ibrutinibu (IBR) ze stosowaniem ofatumumabu (OFA). Do badania włączono 391 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,4 miesiąca (zakres 0,1-16,6).

Badania RESONATE nie było zaślepione, więc w tym zakresie ryzyko błędu systematycznego należy ocenić na wysokie. W pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie lub nieznanne.

Do oceny skuteczności praktycznej włączono 1 retrospektywne badanie jednoramienne Winqvist 2016, w ramach którego zaprezentowano wyniki dla populacji z nawrotową/oporną CLL bez obecności del(17p)/mTP53.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny;
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*)

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*)
- całkowita odpowiedź (CR, ang. *complete response*)
- całkowita odpowiedź z niekompletną regeneracją szpiku kostnego (CRI, ang. *complete remission*)
- częściowa guzkowa odpowiedź na leczenie (nPR, ang. *nodular partial response*)
- częściowa odpowiedź (PR, ang. *partial response*)
- stabilna choroba (SD, ang. *stable disease*)
- progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*)
- częściowa odpowiedź z limfocytozą (PR-L, ang. *partial response with lymphocytosis*);

Punkty końcowe odnosiły się do oceny w przy pomocy następujących skalach/kwestionariuszy:

- Skala sprawności WHO/ECOG – ocena sprawności w skali 0-5 gdzie: 0 oznacza sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, a 5 zgon.
- Kwestionariusz FACiT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) - narzędzie służące do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem u pacjentów poddawanych terapii z powodu obecności chorób przewlekłych. Zmęczenie postrzegane jest jako spadek energii, słabość oraz obniżenie aktywności. Każde pytanie oceniane jest w pięciostopniowej skali 0–4. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 - 30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) - punktowy kwestionariusz, który składa się z kilku części oceniających: ogólny stan zdrowia, stan funkcjonalny; objawy chorobowe; pytania dodatkowe. Każdy z parametrów oceniany jest w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym lepsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz EORTC QLQ CLL16 - 16 pytań dotyczących oceny objawów związanych z CLL. Kwestionariusz podzielony jest na kilka części dotyczących: zmęczenia, skutków ubocznych leczenia, objawów choroby, zakażeń, aspektów społecznych, przyszłych problemów zdrowotnych. Każdy z parametrów mierzony jest w skali 1–4, a wyniki przeliczane są na ocenę w skali 0–100. Im większa wartość liczbowa, tym gorsza jakość życia pacjenta.
- Kwestionariusz stanu zdrowia HCQ (ang. *Health Change Questionnaire*) - zawiera jedno pytanie, w którym pacjent proszony jest o ocenę ogólnej zmiany w stanie zdrowia od momentu rozpoczęcia badania. Odpowiedzi w kwestionariuszu HCQ uszeregowane są w skali 1–9, gdzie im wyższa wartość, tym pacjent gorzej ocenia swój stan zdrowia. Wynik równy 3 lub mniej wskazuje na poprawę jakości życia pacjenta.

Skuteczność

Wynikami badania RESONATE wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść IBR vs. OFA w zakresie (podano wyniki dla najdłuższego dostępnego czasu obserwacji):

- przeżycia całkowitego:
 - niższe ryzyko zgonu o 57% (HR=0,43; 95%CI: 0,24; 0,79) przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies (mediana przeżycia nie zostały osiągnięte w żadnej z grup);
- przeżycia wolnego od progresji choroby:
 - niższe ryzyko progresji choroby o 78% (HR=0,22; 95%CI: 0,15; 0,32) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 9,4 mies., w ocenie niezależnej komisji (mediana przeżycia

wolnego od progresji choroby w grupie IBR nie została osiągnięta, natomiast dla OFA wynosiła 8,1 mies.),

- niższe ryzyko progresji choroby o 87% (HR=0,13; 95%CI: 0,10; 0,18) w medianie okresu obserwacji wynoszącej 44 mies., w ocenie badacza (mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie IBR nie została osiągnięta, natomiast dla OFA wynosiła 8,1 mies.);
- odpowiedzi na leczenie:
 - ponad piętnastokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR przy medianie okresu obserwacji 9,4 mies, RR=15,33 (95% CI: 7,71; 30,48) – w ocenie niezależnej komisji,
 - prawie czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania ORR przy medianie okresu obserwacji 19 mies, RR=3,61 (95% CI: 2,82; 4,62) – w ocenie badacza,
 - ponad czternastokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania CR/CRi przy medianie obserwacji 19 mies, RR=14,07 (95% CI: 1,87; 105,98) – w ocenie badacza,
 - ponad piętnastokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR+PR-L+nPR), RR=15,33 (95% CI: 7,71; 30,48) – w ocenie niezależnej komisji,
 - prawie czterokrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR+PR-L+nPR), RR=3,62 (95% CI: 2,78; 4,71) – w ocenie badacza.

Zgodnie z oceną niezależnej komisji żaden z pacjentów niezależnie od grupy nie uzyskał CR.

Klinicznie znaczącą poprawę jakości życia w badaniu RESONATE, ocenianej przy pomocy kwestionariusza FACIT-F w populacji ogólnej, mierzonej od wartości początkowej do 24 tygodnia, zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia komparatora w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies. Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano w dłuższym horyzoncie czasowym.

Jakość życia badana kwestionariuszem EORTC QLQ-C30 u pacjentów leczonych IBR vs OFA w populacji ogólnej, mierzoną od wartości początkowej do 24 tyg., zaobserwowano w grupie IBR w porównaniu do ramienia OFA w obu analizowanych okresach obserwacji 9,4 mies. i 16 mies., jednak nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy.

Bezpieczeństwo

Wynikami badania RESONATE wskazują, że w grupie pacjentów stosujących IBR vs OFA zaobserwowano istotne statystycznie:

- wyższe o 37% ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=1,37 (95% CI: 1,04; 1,80);
- wyższe o 30% ryzyko wystąpienia zakażeń ogółem – RR=1,30 (95% CI: 1,11; 1,53);
- niższe o 99% ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją – RR=0,01 (95% CI: 0,001; 0,15).

Dla pozostałych punktów nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie.

Zgodnie z ChPL Imbruvica najczęstsze działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction* - ADR) to: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg, oddechowych zapalenie zatok, zakażenie skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy.

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących ibrutynibu na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Winqvist 2018 zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3-4:

- 51% pacjentów miało zakażenie stopnia 3-4,
- 22% zapalenia płuc,
- 13% gorączki neutropenicznej/ posocznicy
- 31% innych zakażeń.

U 13% pacjentów miało zakażenia oportunistyczne o stopniu 3-5, natomiast 41% miało neutropenię stopnia 3-4, a 20% trombocytopenię. Transformacja Richtera (RT) wystąpiła u 12 pacjentów (13%) po średnim czasie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu RESONATE nie było zaślepienia, badanie miało charakter otwarty, autorzy badania podali informację o kontroli dotyczącej danych dla wyników badania (brak dostępu do danych dla personelu związanego ze sponsorem badania). Zdaniem Agencji zasadne wydaje się stwierdzenie wysokiego ryzyka błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu).
- W badaniu RESONATE ocena wyników pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) przeprowadzona przez niezaslepionego badacza oraz przez zaślepioną niezależną komisję oceniającą, może wskazywać na występowanie niejasnego błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych). Ocena niezależnej komisji dotyczy PFS i odpowiedzi na leczenie tylko dla okresu obserwacji wynoszącej 9,4 miesiąca.

Efektywność technologii alternatywnych

Zydelig (idelalizyb)

1) Idelalizyb (IDE) w skojarzeniu z rytuksymabem (RYT)

Badanie 312-0116 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej.

Zgodnie z wynikami badania stosowanie IDE+RYT vs PLC+RYT wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Wydłużeniem przeżycia całkowitego – mediana w grupie IDE+RYT nie została osiągnięta, a w grupie PLC+RYT wynosiła 20,8 mies. HR=0,34 (95% CI: 0,19; 0,60);
- Wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 12,9 mies – 19,4 mies vs 6,5 mies, a HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,24);
- Prawie 28-krotnie wyższą szansą uzyskania ORR – OR= 27,76 (95% CI: 13,40; 57,49)
- Prawie 226-krotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi w węzłach chłonnych – OR=225,83 (95% CI: 65,56; 777,94).

W porównaniu z rytuksymabem i placebo, leczenie idelalizybem i rytuksymabem prowadziło do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w samopoczuciu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, sprawności funkcjonalnej, jak również poprawy w ocenie według określonych dla białaczki podskal

funkcjonalnej oceny leczenia nowotworów: białaczka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy: Leukaemia*, FACT-LEU) oraz do statystycznie i klinicznie istotnej poprawy w zakresie uczucia lęku, depresji i zwykłych czynności mierzonych według skali EuroQoL Five-Dimensions (EQ-5D).

2) Idelalizyb w skojarzeniu z ofatumumabem

Badanie 312-0119 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym, prowadzonym w grupach równoległych badaniem fazy 3 u 261 pacjentów z uprzednio leczoną PBL, z mierzalnym powiększeniem węzłów chłonnych, wymagających leczenia, z progresją PBL < 24 miesiące po zakończeniu ostatniej wcześniejszej terapii.

Zgodnie z wynikami badania stosowanie IDE+OFA vs PLC+OFA wiązało się ze statystycznie istotnym:

- Wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 8,3 mies – 16,3 mies vs 8,0 mies, a HR=0,27 (95% CI: 0,19; 0,39);
- Prawie 16-krotnie wyższą szansą uzyskania ORR – OR= 15,94 (95% CI: 7,8; 32,58)
- Prawie 487-krotnie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi w węzłach chłonnych – OR=486,96 (95% CI: 97,91; 2 424,85);

Nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

Venclyxto (wenetoklaks)

W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Venclyxto z rytuksymabem w porównaniu ze schematem BR (bendamustyna + rytuksymab) u pacjentów z uprzednio leczoną PBL.

Zgodnie z analizą skuteczności, gdzie wszyscy pacjenci nie byli już leczeni (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2018 r. i mediana czasu obserwacji 36 miesięcy), w estymacji po 36 miesiącach PFS uzyskano u 71,4% (95% CI: 64,8, 78,1) w ramieniu wenetoklaksu z rytuksymabem oraz u 15,2% (95% CI: 9,1, 21) w ramieniu bendamustyny z rytuksymabem.

Ogółem 130 pacjentów w ramieniu wenetoklaksu z rytuksymabem zakończyło trwające 2 lata leczenie wenetoklaksem bez progresji choroby. Z tych 130 pacjentów, 92 pacjentów odbyło wizytę kontrolną 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Szacowany odsetek PFS 6 miesięcy po leczeniu wynosił 92%.

Nie osiągnięto mediany DOR (ang. *duration of response*, czas utrzymywania się odpowiedzi), gdy mediana czasu obserwacji wynosiła około 23,8 miesiące.

Ocena konkurencyjności cenowej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), Zydelig (idelalizyb) oraz Venclyxto (wenetoklaks).

Założono, że czas trwania terapii to 3 cykle (3 miesiące – 90 dni), a pacjenci przyjmują leczenie przez cały okres terapii, compliance wynosi 100%.

Koszty ocenianego leku uwzględniono na podstawie danych ze zlecenia MZ. Natomiast ceny dla komparatorów uwzględniono: dla wenetoklaksu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r., dla ofatumumabu oraz idelalizybu na podstawie wniosków refundacyjnych dotyczących tych substancji.

Dawkowanie poszczególnych leków na podstawie ChPL:

- Imbruvica (ibrutynib) - Zalecana dawka w leczeniu CLL w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę
- Venclyxto (wenetoklaks) - Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia dawki dobowej 400 mg.
- Arzerra (ofatumumab)
 - Nawrotowa PBL - Zalecana dawka i schemat leczenia nawrotowej PBL to:
 - Cykl 1.: 300 mg w dniu 1., następnie 1000 mg po 1 tygodniu w dniu 8.
 - Kolejne cykle (maksymalnie przez 6 cykli łącznie): 1000 mg w dniu 1. Co 28 dni.
 - PBL oporna na leczenie - Zalecane dawkowanie i schemat podawania obejmuje 12 dawek podawanych w następujący sposób:
 - 300 mg w dniu 1., a następnie 1 tydzień później
 - 2000 mg co tydzień przez 7 dawek (infuzje od 2. do 8.), a następnie 4-5 tygodni później
 - 2000 mg co 28 dni przez 4 dawki (infuzje od 9. do 12.)
- Zydelig (idelalizylib) - Zalecana dawka produktu Zydelig to 150 mg, przyjmowana doustnie dwa razy na dobę.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Imbruvica wynoszą około [REDACTED] PLN, uwzględniając cenę z wniosku MZ. Koszty 3 miesięcznej terapii to około [REDACTED] PLN, a rocznej około [REDACTED] PLN.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Venclyxto, uwzględniając cenę na podstawie Obwieszczenia MZ, wynoszą około 30 tys. PLN. Koszty 3 miesięcznej terapii to około 91 tys. PLN, a rocznej około 363 tys. PLN.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Zydelig, wynoszą około [REDACTED] PLN. Koszty 3 miesięcznej terapii to około [REDACTED] PLN, rocznej około [REDACTED] PLN.

W przypadku leku Arzerra (ofatumumab) ze względu na złożone schematy dawkowania oraz zróżnicowanie schematów dla nawrotowej i odpornej postaci choroby, zdecydowano się przedstawić jedynie koszt całkowitej terapii, czyli koszt 7-12 cykli/dawek (maksymalna liczba zalecanych cykli/dawek dla nawrotowej – odpornej postaci PBL). Koszty terapii lekiem Arzerra, w zależności od wskazania, wynoszą około [REDACTED] PLN.

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

Z powodu braku opinii ekspertów, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10 C.91.1)” - [REDACTED] pacjentolata w I roku. Dodatkowo przedstawiono koszty terapii na jednego pacjenta.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w przeliczeniu na [REDACTED] pacjentolata, koszt hurtowy brutto 3 miesięcy terapii produktem leczniczym Imbruvica (ibrutynib) wynosi około [REDACTED] PLN, a koszt w skali roku wynosi około [REDACTED] PLN. Natomiast koszty produktu Venclyxto (wenetoklaks) wynoszą odpowiednio około 12 mln PLN i około 49 mln PLN, zaś w przypadku leku Zydelig (idelalizylib) koszty 3 miesięcy to około [REDACTED] PLN, a roczne około [REDACTED] PLN. Koszt całej terapii ofatumumabem (wg ChPL Arzerra zalecane maksymalnie 7/12 cykli dla choroby nawrotowej/opornej) i w przeliczeniu dla potencjalną liczbę pacjentów wynosi on w skali roku około [REDACTED] PLN.

Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinię eksperta. Nie odnaleziono dokładnych danych epidemiologicznych pozwalających na weryfikację dokonanych oszacowań. Z uwagi na duży rozrzut w ocenie liczebności populacji obliczenia mają charakter orientacyjny i należy je traktować z ostrożnością.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Onaleziono 6 dokumentów zawierających wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) + Polish Adult Leukemia Group Chronic Lymphocytic Leukemia (PALG-CLL) 2016
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- British Society for Haematology (BSH) 2018

Według wytycznych NCCN z 2015 r. lekiem rekomendowanym w przypadku nawrotowej/opornej postaci CLL jest ibrutynib. Również najnowsze wytyczne ESMO z 2015 r. rekomendują ibrutynib jako jedną z opcji terapeutycznych w przypadku nawrotu choroby lub braku odpowiedzi na terapię I linii. Natomiast wytyczne BSH z 2015 r. wskazują, że terapią z wyboru w przypadku nawrotu CLL jest idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.04.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1961.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p (ICD-10: C91.1), 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 133/2019 z dnia 20 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p oraz raportu nr OT.422.37.2019 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa bez obecności mutacji w genie TP53 i/lub delecji 17p (ICD-10: C91.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych