

**Opinia nr 9/2020**  
**z dnia 21 stycznia 2020 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka**  
**limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1)**  
**z transformacją typu Richtera, 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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### **Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera za zasadne.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono 1 badanie retrospektywne Winter 2017, do którego włączono pacjentów z nawrotowym lub opornym rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B leczonych ibrutynibem. Wśród 54 pacjentów spełniających kryteria włączenia, z czego 13 pacjentów zaobserwowano transformację typu Richtera. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w subpopulacji pacjentów z transformacją typu Richtera wyniósł 46%, z czego u jednego pacjenta odnotowano odpowiedź całkowitą, a u 5 odpowiedź częściową. Mediana przeżycia całkowitego w omawianej grupie wynosiła 7,2 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3 miesiące.

Dodatkowo włączono 6 publikacji opisujących 10 przypadków pacjentów, u których nastąpiła transformacja Richtera (RT), przeważnie do chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Przedstawione publikacje podobnie jak badanie retrospektywne wskazują na możliwą

skuteczność, gdzie wśród 10 opisanych przypadków, 6 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź, a 3 pacjentów odpowiedź częściową na leczenie ibrutynibem.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem ibrutynib miałyby być zastosowany w populacji pacjentów, u których zastosowano już:

- Schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- Schemat R-IVAC (rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabin).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u <30 % chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

W 2-3% przypadków następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka (zespół Richtera), w 80-95% przypadków w DLBCL, w 5-15% przypadków – w chłoniaka Hodgkina. W definicji zespołu Richtera mieści się nie tylko najczęściej obserwowana transformacja do chłoniaka z dużych komórek B lub chłoniaka limfoblastycznego, ale również stwierdzana znacznie rzadziej transformacja w białaczkę prolimfocytową lub chłoniaka Hodgkina.

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, winkrystyna, 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 (RDTL) uznano, że w rozważanym przypadku nie ma aktywnego leczenia alternatywnego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ibrutynib jest silnym, małowiązącym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).

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

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL).

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- w monoterapii w leczeniu 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 przewlekłej białaczki limfocytowej z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, 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 systematycznego 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 pacjentów z zespołem Richtera (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. Pozostałe nie odnoszą się do kwestii bezpieczeństwa terapii.

### 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 wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Imbruvica. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka stosowania ibrutynibu.

### *Ograniczenia analizy*

- Zarówno w badaniu retrospektywnym Winter 2017 jak i opisy przypadków są dowodami niskiej jakości zgodnie z hierarchią doniesień naukowych;
- W badaniu Winter 2017 nie podano dawki IBR u pacjentów z zespołem Richtera, wobec powyższego niemożliwa jest ocena czy podobne efekty mogą być uzyskane również w praktyce klinicznej;

### *Efektywność technologii alternatywnych*

W rozważanym przypadku brak jest aktywnego leczenia alternatywnego.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnej technologii medycznej możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj. przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Imbruvica (3 op. po 90 kaps. 140 mg; dawkiowanie 140 mg trzy razy dziennie; 90 dni terapii) wyniesie [REDAKTOWANE]. Uwzględniając cenę za lek z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, koszt terapii wynosiłby 73 653,81 PLN.

### **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 leczniczego Imbruvica we wnioskowanym wskazaniu.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono trzy aktualne rekomendacje kliniczne, dotyczące leczenia 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.

Żadne z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wymieniają ibrutynibu jako opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 13.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.7140.2019.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10 C91.1) z transformacją typu Richtera oraz raportu nr OT.422.2.2020 Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu Przewlekła białaczka limfocytowa z obecnością mutacji TP53 (ICD-10: C91.1) z transformacją typu Richtera. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych