



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 87/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,  
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,  
leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny  
chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), 140 mg, kapsułki twarde, 90 sztuk, we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Chłoniaki niezziarnicze (ICD- 10: C83.0) to grupa chorób nowotworowych układu chłonnego. Jednym z typów chłoniaka niezziarniczego są chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma). Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej należy do chłoniaków indolentnych, często o wieloletnim przebiegu klinicznym. Po przeprowadzeniu splenektomii obserwuje się poprawę parametrów hematologicznych i wieloletnie remisje. W badaniach retrospektywnych mediana przeżycia całkowitego wynosi 9–11 lat i w przypadku zachorowania u osób w starszym wieku nie musi oznaczać skrócenia przewidywanego czasu przeżycia dla ogólnej populacji.*

*Zlecenie dotyczy pacjenta z dotychczasowym leczeniem cyklami chemioterapii: 8xR-COP, ponownie 8x R-COP, R-B, R-FC lite przy braku możliwości kwalifikacji pacjenta do badań klinicznych z powodu raka prostaty w wywiadzie.*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Znaleziono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie 2. fazy Noy 2017. Do badania włączono pacjentów po minimum jednej wcześniejszej terapii (opartej na rytuksymabie) z chłoniakiem strefy brzeżnej. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów w ocenie badaczy (22%) i 13 w ocenie IRC (21%) ze śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej (wnioskowana populacja).*

*ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną IRC (n = 13) 54% (95% CI 29-77). ORR w grupie pacjentów ze śledzionowym MZL zgodnie z oceną badaczy (n = 14) 50% (95% CI 23-77).*



ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL ( $n = 60$ ) wyniósł 48% (95% CI 35-62) w ocenie IRC. ORR w ocenie badaczy 53% (95% CI 40-66).

Mediana czasu leczenia w całej badanej próbkę 11,6 miesiąca, mediana follow-up 19,4 miesiąca (rozstęp 1,4-30,4), przy czym leczenie ibrutynibem kontynuowało wtedy 24 pacjentów (38%). W tym czasie nie osiągnięto mediany DOR (95% CI 16,7-nd) w ocenie IRC. Mediana DOR w ocenie badaczy 19,4 miesiąca (95% CI 7,3-nd). Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca (95% CI 8,3-nd). Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta (95% CI nd). Mediana czasu do odpowiedzi 4,5 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4), mediana czasu do najlepszej odpowiedzi 5,2 miesiąca (rozstęp 2,3-16,4). Zastosowanie ibrutynibu skutkowało, zgodnie z konkluzją autorów, wysokimi ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL, niezależnie od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL. Wytyczne kliniczne ESMO 2020 (Europa), NCCN 2020 (USA) wskazują na możliwość zastosowania ibrutynibu po nieskutecznej chemioterapii opartej na rytuksymabie.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1200 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i sześciu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: biegunka, wysypka, krwotok (np. siniaki), neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności i trombocytopenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, zapalenie płuc i trombocytopenia.

#### 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.

Wskazanie zawiera się natomiast we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez FDA na etapie rejestracji (na podstawie włączonego do niniejszego raportu badania Noy 2017). W związku z faktem, że lek zarejestrowano przez FDA w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta została oceniona jako pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████ Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu. Koszt 3-miesięcznej terapii

lenalomidem wynosi 89 944,86 zł. Do kosztu terapii lenalidomidem należy dodać koszty terapii refundowanym rytuksymabem.

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

Przy uwzględnieniu ceny leku podanej we wniosku RDTL koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą dla 3 miesięcznej terapii: dla 1, 5 i 10 pacjentów odpowiednio [REDACTED]. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie odpowiednio 98, 491 i 982 tys. zł.

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

Alternatywą dla ocenianej technologii lekowej jest stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu.

Główne argumenty decyzji

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania ibrutynibu po nieskutecznej chemioterapii opartej na rytuksymabie. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez FDA.

**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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.27.2020 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu nawracający i oporny śledzionowy chłoniak strefy brzożnej (ICD-10: C85.7)”, data ukończenia: 15.04.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Janssen-Cilag International N.V.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag International N.V. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen-Cilag International N.V.