



Opinia nr 90/2020
z dnia 13 sierpnia 2020 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Imbruvica (ibrutynib), we wskazaniu: oporny chłoniak z małych
limfocytów B (ICD10: 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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) stanowią jedną jednostkę chorobową. Zatem można uznać, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym dla leku Imbruvica.

W ramach oceny efektywności klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne randomizowane dotyczące stosowania wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z aktywnym nawrotowym/opornym CLL lub SLL: RESONATE (Munir 2019) w którym porównywano ibrutynib (IBR) vs ofatumumab (OFA) oraz Huang 2018, oceniające ibrutynib (IBR) vs rytuksymab (RTX).

W badaniach włączonych do analizy raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść ibrutynibu względem komparatorów w zakresie: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego i odpowiedzi na leczenie. Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa najczęściej raportowanymi związanymi z leczeniem zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były:



biegunka, zmęczenie kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, mdłości, anemia, neutropenia.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują ibrutynib jako jedną z opcji leczenia w nawrotowym/opornym CLL/SLL.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych chłoniak z małych limfocytów B (ang. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) i przewlekła białaczka limfocytowa (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) stanowią jedną jednostkę chorobową i powinny być oznaczane jednym kodem pięciznakowym C91.1. W przypadku chłoniaka, komórki nowotworowe zajmują zazwyczaj węzły chłonne, natomiast w przypadku białaczki pojawiają się we krwi i szpiku kostnym. Może być również zajęta śledziona.

Często pierwszym objawem SLL jest bezbolesny obrzęk szyi, pod pachami oraz w pachwinach, który jest spowodowany przez powiększone węzły chłonne. Czasami choroba obejmuje więcej niż jedną grupę węzłów chłonnych. Niekiedy u osób chorych występuje brak łaknienia i zmęczenie. Do innych objawów ogólnych (systemowych, przy rozpoznaniach oznaczanych literą B), zalicza się: poty nocne, gorączkę z niewyjaśnionych przyczyn i utratę masy ciała. Pacjentów z SLL charakteryzuje: limfocytoza krwi obwodowej poniżej $5 \times 10^9/L$ o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego.

Nie odnaleziono oddzielnych danych epidemiologicznych dotyczących SLL. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na CLL (do której są zaliczani pacjenci z SLL) 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.

Chłoniak z małych limfocytów B jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego.

Odnosząc się do istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek, zgodnie z opinią ekspercką, skutkiem następstw nawracającego i opornego chłoniaka z małych limfocytów B są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują: wenetoklaks (produkt leczniczy Venclyxto) oraz idelalizyb (produkt leczniczy Zydelig).

Produkt Venclyxto w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii. Venclyxto jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego „B.103. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem lub wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (ICD10: C91.1)” u pacjentów:

- z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową bez obecności delecji 17p i/lub mutacji TP53 (z oporną CLL lub wczesnym nawrotem CLL po ≥ 1 linii immunochemioterapii) – w skojarzeniu z rytuksymabem;
- z oporną lub nawrotową przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością delecji 17p lub mutacji TP53 – w skojarzeniu z rytuksymabem;
- z przewlekłą białaczką limfocytową oraz z obecnością delecji 17p i/lub mutacji TP53, u których nie powiodło się leczenie ibrutynibem – w monoterapii.

Zgodnie z wnioskiem historia leczenia obejmuje: terapię R-COP (4 programy), R-FC (2 programy), Endoksan+rytuksymab. Nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, w kontrolnym badaniu USG jamy brzusznej bardzo liczne patologiczne węzły chłonne.

Należy zauważyć, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, do programu tego kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej, którzy spełniają łącznie poniższe kryteria: obecność delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, stan sprawności według WHO 0–2, wiek powyżej 18 r.ż. Kryteria zakończenia udziału w programie to m.in. progresja choroby w trakcie leczenia, w tym transformacja do bardziej agresywnego chłoniaka.

W ocenianym wniosku spełnione są kryteria do leczenia ibrutynibem, natomiast nie są spełnione kryteria włączenia do obowiązującego programu lekowego.

W opinii eksperta klinicznego SLL oraz CLL stanowią tą samą jednostkę chorobową. Warto jednak zauważyć, że wenetoklaks jest aktualnie finansowany pod kodem ICD10: C91.1, natomiast wnioskowana jednostka chorobowa jest opisana kodem ICD10: C85.7, co najprawdopodobniej może być przyczyną braku refundacji wenetoklaksu w analizowanym wniosku.

Produkt leczniczy Zydelig jest wskazany do stosowania w terapii skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), którzy uprzednio otrzymywali co najmniej jedną terapię. Przy czym lek aktualnie nie jest refundowany w Polsce.

Podsumowując, mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne, wskazania rejestracyjne dla leków Zydelig i Venclxyto oraz fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można przyjąć, że technologią alternatywną dla wnioskowanej będzie zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem lub idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica wskazania rejestracyjne leku są następujące:

- w monoterapii lek jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem lek 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) lek jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;

- w monoterapii lek 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. W skojarzeniu z rytuksymabem lek jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów w zakresie uznania SLL i CLL za jedną jednostkę chorobową oraz fakt, że w analizowanym wniosku zastosowano uprzednio co najmniej jedną terapię, przyjęto, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym odnoszącym się do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwa badania kliniczne randomizowane dotyczące wnioskowanej technologii:

- RESONATE (Munir 2019) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy przeprowadzone metodą otwartą. W badaniu porównywano ibrutynib (IBR) vs ofatumumab (OFA) w populacji pacjentów z aktywnym nawrotowym/opornym CLL lub SLL, u których zastosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Typ hipotezy: *superiority*. Mediana okresu obserwacji dla pacjentów IBR: 65,3 miesiąca (zakres 0,3-71,6); czas przyjmowania IBR: mediana 41,0 mies. (zakres 0,2-71,1). Mediana okresu obserwacji dla pacjentów OFA: 65,6 miesiąca (zakres 0,1-73,9); czas przyjmowania OFA 5,3 mies. (zakres 0,0-9,0). Liczba pacjentów: N=391, w tym w grupie IBR n=195, w grupie OFA n=196.
- Huang 2018 – dwuramienne, wieloośrodkowe (29 ośrodków w Chinach, Australii, Tajwanie i Malezji), randomizowane badanie open-label III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu (IBR) vs rytuksymab (RTX) w populacji wcześniej leczonych pacjentów z CLL/SLL, u których zastosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Typ hipotezy: *superiority*. Czas badania: 28 dni obserwacji przed randomizacją; następnie faza aktywnego leczenia (IBR – do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, RTX – maksymalnie 6 cykli leczenia, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności); następnie faza follow-up (bez aktywnego leczenia) – 2 etapy: 1. od przerwania leczenia z powodu innego niż progresja choroby, do czasu wystąpienia progresji choroby oraz 2. od wystąpienia progresji choroby do: śmierci, utraty z badania, rezygnacji z badania lub zakończenia badania. Liczebność grup: IBR n=106 pacjentów; RTX n=54 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

RESONATE

Przeżycie bez progresji (PFS)

Zgodnie z wynikami badania RESONATE mediana PFS oceniana przez badacza dla IBR wyniosła 44,1 mies (95% CI: 38,5-56,2) natomiast w grupie OFA wyniosła 8,1 miesiąca (95% CI: 7,8-8,3). Ibrutynib istotnie statystycznie wydłużył PFS w porównaniu z ofatumumabem, zmniejszając ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu o 85% (hazard względny HR=0,148; 95% CI: 0,113; 0,196;). Oszacowany odsetek PFS w 60. miesiącu wyniósł 40% w grupie IBR, oraz 3% w grupie OFA.

W ramieniu IBR mediana PFS w zależności od liczby wcześniejszych terapii, dla jednej wcześniejszej terapii nie została osiągnięta (n = 35; 95% CI: 44,4-not estimable [NE]), natomiast wyniosła 67,3 (n = 57; 95% CI: 36,0-NE), 44,1 (n = 32; 95% CI: 25,4-NE), 33,0 (n = 27; 95% CI: 13,6-NE), oraz 27,3 miesiący

(n = 44; 95% CI: 22,0-40,8) odpowiednio u pacjentów z dwoma, trzema, czterema i pięcioma wcześniejszymi terapiami.

Przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z wynikami badania w grupie IBR mediana OS wyniosła 67,7 miesięcy (95% CI: 61,0-NE), oraz w grupie OFA 65,1 miesięcy (95% CI: 50,6-NE) niezależnie od zmiany leku (cross-over miał miejsce u 68% pacjentów z grupy OFA) na ibrutynib (HR: 0,810; 95% CI: 0,602-1,091).

W celu porównania OS pomiędzy ramionami leczenia uwzględniając liczne zmiany leczenia (cross-over) ofatumumabem na ibrutynib, OS analizowano z cenzurą w momencie zmiany. OS był wyższy u pacjentów początkowo przypisanych do grupy IBR niż do OFA – 67,7 (95% CI: 61,0-NE) vs 65,1 (95% CI: 53,9-NE) miesiąca (HR: 0,639; 95% CI: 0,418- 0,975).

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami badania odpowiedź na leczenie po 60 miesiącach obserwacji wyniosła 91% w grupie IBR w czasie wydłużonej obserwacji. Proporcja pacjentów z najlepszą odpowiedzią CR/CRi (całkowita odpowiedź/odpowiedź całkowita z niepełną regeneracją szpiku kostnego) wzrosła w czasie do 11%.

Na podstawie publikacji Brown 2018 (mediana okresu obserwacji 19 miesięcy), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) był istotnie wyższy w grupie IBR w porównaniu do grupy OFA 90% vs 25% (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,0001$).

Huang 2018

Przeżycie bez progresji (PFS)

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę dla IBR względem RTX dla wystąpienia PFS. Ryzyko PFS było o 82% w grupie IBR vs RTX, HR=0,180 (95%CI: 0,105-0,308). Mediana PFS w ramieniu IBR nie została osiągnięta. Mediana PFS w ramieniu RTX wynosiła 8,34 miesiąca (95%CI: 8,21-9,03 miesiąca). Po 18 miesiącach PFS wystąpił 74% pacjentów z ramienia IBR oraz u 11,9% pacjentów z ramienia RTX.

Przeżycie całkowite (OS)

W ramieniu IBR zmarło 17 (16%) pacjentów, natomiast w ramieniu RTX zmarło 16 (29,6%) pacjentów. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,84 miesiąca (zakres 0,1-26,1 miesiąca), wykazano istotnie statystyczne różnice na korzyść IBR względem RTX dla występowania OS: HR=0,446 (95%CI: 0,221-0,900). Oszacowany dla 24 miesięcy OS w ramieniu IBR wynosi 79,8% (95%CI: 68,9-87,2%), natomiast w ramieniu RTX 57,5% (95%CI: 36,2-74,1%).

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami badania odnotowano przewagę dla wystąpienia ORR zdefiniowanej jako suma odpowiedzi całkowitych (CR) i odpowiedzi częściowych (PR), dla IBR (53,8%) względem RTX (7,4%). Prawdopodobieństwo ORR w grupie IBR było ponad 7 razy większe niż w grupie RTX, ryzyko względne RR=7,32 (95%CI: 2,79-19,18). Odpowiedź całkowita wystąpiła u 3,8% pacjentów z ramienia IBR oraz u 0% pacjentów z ramienia RTX.

Po wystąpieniu potwierdzonej progresji choroby 20 (37%) pacjentów z ramienia RTX rozpoczęło terapię IBR.

Bezpieczeństwo

RESONATE

Zgodnie z wynikami badania najczęściej raportowanymi związanymi z leczeniem zdarzeniami niepożądanymi (AEs) dowolnego stopnia, występującymi u $\geq 20\%$ populacji były: biegunka, zmęczenie, kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, mdłości, anemia, neutropenia, ból stawów,

zapalenie płuc, zapalenie zatok, infekcje dróg moczowych, skurcze mięśni, obrzęk obwodowy, trombocytopenia, zaparcie, zwiększona skłonność do siniaków, wymioty, ból głowy, nadciśnienie i ból pleców.

Do 71 miesiąca leczenia, często raportowanymi hematologicznymi AEs w stopniu ≥ 3 były: neutropenia (25%), trombocytopenia (10%) i niedokrwistość (9%). Często zgłaszane niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 obejmowały: zapalenie płuc (21%), nadciśnienie (9%), infekcje dróg moczowych (7%), biegunkę (7%) i migotanie przedsionków (6%). Ogółem u 19 pacjentów (10%) z ramienia ibrutynibu wystąpił poważny krwotok. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 będących przedmiotem zainteresowania klinicznego po zastosowaniu ibrutynibu zmniejszała się w czasie 6-letniej obserwacji.

W trakcie obserwacji (mediana czasu leczenia 41 mies.) 32/195 pacjentów (16%) przerwało leczenie ibrutynibem z powodu AEs w tym 11 przypadków 5 stopnia: posocznica (n=3), zapalenia płuc (n=2), przyczyna nieznana (nagła śmierć, n=2), zakażenie dolnych dróg oddechowych (n=1), zakażenie płuc (n=1), zatrzymanie akcji serca (n=1), końcowy rak jelita (n=1), krwiak podtwardówkowy (n=1) oraz poważne oparzenia i wynikające z nich powikłania (n=1).

Huang 2018

Zgodnie z wynikami badania najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia nasilenia były: w ramieniu IBR biegunka, obniżenie liczby płytek krwi, obniżenie liczby neutrofilii oraz kaszel, natomiast w ramieniu RTX: obniżenie liczby neutrofilii, obniżenie liczby płytek krwi oraz gorączka.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Imbruvica do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Imbruvica należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry, neutropenia, małopłytkowość, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 (częstość $\geq 5\%$) były neutropenia, zapalenie płuc, trombocytopenia, nadciśnienie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji we wskazaniu CLL.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wskazaniu CLL na podstawie badania z populacją pacjentów CLL/SLL, a według opinii eksperta te wskazania stanowią jedną jednostkę chorobową, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Dawkowanie leku zastosowane w badaniach włączonych do analizy jest niższe niż w ocenianym wniosku (420 mg/doba, trzy kapsułki 140 mg vs 560 mg/doba, cztery kapsułki 140mg), co może przełożyć się na uzyskane wyniki;
- W opisach populacji w badaniach zamieszczono informację, że chorzy z SLL stanowili: 18/391 pacjentów (ok 5%) w badaniu RESONATE oraz w badaniu Huang 2018 9/160 pacjentów (5,6%). Tym samym wyniki badania w zakresie skuteczności stosowania ocenianej technologii mogą nie przekładać się na wnioskowaną populację;

- Zarówno badanie RESONATE jak i Huang 2018 były badaniami bez zaślepienia (open-label), co ogranicza ich wiarygodność.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu terapię alternatywną stanowi zastosowanie wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem lub idelalizybu w skojarzeniu z rytuksymabem. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniany lek z terapiami alternatywnymi. W związku z powyższym w ramach analizy efektywności technologii alternatywnych przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych Zydelig (idelalizyb) oraz Venclyxto (wenetoklaks) na podstawie ich ChPL.

Skuteczność

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Skuteczność idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu z rytuksymabem i placebo oceniano w badaniu 312-0116, które było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem fazy 3 u 220 pacjentów z uprzednio leczoną CLL, wymagających leczenia, ale uznawanych za niekwalifikujących się do chemioterapii cytotoksycznej.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 71 lat (zakres: 47 do 92) z 78,2% pacjentów w wieku powyżej 65 lat; 65,5% to mężczyźni, 90,0% rasy białej; 64,1% w stadium III lub IV według Raia, a 55,9% w stadium C według Bineta. U większości pacjentów występowały niekorzystne cytogenetyczne czynniki prognostyczne: u 43,2% występowała delecja chromosomowa 17p i (lub) mutacja białka supresorowego nowotworów 53 (TP53), a 83,6% miało niezmutowane geny części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobuliny (ang. *Immunoglobulin Heavy Chain Variable region*, IGHV). Mediana czasu od rozpoznania CLL do randomizacji wynosiła 8,5 roku. Pacjenci mieli medianę punktacji według skali skumulowanej oceny choroby (ang. *Cumulative Illness Rating Scale*, CIRIS) wynoszącą 8. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3,0. Prawie wszyscy pacjenci (95,9%) otrzymywali wcześniej przeciwciała monoklonalne anty-CD20. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (ang. *Progression Free Survival*, PFS).

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).

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do schematu BR w leczeniu pacjentów z CLL, którzy zostali uprzednio poddani co najmniej jednej terapii opisano w badaniu GO28667 (MURANO). Jest to randomizowane (1:1), wielośrodkowe badanie otwarte III fazy.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 65 lat (zakres: 22 do 85); mężczyźni stanowili 74% i 97% było rasy białej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 6,7 lat (zakres: 0,3 do 29,5). Mediana stosowanych wcześniej schematów leczenia wynosiła 1 (zakres: 1 do 5). Były to leki alkilujące (94%), przeciwciała anty-CD20 (77%), inhibitory szlaku sygnałowego receptora komórek B (2%) i uprzednio stosowane analogi puryn (81%, w tym FCR 55%). Wyjściowo, 46,6% pacjentów miało jeden lub więcej węzłów chłonnych ≥ 5 cm, a 67,6% ALC $\geq 25 \times 10^9/l$. Delecję w obszarze 17p wykryto u 26,9% pacjentów, mutacje TP53 u 26,3%, delecję w obszarze 11q u 36,5%, niezmutowany gen IgVH u 68,3%. Mediana czasu obserwacji dla celów analizy pierwotnej wynosiła 23,8 miesięcy (zakres: 0,0 do 37,4 miesięcy).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) oceniali badacze stosując wytyczne *International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* zaktualizowane przez *National Cancer Institute-sponsored Working Group (NCI-WG)* (2008).

W zaktualizowanej analizie skuteczności, gdy 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 wenetoklaks z rytuksymabem oraz u 15,2% [95% CI: 9,1, 21] w ramieniu bendamustyna z rytuksymabem.

Ogółem 130 pacjentów w ramieniu wenetoklaks 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%.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia dla celów zaplanowanej analizy pierwotnej (data graniczna dla zbierania danych 8 maja 2017 r.) zostały również ocenione przez niezależną komisję weryfikacyjną (ang. *Independent Review Committee, IRC*) i wykazano statystycznie znaczne zmniejszenie o 81% ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentów leczonych wenetoklaksem z rytuksymabem (iloraz ryzyka: 0,19 [95% CI: 0,13, 0,28]; $P < 0,0001$).

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem

Do najczęściej obserwowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia należały: zakażenia (w tym płuc), neutropenia, limfocytoza, biegunka i zapalenie okrężnicy, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

W badaniach klinicznych idelalizybu obserwowano ogólnie większą częstość występowania zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w grupach otrzymujących idelalizyb w porównaniu z grupami kontrolnymi. Najczęściej obserwowano zakażenia układu oddechowego i posocznice. W wielu przypadkach nie zidentyfikowano patogenu, jednak wśród zidentyfikowanych występowały patogeny konwencjonalne i oportunistyczne, w tym zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (PJP) i zakażenia wirusem cytomegalii (CMV). Prawie wszystkie przypadki PJP, w tym zakończone zgonem, wystąpiły przy braku profilaktyki PJP. Przypadki PJP były również odnotowywane po zakończeniu leczenia idelalizybem.

Wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem

Podsumowanie ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Venclxyto oparte jest na danych uzyskanych w badaniach klinicznych od 758 pacjentów z PBL leczonych wenetoklaksem stosowanym w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem lub w monoterapii. Analizę bezpieczeństwa stosowania objęto pacjentów z dwóch badań III fazy (CLL14 i MURANO), dwóch badań II fazy (M13-982 i M14-032) i jednego badania I fazy (M12-175). Badanie CLL14 było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 212 pacjentów z uprzednio nieleczoną PBL i chorobami współistniejącymi otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem. MURANO było randomizowanym badaniem kontrolowanym, w którym 194 wcześniej leczonych pacjentów z PBL otrzymywało wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniach fazy II i I uczestniczyło 352 wcześniej leczonych pacjentów z PBL, w tym 212 pacjentów z obecnością delekcji w obszarze 17p i 146 pacjentów, u których nie było skuteczne leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B. Pacjentów leczono wenetoklaksem w monoterapii.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) o każdym stopniu nasilenia u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w badaniu leczenia skojarzonego z obinutuzumabem lub rytuksymabem były neutropenia, biegunka i zakażenie górnych dróg oddechowych. W badaniach stosowania w monoterapii najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia/zmniejszenie liczby

neutrofilii, biegunka, nudności, niedokrwistość, uczucie zmęczenia oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) u pacjentów otrzymujących wenetoklaks w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem były zapalenie płuc, posocznica, gorączka neutropeniczna i TLS. W badaniach stosowania w monoterapii najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zapalenie płuc i gorączka neutropeniczna.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono koszty leczenia ibrutynibem na podstawie wniosku i obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.92 „Ibrutynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD 10: C91.1)”, u pacjentów z rozpoznaniem odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej.

Według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii ibrutynibem wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest idelalizyb (produkt leczniczy Zydelig) w skojarzeniu z rytuksymabem lub wenetoklaks (produkt leczniczy Venclyxto) w skojarzeniu z rytuksymabem. Przy wyliczaniu kosztów dla komparatorów koszt idelalizybu przyjęto z Analizy Weryfikacyjnej Agencji dla leku Zydelig (OT.4351.22.2017, na podstawie opracowania OT.422.73.2019, przy czym nie opisano czy jest to koszt netto czy brutto). Natomiast koszt wenetoklaksu przyjęto na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia (koszt za 1 mg wenetoklaksu: 2,21 zł, na podstawie ceny hurtowej brutto).

Podsumowując, koszt 3 miesięcznej terapii technologiami alternatywnymi wyniesie dla leku Zydelig (idelalizyb) [REDAKTOWANE] natomiast w przypadku terapii produktem Venclyxto (wenetoklaks) 60 571,68 zł brutto.

Warto zaznaczyć, że obie potencjalne technologie alternatywne są wskazane do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem. Ze względu na brak odpowiednich danych w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie koszty potencjalnych komparatorów, bez substancji z nimi skojarzonej (według ChPL Mabthera, dawkowanie rytuksymabu w CLL jest obliczane ze względu na powierzchnię ciała).

Ponadto należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, również ze względu na np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym instrumentu podziału ryzyka).

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

W celu przeprowadzenia oszacowań w zakresie wpływu finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego przyjęto następujące założenia:

- W oparciu o oszacowanie eksperta klinicznego przedstawione w raporcie Imbruvica (OT.422.73.2019), dotyczącym nawracającego i opornego chłoniaka z małych limfocytów B przyjęto, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie ok. 50-70 osób.
- W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ceny przedstawione w ocenianym wniosku.

Zgodnie z wynikami oszacowań koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50-70 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie:

- ██████████ (według ocenianego wniosku),
- 4 910 254,00 – 6 874 355,60 (według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r.).

Należy podkreślić, że 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 (w tym instrumentu dzielenia ryzyka), liczby pacjentów czy czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania CLL/SLL, w tym 1 polskie:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) USA, 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Europa, 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Polska, 2020.

Odnajdzone wytyczne wskazują ibrutynib jako jedną z opcji leczenia w nawrotowym/opornym (r/r) CLL/SLL. Jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej ww. wytyczne wskazują: wenetoklaks (produkt leczniczy Venclyxto) oraz idelalizyb (produkt leczniczy Zydelig).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1858.2020.1.SG, data wpływu do Agencji: 17.07.2020), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Imbruvica (ibrutynib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 191/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinibum) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD-10: D85.7) oraz raportu nr OT.422.80.2020 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: oporny chłoniak z małych limfocytów B (ICD10: C85.7)”, data ukończenia: 05.08 2020 r.