



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 247/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu:
białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde á 140 mg, we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) – wznowa po leczeniu.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Imbruvica (ibrutinib), u pacjenta z białaczką włochatokomórkową (variant type) w II linii leczenia. Dotychczas zastosowane leczenie to: kladrybina w skojarzeniu z rytuksymabem, 5 podań, październik-grudzień 2019 r., po którym uzyskano remisję. Od czerwca 2020 r. nastąpiła progresja choroby.

Białaczka włochatokomórkowa (HCL) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie. Wariant białaczki włochatokomórkowej (vHCL) jest biologicznie niezwiązany z klasyczną HCL (cHCL). Obraz kliniczny i morfologiczny tej choroby jest pośredni pomiędzy klasyczną HCL a białaczką prolimfocytową, charakteryzuje się splenomegalią, wysoką leukocytozą bez monocytopenii i łatwym do aspiracji, bogatokomórkowym szpikiem.

HCL stanowi około 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych, roczna liczba zachorowań jest szacowana na 3 przypadki na milion osób. vHCL występuje u 10–20% do nawet 40% chorych na HCL i stanowi 0,4% wszystkich przewlekłych białaczek limfoidalnych. Mediana wieku zachorowania wynosi ok. 70 lat, bez przewagi jednej płci.

HCL jest nieuleczalna. vHCL ma bardziej agresywny przebieg niż cHCL i jest bardziej oporna na leczenie. Dotychczas nie ma ustalonych standardów leczenia



chorych na vHCL. Leki aktywne u chorych z cHCL są mniej skuteczne u chorych na vHCL, a uzyskane odpowiedzi trwają krócej.

Według opinii eksperta skutkiem następstw białaczki włochatokomórkowej są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii lekowej opiera się jedynie na podstawie wstępnych wyników jednoramiennego, wielośrodkowego badania klinicznego 2. fazy dotyczącego zastosowania ibrutynibu w białaczce włochatokomórkowej - klasycznej i w wariancie, (NCT01841723), dostępnych w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych: Jones 2014 oraz Jones 2016.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2014 opisano podgrupę 8 pacjentów otrzymujących ibrutynib (IBR), z czego dwóch miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, drugi miał nawrót choroby).

Poziomy rozpuszczalnego receptora IL2 (sIL2R) zmniejszyły się po terapii u wszystkich chorych i korelowały z obniżeniem nasilenia objawów i poprawą morfologii krwi obwodowej. Klirens szpiku (> 90% przed, <2% po leczeniu) był obserwowany u pierwszego pacjenta poddawanego ocenie odpowiedzi po 8 cyklach. Immunobloty przed leczeniem wykazały obecność białka kinazy tyrozynowej Brutona (pBTK) u kilku pacjentów, która została znacznie zmniejszona po IBR.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2016 opisano podgrupę 28 pacjentów, z czego 11 miało zdiagnozowany vHCL (jeden pacjent nie otrzymywał wcześniej żadnego leczenia, 10 miało nawrót choroby). Pacjenci z nawrotem otrzymali od 1 do 11 wcześniejszych linii leczenia, wszyscy przyjmowali wcześniej analogi puryn (PNA), a 81% rytuksymab.

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), uzyskano u 46% pacjentów (całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) uzyskano u 4 pacjentów z cHCL, natomiast częściową odpowiedź na leczenie (PR) u 9 pacjentów, z czego u 3 pacjentów z vHCL), przy czym obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano częściej u pacjentów z cHCL. Ośmiu pacjentów (29%) z ustabilizowaną chorobą odniosło korzyść kliniczną definiowaną jako ustąpienie objawów oraz poprawę liczby krwinek obwodowych. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 20 pacjentów (71%) kontynuowało leczenie, u 3 pacjentów (1 vHCL, 2 cHCL) doszło do progresji, 2 pacjentów (cHCL) z ciężką neutropenią na początku badania zmarło z powodu zapalenia płuc, 1 pacjent (cHCL) przerwał leczenie w trakcie 8. cyklu z powodu braku ustąpienia początkowej neutropenii, a 2 pacjentów (vHCL) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie została osiągnięta.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi (> 10%) zdarzeniami niepożądanymi (AEs) stopnia ≥ 3 . były: limfopenia (21%), neutropenia (18%), zakażenie płuc (18%), trombocytopenia (14%), hipofosfatemia (11%) i nadciśnienie. (11%).

Do częstych objawów toksyczności niehematologicznej stopnia 1.-2. zaliczono: bóle mięśni (57%), biegunkę (54%), zmęczenie (50%), nudności/wymioty (46%), siniaki (46%) i wysypkę (46%).

Zakażenie ≥ 3 . stopnia obserwowano u 25%, ale nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem stopnia ≥ 3 .

Migotanie przedsionków 1.-2. stopnia (żadnego stopnia ≥ 3 .) obserwowano u 5 pacjentów.

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.

Konkurencyjność cenowa

Ze względu na brak komparatora konkurencyjność nie została oceniona.

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

Przyjmując liczebność populacji pacjentów z białaczką włochatokomórkową (variant type) (ICD-10: C91.4), która przyjmowałaby wnioskowaną terapię (ibrutynib) w ramach RDTL – 4 pacjentów oraz zakładając, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez 3 miesiące koszt finansowania ze środków publicznych wyniesie: 294,6 tys. zł brutto (cena na podstawie obwieszczenia MZ) lub [REDACTED].

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, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

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

Odnalezione wytyczne kliniczne, zarówno ESMO 2015, jak i najnowsze polskie PTOK 2020 opisują wyłącznie pierwszą linię leczenia – stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem. Polskie wytyczne nie wskazują kolejnych linii leczenia, natomiast europejskie ESMO wskazują na możliwość wykonania splenektomii lub naświetlania śledziony.

W opisującej dostępne metody leczenia HCL publikacji Kreitman 2019 proponowanym algorytmem postępowania jest stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib w 1. i 2. linii leczenia HCL/vHCL.

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 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.109.2020 „Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4)”. Data ukończenia: 23.09.2020.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen-Cilag International NV).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen-Cilag International NV) 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 NV).