

## Opinia nr 121/2020

z dnia 1 października 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4), 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 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Do analizy klinicznej włączono jednoramienne, wielośrodowe badanie kliniczne 2. fazy dotyczące zastosowania ibrutynibu w białaczce włochatokomórkowej (klasycznej cHCL i *variant type* vHCL). Badanie nadal trwa, a jego wstępne wyniki dostępne są jedynie w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych: Jones 2014 oraz Jones 2016. Zaplanowano włączyć do badania 44 pacjentów.

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2016 opisano podgrupę 28 pacjentów, z czego 11 miało zdiagnozowany vHCL. Do czasu opublikowania abstraktu, ogólną odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *overall response rate*), uzyskano u 46% pacjentów, całkowitą odpowiedź na leczenie (CR – ang. *complete response*) uzyskano u 4 pacjentów z cHCL, natomiast częściową odpowiedź na leczenie (PR- ang. *partial response*) u 9 pacjentów, z czego u 3 pacjentów z vHCL. Ośmiu pacjentów (29%) z ustabilizowaną chorobą odniosło korzyść kliniczną definiowaną jako ustąpienie objawów oraz poprawę liczby krwinek obwodowych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*) nie została osiągnięta. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 20 pacjentów (71%) kontynuowało leczenie.

Autorzy publikacji wskazali, że ibrutynib może wywoływać remisję zarówno u pacjentów z cHCL, jak i vHCL, w tym u pacjentów poddanych wcześniej intensywnemu leczeniu. Podkreślają, że lek jest ogólnie dobrze tolerowany podczas długotrwałego stosowania, a trwałą korzyść kliniczną obserwuje się u większości leczonych pacjentów, nawet jeśli nie są spełnione obiektywne kryteria odpowiedzi.

Odnalezione wytyczne kliniczne opisują wyłącznie pierwszą linię leczenia – stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem.

W odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego publikacji Kreitman 2019 opisującej dostępne metody leczenia HCL, zaproponowano algorytm postępowania, z którego wynika, że w 1. i 2. linii leczenia HCL/vHCL zaleca się stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib.

Z uwagi na fakt, że w ocenianym przypadku wyczerpano dostępne metody leczenia, mając jednocześnie na względzie dostępne dowody naukowe, zastosowanie ibrutynibu należy uznać za uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z wznową choroby po leczeniu kladrybiną w skojarzeniu z rytuksymabem.

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

Białaczka włochatokomórkowa (HCL – ang. *hairy cell leukemia*) 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. Morfologicznie komórki białaczkowe zawierają wyraźne kosmki, intensywnie zasadochłoną cytoplazmę i centralnie położone okrągłe jądro z wyraźnym jąderkiem. W porównaniu z klasyczną HCL, komórki białaczkowe w vHCL są mniejsze, mają wyższy stosunek wielkości jądra do cytoplazmy i nie mają widocznych blaszek rybosomów. Reakcja na fosfatazę kwaśną oporną na winian jest zwykle ujemna. Immunofenotyp komórek białaczkowych jest następujący: CD10–, CD23–, CD24–, CD25–, CD27–, CD200–, CD123– i CD5–. Ekspresja CD11c, CD103, BCL-1 i HC2 jest zróżnicowana. Obecne są antygeny dojrzałych komórek B – CD20, CD19, CD79, CD22 i FMC-7. Nie stwierdza się natomiast ekspresji aneksyny A1 oraz mutacji V600E genu BRAF. W szpiku kostnym dominuje naciek śródmiąższowy, a w śledzionie nacieczenie miazgi czerwonej, podobnie jak w klasycznej HCL. Większość chorych na vHCL ma niezmutowane geny IGTVH.

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. vHCL ma bardziej agresywny przebieg niż cHCL i jest bardziej oporny na leczenie.

## Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz leczenie zastosowane we wnioskowanej populacji alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające, które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ibrutinib jest silnym, małowiązującym 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 ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Imbruvica jest wskazany:

- 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 (CLL – ang. *chronic lymphocytic leukaemia*) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (R-B);
- 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;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM) w skojarzeniu z rytuksymabem.

Wnioskowane wskazanie nie mieści się w żadnym z powyżej wymienionych, dlatego też należy uznać je za pozarejestacyjne.

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

Do analizy klinicznej włączono jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne 2. fazy dotyczące zastosowania ibrutinibu w białaczkę włochatokomórkowej (klasycznej i *variant type*; NCT01841723). Badanie nadal trwa, jego wstępne wyniki dostępne są jedynie w postaci dwóch abstraktów konferencyjnych: Jones 2014 oraz Jones 2016. Zaplanowano włączyć do badania 44 pacjentów.

### Skuteczność

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2014 opisano podgrupę 8 pacjentów otrzymujących ibrutinib (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 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 – ang. *Purine Nucleoside Analogues*), a 81% rytuksymab. Do czasu opublikowania abstraktu, ogólną odpowiedź na leczenie (ORR – ang. *overall response rate*), uzyskano

u 46% pacjentów, przy czym obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano częściej u pacjentów z cHCL. Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR – ang. *complete response*) uzyskano u 4 pacjentów z cHCL, natomiast częściową odpowiedź na leczenie (PR- ang. *partial response*) u 9 pacjentów, z czego u 3 pacjentów z vHCL. Ośmiu pacjentów (29%) z ustabilizowaną chorobą odniosło korzyść kliniczną definiowaną jako ustąpienie objawów oraz poprawę liczby krwinek obwodowych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression-free survival*) nie została osiągnięta. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 20 pacjentów (71%) kontynuowało leczenie.

### *Bezpieczeństwo*

W abstrakcie konferencyjnym Jones 2014 częstymi zdarzeniami niepożądanymi (AEs – ang. *adverse events*) były:

- w stopniu 1.-2.: biegunka, wysypka, bóle stawów i bóle mięśni;
- w stopniu 1.-3.: przemijające podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Podczas 1. cyklu zaobserwowano 3 przypadki neutropenii 3. stopnia i 2 przypadki neutropenii z gorączką, które ustąpiły po krótkiej przerwie w podawaniu IBR i/lub terapii G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów). Limfocytoza redystrybucyjna (szczyt w 8. dniu) wystąpiła u obu pacjentów vHCL i 1 pacjenta cHCL z podtypem V34.4.

Zgodnie z abstraktem Jones 2016 przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 22 miesiące 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. W badaniu obserwowano limfocytozę redystrybucyjną. Toksyczność nie różniła się w zależności od poziomu dawki ani histologii choroby. Najczęstszymi (> 10%) zdarzeniami niepożądanymi (AEs – ang. *adverse events*) stopnia  $\geq 3$ . 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%); migotanie przedsionków 1.-2. stopnia (żadnego stopnia  $\geq 3$ .) obserwowano u 5 pacjentów. Zakażenie  $\geq 3$ . stopnia obserwowano u 25%, ale nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniem stopnia  $\geq 3$ .

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Imbruvica do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Imbruvica należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry), zaburzenia krwi i układu chłonnego (neutropenia, małopłytkowość), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), zaburzenia naczyniowe (krwotok, siniaczenie, nadciśnienie), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy).

### *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 stosowania.

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii, dodatkowo wyniki przedstawionego badania dostępne są jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANO] zł (brutto). Koszt ten jest [REDAKTOWANO] niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

### *Ograniczenia*

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z rzeczywistymi cenami leków.

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

Populację docelową stanowią pacjenci z wariantem białaczki włochatokomórkowej (vHCL). Zgodnie z opinią eksperta klinicznego białaczka włochatokomórkowa stanowi ona ok. 2-3% wszystkich białaczek. Ponieważ 90% chorych uzyskuje długoletnie remisje po leczeniu pierwszej linii, liczebność populacji docelowej można w przybliżeniu ocenić na nie więcej niż ok. 10 chorych w ciągu roku. Mając na względzie, że vHCL występuje u 10–40% chorych na HCL, wnioskowaną populację może stanowić 1-4 pacjentów. Uwzględniając te oszacowania finansowanie wnioskowanej technologii może wiązać się z wydatkami (brutto) [REDAKTOWANO]

Należy przy tym zaznaczyć, że dostępne dane nie umożliwiają dokładnych oszacowań wielkości populacji docelowej, natomiast przyjęte założenia są znacznie uproszczone i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnalezione wytyczne kliniczne, zarówno European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015, jak i wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (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. Pozostałe terapie dotyczą choroby odpornej na leczenie, a więc nie odnoszą się do opisywanej populacji.

W odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego publikacji Kreitman 2019 opisującej dostępne metody leczenia HCL, autor podkreśla, że brakuje publikacji z badań klinicznych, na podstawie których eksperci mogliby opracować jednolite wytyczne. W publikacji zaproponowano algorytm postępowania, z którego wynika, że w 1. i 2. linii leczenia HCL/vHCL zaleca się stosowanie kladrybiny w skojarzeniu z rytuksymabem lub ibrutynib.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2490.2020.1.SG), odnośnie do przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4), 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. z 2020 r., poz. 1398), w oparciu o Opinię 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 (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4) oraz przy wykorzystaniu raportu nr OT.422.109.2020. Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (variant type) (ICD-10: C91.4). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*