

Opinia nr 161/2020

z dnia 7 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) 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. 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Chłoniak Burkitta jest rzadką postacią złośliwego dojrzałego chłoniaka nieziarniczego z komórek B, a przedmiotowa ocena dotyczy terapii ibrutynibem w populacji pediatrycznej.

Uwzględniono wnioski z analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o wstępne wyniki badania SPARKLE (publikacja Burke 2020) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu jako terapii dodanej do chemoimmunoterapii. W badaniu uczestniczyło 21 pacjentów pediatrycznych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z dojrzałych komórek B, w tym siedmiu z chłoniakiem Burkitta. W tej podgrupie pacjentów zaobserwowano odpowiedź całkowitą, częściową lub nieznaczną u czterech chorych. U dwóch nie odnotowano odpowiedzi na leczenie, natomiast dla jednego ocena nie była możliwa.

Pod uwagę wzięto fakt, że dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej, a u pacjenta w II linii leczenia, po dwóch cyklach chemioterapii R-VICI z ibrutynibem podawanym w sposób ciągły (ibrutynib, winkrystyna, ifosfamid, deksametazon), obserwowano całkowitą odpowiedź metaboliczną. Jednocześnie chory oczekuje na przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT), co jest głównym zalecanym leczeniem rekomendowanym przez wytyczne postępowania medycznego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib), kapsułki twarde 140 mg, opakowanie 90 kapsułek, we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) 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 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak Burkitta (BL, ang. Burkitt lymphoma) jest najbardziej złośliwym, wysoce agresywnym nowotworem układu chłonnego, wywodzącym się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych o niezwykle szybkiej dynamice podziałów komórek.

W klasyfikacji WHO z 2016 r. wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne (białaczki/chłoniaki limfoblastyczne) z komórek prekursorowych B i T/NK (ang. precursor lymphoid neoplasms);
- nowotwory z dojrzałych komórek B (ang. mature B-cell neoplasms), w tym:
 - chłoniaki z małych komórek B:
 - przewlekła białaczka limfocytowa / chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL, ang. chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma),
 - białaczka włochatokomórkowa (HCL, ang. hairy cell leukemia),
 - chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. marginal zone lymphoma),
 - chłoniak grudkowy (FL, ang. follicular lymphoma),
 - chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma (LPL/WM, ang. lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenström macroglobulinemia),
 - chłoniak z komórek płaszczki (MCL, ang. mantle cell lymphoma)
 - chłoniaki z dużych i średnich komórek B:
 - chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) i jego warianty,
 - chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBL, ang. high-grade B-cell lymphoma),
 - chłoniak Burkitta;
- nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (ang. mature T- and NK-cell neoplasms);
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne (PTLD, ang. posttransplant lymphoproliferative disorders);
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych (ang. histiocytic and dendritic cell neoplasms);
- chłoniak Hodgkina (ang. Hodgkin lymphoma).

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zaliczane są do chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma), w przeszłości nazywanych chłoniakami nieziarniczymi.

Chłoniaki nie-Hodgkina są ósmą przyczyną zachorowań na nowotwory na świecie u mężczyzn i jedenastą u kobiet.

Szacuje się, że chłoniaki te diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób. Liczba zgonów wynosi około 200 000. Chłoniaki nie-Hodgkina stanowią około 3% zachorowań i zgonów na choroby nowotworowe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Chłoniaki nie-Hodgkina są jedną z chorób nowotworowych stosunkowo często występujących u dzieci (0-19 lat): 7,5% nowotworów u chłopców, 5% u dziewcząt.

Najwyższe współczynniki zachorowalności notuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej 10/105). W Europie Środkowej zachorowalność utrzymuje się na poziomie około 4/105. W Europie najniższą częstość obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce.

Chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków w USA i w Europie.

Rokowanie zależy od podtypu chłoniaka. W przypadku chłoniaków agresywnych (do których zaliczany jest również chłoniak Burkitta) remisje całkowite mogą dotyczyć > 60% pacjentów, a wyleczenie 40-50% pacjentów.

Chłoniak Burkitta charakteryzuje się blisko 100% odsetkiem komórek mnożących się, najkrótszym wśród nowotworów czasem podwojenia masy (około 26-48 godzin), burzliwym przebiegiem choroby, bezpośrednio zagrażającym życiu w ciągu kilku tygodni od wystąpienia pierwszych objawów.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ibrutynibu w analizowanym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Imbruvica zawiera substancją czynną ibrutynib, który jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib 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. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Imbruvica jest lekiem stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z następującymi nowotworami krwi:

- chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów, u których choroba nie reaguje na leczenie lub powróciła po wcześniejszym leczeniu;
- przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL) zarówno u wcześniej leczonych, jak i wcześniej nieleczonych pacjentów;
- makroglobulinemia Waldenströma (WM) (zwana także chłoniakiem limfoplazmatycznym).

U pacjentów z CLL lek Imbruvica można stosować w monoterapii, lecz również w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, lub też albo z obinutuzumabem, albo rytuksymabem. Pacjentom z makroglobulinemią Waldenströma lek Imbruvica można podawać w skojarzeniu z rytuksymabem.

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu Imbruvica (off-label). Zgodnie z ChPL nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Imbruvica u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (brak dostępnych danych).

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

Do analizy klinicznej włączono badanie SPARKLE (publikacja Burke 2020) - randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii ibrutynibem (IBR) w schemacie z chemoimmunoterapią (CIT) ze schematem CIT u 21 pacjentów pediatrycznych z nawrotowymi lub opornymi na leczenie chłoniakami niezaiarczymi z dojrzałych komórek B (w tym z chłoniakiem Burkitta).

W publikacji Burke 2020 przedstawiono wyniki pierwszej, wstępnej, nierandomizowanej części badania, w której oceniono bezpieczeństwo, farmakokinetykę i skuteczność ibrutynibu jako terapii dodanej do CIT (mRICE lub RVICI) – nie dokonywano porównania z CIT.

Pacjenci włączeni do badania otrzymywali IBR w postaci kapsułek lub zawiesiny doustnej w dawkach: 240, 329 lub 440 mg/m²/dzień (nie przekraczając 560 mg/dzień)

Schemat mRICE obejmował: 375 mg/m² rytuksymabu (w dniach 1. i 3.), 3 g/m² ifosfamidu (w dn. 3., 4. i 5.), 635 mg/m² karboplatyny (w dn. 3.), 100 mg/m² etopozydu (w dn. 3-5.), 20 mg/m²/dzień deksametazonu (w dn. 5-9.)

Schemat RVICI obejmował: 375 mg/m² rytuksymabu (w dniach 1. i 3.), 0,4 mg/m² winkrystyny (w dn. 3-6.), 10 mg/m² idarubicyny (w dn. 3. i 4.), 200 mg/m² karboplatyny (w dn. 3-6.), 2 g/m² ifosfamidu (w dn. 3-7.), 20 mg/m²/dzień deksametazonu (w dn. 5-9.)

Skuteczność kliniczna

Burke 2020

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń ocenionego przez badaczy w populacji ogólnej badania (mediana obserwacji: 18 m-cy):

- IBR+mRICE: nie została osiągnięta;
- IBR+RVICI: 2,4 m-ca.

Spośród 21 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę IBR u 57,1% raportowano odpowiedź na leczenie.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR):

- IBR+mRICE: 27,3%;
- IBR+RVICI: 20%.

Częściowa odpowiedź na leczenie (PR):

- IBR+mRICE: 45,5%;
- IBR+RVICI: 20%.

Wśród pacjentów, u których leczenie zastosowano po pierwszym nawrocie, u 78,6% (n/N=11/14) raportowano odpowiedź na leczenie (CR n=5, PR n=6), natomiast wśród pacjentów, u których leczenie

zastosowano po drugim nawrocie, odpowiedź (PR) raportowano u jednego z siedmiu pacjentów (14,3%).

W podgrupie pacjentów z chłoniakiem Burkitta (n=7) zaobserwowano:

- odpowiedź całkowitą (CR) u 1 pacjenta;
- odpowiedź częściową (PR) u 1 pacjenta;
- odpowiedź nieznaczną (MR) u 2 pacjentów;
- brak odpowiedzi na leczenie (NR) u 2 pacjentów.

U jednego z chorych nie było możliwości oceny odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo kliniczne

Burke 2020

W populacji ogólnej badania, mediana liczby cykli w grupie IBR+mRICE wyniosła 3,0 (zakres: 1-4), natomiast w grupie IBR+RVICI – 2,0 (zakres 1-4).

U wszystkich badanych (n/N=21/21, 100%) raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem.

U 90,9% pacjentów w grupie IBR+mRICE i 90,0% pacjentów w grupie IBR+RVICI raportowano ciężkie zdarzenia związane z leczeniem.

W grupie IBR+mRICE zaraportowano łącznie 4 zgony, w tym związane z:

- progresją choroby (n=3),
- wystąpieniem zdarzenia niepożądanego (n=1).

W grupie IBR+RVICI zaraportowano łącznie 9 zgonów, w tym związane z:

- progresją choroby (n=6),
- wystąpieniem TEAE (uznane za niezwiązane z IBR, n=3).

Do najczęściej występujących TEAE ≥ 3 . stopnia związanych z podawaniem IBR (w całej populacji badanej, N=21) należały: trombocytopenia (42,9%), neutropenia (38,1%), anemia (33,3%) i gorączka neutropeniczna (19,0%).

U 2 pacjentów w grupie IBR+mRICE (18,2%) i u 3 pacjentów w grupie IBR+RVICI (30,0%) zaobserwowano ciężkie zdarzenia krwotoczne (3/4 stopnia), z czego dwa (w gr. IBR+RVICI) uznano za związane z terapią IBR (krwotok jelitowy i wewnątrzczaszkowy).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Imbruvica do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: zapalenie płuc (14% pacjentów), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), zakażenie skóry (15%), neutropenia (38%), małopłytkowość (32%), limfocytoza (19%), hiperurykemia (10%), krwotok (32%), siniaczenie (25%), nadciśnienie (18%), biegunka (42%), wymioty (14%), zapalenie jamy ustnej (14%), nudności (28%), zaparcia (16%), wysypka (35%), ból stawów (20%), skurcze mięśniowe (14%), ból mięśniowo-szkieletowy (37%); gorączka (22%), obrzęk obwodowy (18%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (11%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie tj. chłoniak Burkitta jest wskazaniem off-label relacja korzyści do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

Zgodnie z ChPL Imbruvica nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Imbruvica u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (brak dostępnych danych).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Imbruvica we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu MCL, CLL i chłoniaka limfoplazmocytowego.

Ograniczenia analizy

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- brak dowodów naukowych wysokiej jakości odpowiadających populacji docelowej (tj. u której zastosowano ibrutynib lub ibrutynib w skojarzeniu z winkrystyną, ifosfamidem, deksametazonem);
- dostępne wyniki badania SPARKLE są wynikami wstępnymi i w związku z tym wnioskowanie na podstawie takich danych obarczone jest ryzykiem;
- wstępne wyniki badania SPARKLE dla podgrupy z chłoniakiem Burkitta dostępne były dla niewielkiej liczby pacjentów (n=7); ponadto w odniesieniu do tej podgrupy pacjentów nie opisano wyników dla wszystkich punktów końcowych (w tym bezpieczeństwa), przedstawiono jedynie te dotyczące odpowiedzi na leczenie;
- brak dowodów naukowych porównujących ibrutynib z innym leczeniem w analizowanym wskazaniu w populacji pediatrycznej;
- w ocenianym badaniu ibrutynib stosowano w skojarzeniu z dwoma różnymi schematami chemioterapii (mRICE: rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, deksametazon oraz RVICI: rytuksymab, winkrystyna, idarubicyna, karboplatyna, ifosfamid, deksametazon), które różnią się od schematu zastosowanego w populacji wnioskowanej (R-VICI: ibrutynib, winkrystyna, ifosfamid, deksametazon);

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Wobec tego nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto jednego miesiąca terapii ibrutynibem (90 kapsułek) wynosi ██████████ zł.

Wnioskowany sposób dawkowania to 3 kapsułki 140 mg/dzień, a określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie miesiąca terapii.

Dawkowanie przedstawione we wniosku odpowiada dawkowaniu produktu Imbruvica w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową oraz makroglobulinemią Waldenströma. Ponadto, nie przekracza maksymalnej dziennej dawki z badania SPARKLE.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, wobec tego nie przedstawiano porównania kosztów.

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

Do oszacowania wpływu na system ochrony zdrowia wykorzystano dane epidemiologiczne oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów:

- chłoniak Burkitta stanowi około 2% wszystkich przypadków chłoniaków,
- liczba zachorowań na nowotwory tkanki limfatycznej i krwiotwórczej (C81-C96) w Polsce w 2017 r. wynosiła 8 988.

Na podstawie powyższych danych liczebność populacji docelowej oszacowano na ok. 180 chorych. Wówczas oszacowano, że koszt brutto finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii w ramach RDTL u 180 pacjentów przez miesiąc terapii (90 kapsułek) mógłby wynieść ok. █████ zł.

Należy jednak mieć na uwadze, że powyższe oszacowania dotyczą populacji ogólnej (dorosłych oraz dzieci). Ponadto, w oszacowaniach nie uwzględniono odsetka pacjentów z nawrotem choroby oraz kwalifikujących się do HSCT.

Nie przeprowadzono oszacowań, które określałyby przybliżony wpływ na budżet płatnika związany z finansowaniem analizowanego leku w ramach RDTL wyłącznie w populacji pediatrycznej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się ocenianego wskazania wydane przez:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020);
- Belgian Hematological Society (BSH 2015).
- Zalecenia polskie dotyczące diagnostyki i leczenia chłoniaków nieziarnicznych (Warzocha 2011).

W analizowanym wskazaniu, czyli u pacjentów z nawrotem choroby wytyczne wskazują na zasadność przeszczepienia komórek krwiotwórczych (NCCN 2020, Warzocha 2011, BSH 2015).

Według NCCN 2020 opcją leczenia jest również udział w badaniach klinicznych oraz dwa schematy chemioterapii: R-CYVE (rytuksymab, cytarabina, etopozyd + metotreksat i hydrokortyzon) lub RICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd + mesna) i najlepsza terapia wspomagająca.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3404.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 323/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) oraz raportu nr OT.422.149.2020 leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak Burkitta (ICD-10: C83.7) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 2 grudnia 2020 r.