



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 347/2020 z dnia 21 grudnia 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 węzłowy strefy brzeżnej (nodal MZL) (ICD-10: C85.7)

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

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Imbruvica (ibrutinib), u pacjenta lat 65 z rozpoznaniem, nawrotowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) w stopniu zaawansowania IVB (masywne zajęcie szpiku, masy węzłowe w jamie brzusznej), leczonego wieloma liniami chemioterapii (6 cykli leczenia wg schematu CHOP-R (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), 4 kuracje BR (rytuksymab, bendamustyna)) oraz transplantacją autologicznych komórek krwiotwórczych. W okresie poniżej 12 miesięcy od procedury transplantacyjnej w badaniu PET-CT stwierdzono kolejną progresję choroby.

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) to grupa chłoniaków nie-Hodgkina (NHL) wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących ze strefy brzeżnej otaczającej ośrodki rozmnażania. U niektórych chorych stwierdza się obecność białka monoklonalnego, lecz rzadko towarzyszą temu objawy nadlepkości. W badaniach obrazowych poza splenomegalią nie stwierdza się na ogół nieprawidłowości; limfadenopatia brzuszna jest stwierdzana u niewielkiej części chorych (zwykle okolica wnęki śledziony), a zajęcie innych grup węzłów chłonnych i narządów pozawęzłowych należy do rzadkości. Szpik kostny jest często również zajęty przez komórki chłoniakowe; można je także stwierdzić we krwi obwodowej pod postacią limfocytów z charakterystycznymi wypustkami (villous lymphocytes). Uważa się, że NMZL rokuje podobnie do FL. Analiza przeprowadzona w bazie SEER wykazała, że 5-letnie OS chorych na NMZL wynosi 76,5%.



Skutkiem następstw nawracającego i opornego węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej mogą być: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie wieloośrodkowego, niezaślepionego badania 2. fazy Noy 2017 i aktualizacji Noy 2020. 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.

W badaniu Noy 2017 ORR wśród pacjentów ze wszystkimi podtypami MZL (n=60) wyniósł 48% w ocenie IRC. ORR w ocenie badaczy wyniósł 53%. Mediana czasu leczenia w całej badanej próbie wyniosła 11,6 miesiąca, mediana follow-up wyniosła 19,4 miesiąca, przy czym leczenie ibrutynibem kontynuowało wtedy 24 pacjentów (38%). W tym czasie nie osiągnięto mediany DOR w ocenie IRC. Mediana DOR w ocenie badaczy wyniosła 19,4 miesiąca. Mediana PFS w ocenie IRC wyniosła 14,2 miesiąca. Mediana OS w ocenie IRC nie została osiągnięta. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 4,5 miesiąca, mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła 5,2 miesiąca.

Wśród pacjentów z podtypem węzłowym MZL (n=17) uczestniczących w badaniu Noy 2017 ORR wyniósł 41%. Częściową odpowiedź na leczenie (PR) uzyskano u 41% pacjentów (n=7), a stabilizację choroby (SD) u 29% pacjentów (n=5). U 24% pacjentów (n=4) odnotowano progresję choroby (PD).

W publikacji Noy 2020 będącej aktualizacją wyników badania pierwotnego Noy 2017 oceniono długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w monoterapii u pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie MZL. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 33,1 miesięcy w tej końcowej analizie badania fazy 2, stanowiącej 14 miesięcy dodatkowej obserwacji od czasu pierwotnej analizy, ibrutynib w monoterapii nadal wykazywał trwałe korzyści kliniczne u pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie MZL.

ORR wzrósł z 48% w 1 roku do 58% po 3 latach, wskaźnik CR wzrósł z 5% po 1 roku do 10% po 3 latach. Mediana DOR od czasu pierwszej odpowiedzi wyniosła 27,6 miesiąca; 48% pacjentów pozostało z odpowiedzią w 33 miesiącu.

Mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 15,0 miesięcy w analizie wstępnej i 15,7 miesiąca w analizie końcowej, ze wskaźnikiem PFS 32% w 33 miesiącu. Mediana OS w 33 miesiącu wyniosła 72%.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dla podtypu węzłowego MZL wskazują, że stanowi on niekorzystną grupę rokowniczą podczas stosowania ibrutynibu,

odsetek ORR wyniósł 47%, podczas gdy wynik dla populacji całkowitej wyniósł 58%. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano najniższą wartość mediany PFS w przypadku podtypu węzłowego MZL w porównaniu do pozostałych – 8,3 miesiąca vs 15,7 miesięcy w populacji całkowitej, odsetek PFS po 33 miesiącach obserwacji również był najmniej korzystny w podtypie węzłowym – 24% vs 32%.

Jednocześnie autorzy badania wskazują, że zastosowanie ibrutynibu skutkowało wysokimi ORR u pacjentów z nawrotowym/opornym MZL – wniosek ten był niezależny od charakterystyk klinicznych pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz podtypów MZL.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1 552 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i siedmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420mg raz na dobę. 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, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, krwotok (np. siniaki), trombocytopenia, nudności, gorączka, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ($\geq 5\%$) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc nadciśnienie.

W badaniu Noy 2017 odnotowano 3 przypadki śmierci w wyniku zdarzeń niepożądanych (AE) powiązanych z leczeniem. AE dotyczyły:

- 1 progresji choroby – po 30 dniach leczenia,
- 1 krwotoku mózgowego – 19 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu; oceniono że prawdopodobieństwo związku z leczeniem ibrutynibem było niskie, ponieważ pacjent otrzymał leczenie przeciwzakrzepowe, tj. dalteparinę, przed zdarzeniem,
- 1 niewydolności wielonarządowej – dot. pacjenta z zajęciem płuc, u którego wystąpiło zapalenie płuc wywołane grypą.

8 pacjentów zmarło w trakcie trwania badania:

- 4 z powodu progresji choroby,
- 1 z powodu krwotoku wewnątrzczaszkowego – po 57. dniach od zaprzestania przyjmowania ibrutynibu, poza okresem zgłaszania AE,

- 3 z nieznanymi przyczynami – 114, 304 i 347 dni po zaprzestaniu przyjmowania ibrutynibu, poza okresem zgłaszania AE.

Przerwanie leczenia z powodu AE (n=63) odnotowano w przypadku: 11 (17%) pacjentów, w tym 7 (11%) z powodu AE stopnia 3-4 i 2 (3%) z powodu AE stopnia 5. Łącznie 39 pacjentów (62%) przerwało leczenie, z tego: 20 (32%) z powodu progresji choroby, 11 z powodu AE (17%), 4 wycofało zgodę na udział w badaniu (6%), 4 decyzją badacza (6%).

W opinii autorów badania Noy 2017 leczenie ibrutynibem było dobrze tolerowane, a profil AE nie odbiegał od tego raportowane w innych badaniach, gdzie stosowano ibrutynib w populacji pacjentów NHL i CLL. Większość AE wystąpiła w stopniu 1-2, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE był niski.

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 nawracający i oporny chłoniak śledzionowy strefy brzeżnej zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym dla leku Imbruvica przez FDA. Tym samym można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDAKTOWANO]. Koszt ten jest niższy od tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ, który wynosi 98,2 tys. zł.

Koszt 3-miesięcznej alternatywnej terapii lenalidomidem i rytuksymabem, według obwieszczenia MZ, wynosi 89,9 tys. zł + koszt terapii refundowanym rytuksymabem.

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

Na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia można oszacować, że koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL przez 90-dni terapii wyniesie dla 77 pacjentów [REDAKTOWANO]. Z kolei koszt oszacowany zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ wyniesie 7,6 mln zł.

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (ESMO 2020, NCCN 2020 i PTOK 2020) u pacjentów z opornym/nawracającym śledzionowym chłoniakiem strefy brzeżnej można zastosować ibrutynib, copanlisib, lenalidomid + rytuksymab oraz rytuksymab. Substancje takie jak ibrutynib, copanlisib, lenalidomid nie są refundowane w Polsce w ocenianym wskazaniu, przy czym copanlisib nie jest

zarejestrowany do stosowania w Polsce przez co nie może stanowić komparatora. W związku z tym komparatorem dla wnioskowanej terapii będzie stosowanie lenalidomidu + rytuksymabu.

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie odnalezionych badań przedstawionych w wytycznych NCCN 2020 (Sacchi 2016 i Witzig 2009).

W badaniu Sacchi 2016 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej lenalidomid + rytuksymab, było to badanie II fazy. W badaniu wzięli udział pacjenci z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). Spośród 39 pacjentów włączonych do badania 21 pacjentów osiągnęło odpowiedź całkowitą CR, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą CRu lub odpowiedź częściową PR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł $ORR = 54\%$. Wskaźnik kontroli nowotworu (definiowany jako stosunek liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę (SD) w stosunku do wszystkich pacjentów) wyniósł $TCR = 72\%$. 7 pacjentów (18%) osiągnęło odpowiedź całkowitą, a 6 pacjentów (15%) wykazano progresję choroby. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy odnotowano 14 (36%) zgonów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące.

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenie (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

W badaniu Witzig 2009 udział wzięło 43 pacjentów z opornym/nawracającym chłoniakiem nieziarnicznym. Mediana zastosowanych wcześniej terapii wyniosła 3, a u 50% pacjentów wykazano oporność na ostatnią zastosowaną terapię. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie ORR wyniósł 23% (10), w tym u 7% pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą (CR). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie wyniosła 3,6 miesiąca, a mediana czasu do uzyskania CR wyniosła 4,2 miesiąca. Mediana PFS dla całej grupy wyniosła 4,4 miesiąca. Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. dotyczyły neutropenii (odpowiednio 30% i 16%) i trombocytopenii (odpowiednio 14% i 5%).

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), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.158.2020 „Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak węzłowy strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7)”, data ukończenia: 15 grudnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy 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.