



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 12/2022 z dnia 7 lutego 2022 roku

w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90, kaps., kod EAN: 05909991195137,*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30, mg, kod EAN: 05413868117011,*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117028;*
- *Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30, tabl., kod EAN: 05413868117035,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod następującymi warunkami:

- *obniżenia CZN produktu leczniczego w postaci tabletek co najmniej do poziomu [redacted] z uwzględnieniem zawartości substancji czynnej w opakowaniu, [redacted]*
- *zabezpieczenia budżetu płatnika.*

Rada nie zgłasza uwag do programu lekowego.

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Przewlekła białaczka limfocytowa – PBL (chronic lymphocytic leukemia (CLL)) to choroba nowotworowa układu krwiotwórczego należąca do grupy białaczek limfocytowych, zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych (non Hodgkin lymphomas/NHL), indolentnych, nawrotowych. Jej istotą jest akumulacja zmienionych nowotworowo limfocytów B we krwi oraz ich naciek do szpiku*



kostnego, węzłów chłonnych lub śledziony w wyniku upośledzonego procesu apoptozy.

Współczynnik zachorowalności na PBL wynosi 4,2 / 100 tys. na rok. Przewlekła białaczka limfocytowa stanowi 25% wszystkich białaczek, przy czym około 70% białaczek limfoidalnych. Biorąc pod uwagę powyższe dane przybliżona zachorowalność roczna na przewlekłą białaczkę limfocytową wynosi około 1367 przypadków.

Przebieg naturalny PBL jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). Przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją PBL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Aktualnie ibrutynib jest refundowany w ramach programu lekowego B 92 tj. we wskazaniu odpornej i nawrotowej białaczki limfocytowej. Rozpatrywany wniosek dotyczy zastosowania ibrutynibu w I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej [REDACTED]

[REDACTED]. Refundacja miałaby dotyczyć także innych postaci ibrutynibu niż dotychczas refundowane w programie B.92 (kapsułki 140 mg), tj. 30 tabl. tabletki powlekane 140 mg, 30 tabl. tabletki powlekane 280 mg, 30 tabl. tabletki powlekane 420 mg. Należy wskazać, że w I linii leczenia PBL objęto refundacją schemat wenetoklaks + obinutuzumab (WEN+OBI) i schemat ten stanowi główny komparator do wnioskowanej technologii.

#### Dowody naukowe

Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego dla porównania ibrutynib (IBR) vs chlorambucyl + obinutuzumab (CHB+OBI) i IBR vs chlorambucyl + rytuksymab (CHB+R). Porównanie bezpośrednie (badanie Alliance) nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy przeżycia całkowitego po 2 latach pomiędzy grupami IBR a BR (bendamustyna + rytuksymab).

W okresie obserwacji o medianie 5 lat (Burger 2020) mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu IBR. 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 83%. U pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (obecność mutacji TP53, del11q i/lub niezmutowanego genu IgHV) 5-letnie przeżycie całkowite oszacowano na 84% w grupie IBR.

Mediany OS nie zostały również osiągnięte w grupach CHB+OBI oraz CHB+R w okresie obserwacji o medianach odpowiednio 62,5 oraz 42,4 miesiąca.

W okresie obserwacji o medianie 38 miesięcy wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR w porównaniu do grupy

*bendamustin z rutyksymab (BR), zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z delecją 17p lub 11q oraz z ekspresją ZAP70 (około 76% komórek z ekspresją ZAP70 zawiera również niezmutowane IgHV). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie IBR, a w grupie BR wyniosła 43 miesiące.*

*Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia bez progresji dla porównania IBR vs CHB+OBI. Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby w grupie IBR niż w grupie CHB+R.*

*W okresie obserwacji o medianie 5 lat (Burger 2020) mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IBR. 5-letnie przeżycie bez progresji choroby w grupie IBR oszacowano na 70%. Mediany PFS w grupach CHB+OBI oraz CHB+R (CLL-11) wyniosły odpowiednio 31,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 62,5 miesiąca) oraz 16,3 miesiąca (mediana okresu obserwacji 42,4 miesiąca).*

*W badaniu Alliance wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie IBR niż w grupie BR. Jednocześnie szansa uzyskania odpowiedzi całkowitej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IBR niż w grupie BR. Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi ogólnej i odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.*

*Dla porównania IBR vs CHB+R porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi ogólnej i odpowiedzi częściowej na leczenie w grupie IBR niż w grupie komparatora. Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zgonu (raportowanego w trakcie leczenia lub w ciągu 30 dni po jego przerwaniu) w grupie IBR niż w grupie BR. Różnice w ryzyku zgonu w ciągu pierwszych 6 cykli leczenia nie były istotne statystycznie. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy grupą IBR a grupami CHB+OBI i CHB+R.*

*Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie szansy wystąpienia ciężkich działań niepożądanych pomiędzy grupą IBR a grupą CHB+OBI, chociaż występowały one częściej w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI. Jednocześnie szansa wystąpienia neutropenii  $\geq 3$  stopnia i trombocytopenii  $\geq 3$  stopnia była istotnie statystycznie niższa w grupie IBR niż w grupie CHB+OBI.*

*W ramach analizy klinicznej badania Fischer 2019 porównano skuteczność wenetoklaksu + obinutuzumabem WEN+OBI vs CHB+OBI. Z zestawienia wynika, że wykazano istotną statystycznie wyższość WEN+OBI nad CHB+OBI w zakresie PFS, podczas gdy nie wykazano wyższości IBR nad CHB+OBI ani w zakresie OS ani PFS.*

### **Wytyczne kliniczne**


Monoterapia ibrutynibem rekomendowana jest przez polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, amerykańskie NCCN 2021, brytyjskie NICE 2021 oraz europejskie ESMO 2020 wytyczne kliniczne w ramach I linii leczenia PBL, z mutacją TP53 / delecją 17p. Jedynie w wytycznych NICE 2021 zawężono rekomendacje ibrutynibu do pacjentów z del17p / mutTP53, którzy nie kwalifikują się do leczenia immunochemioterapią. W większości odnalezionych wytycznych nie wskazywano dla pacjentów bez mutTP53 / del17p i z niezmutowanym genem IGHV odmiennego leczenia I linii.

### **Rekomendacje refundacyjne**

4 rekomendacje pozytywne (francuska HAS w 2020 r., australijska PBAC w 2019 r., holenderska ZIN w 2020 r. oraz szkocka SMC w 2016 r.), 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (brytyjska NICE z 2017 r. i kanadyjska CADTH z 2016 r.) oraz 2 negatywne (niemiecki IQWiG z 2016 r. i irlandzki NCPE z 2015 r.).

### Problem ekonomiczny

Stosowanie produktu leczniczego ibrutynib



### Główne argumenty decyzji

1. Brak udowodnionej zdecydowanej przewagi nad refundowanymi komparatorami.

2. Wyniki analizy ekonomicznej [redacted].
3. Wyniki badań sugerują [redacted].
4. Wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie ibrutynibu w I linii leczenia.
5. [redacted].

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.59.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)«”. Data ukończenia: 26 stycznia 2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o. 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 Polska Sp. z o.o.