



## Rekomendacja nr 99/2022

z dnia 2 listopada 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w programie lekowym: B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)” pod warunkiem [REDACTED]

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia wskazania dla ibrutynibu poprzez umożliwienie leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię, bez delecji 17p i/lub mutacji w genie TP53, bez względu na przeciwwskazania do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem w ww. programie lekowym. Aktualnie pacjenci z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz bez delecji 17p lub mutacji TP53 spełniający określone kryteria, otrzymują drugą i kolejne linie leczenia w programach lekowych B.92 i B.103.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się na podwójnym porównaniu pośrednim ibrutynibu (IBR) z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (VR).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można zauważyć, że skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu i wenetoklaksu z rytuksymabem są zbliżone. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego, zarówno w zestawieniu wyników badań, w porównaniu pośrednim, jak i opracowaniach wtórnych.

Należy mieć jednak na uwadze, że porównanie wykonano poprzez szereg komparatorów pośrednich:

- ibrutynib vs akalabrutynib (IBR vs AKA, badanie ELEVATE-RR),
- akalabrutynib vs bendamustyna z rytuksymabem oraz idelalizyb z rytuksymabem (AKA vs BR / IR, badanie ASCEND),
- wenetoklaks z rytuksymabem vs bendamustyna z rytuksymabem (VR vs BR, badanie MURANO),

a także założono brak homogeniczności badań, m.in. pomimo faktu, iż badania charakteryzują się różną medianą okresów obserwacji. Wiąże się to ze znacznym wpływem na wiarygodność otrzymanych wyników.

Wątpliwości wskazują na zasadność [REDAKTOWANE]

Według oszacowań analizy ekonomicznej koszty inkrementalne przyjmują wartość [REDAKTOWANE]. Terapia ibrutinibem jest więc [REDAKTOWANE] od terapii skojarzonej wenetoklaks z rytuksymabem. Wyniki analizy minimalizacji kosztów są [REDAKTOWANE].

Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Imbruvica we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [REDAKTOWANE] o ok. [REDAKTOWANE] w I roku oraz o ok. [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z [REDAKTOWANE].

Mając na uwadze istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica, pod warunkiem [REDAKTOWANE].

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 90 kaps., kod GTIN: 05909991195137; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1166.0, Ibrutinib).

#### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*; kod ICD-10 C91.1) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach.

Jest to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zapadalność roczna wynosi ~5/100 tys. i wzrasta wraz z wiekiem – > 60 r. ż. wynosi ~20/100 tys.

Przebieg naturalny CLL 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 zgonu zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem, występuje u < 30% chorych. U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Najczęstszą przyczyną zgonów w przebiegu CLL są zakażenia (~50% chorych), zwykle zapalenie płuc i sepsa; inne przyczyny to krwotoki i wyniszczenie. U chorych na CLL ryzyko wystąpienia innego nowotworu złośliwego jest 2-7 razy większe niż w populacji ogólnej.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano leki dostępne dla ocenianej populacji w programie B.103 tj. wenetoklaks w połączeniu z rytuksymabem.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Obecnie trwa proces refundacyjny dla leku Calquence (akalabrutynib) w leczeniu odpornej lub nawrotowej przewlekłej białaczki limfocytowej. Wnioskodawca nie uwzględnił akalabrutynibu jako dodatkowego komparatora, uzasadniając, że spodziewane wskazanie dla akalabrutynibu nie obejmuje wszystkich chorych i jest zbliżone do zawężonej populacji, w której obecnie finansowany jest ibrutynib.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ibrutynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK ang. *Bruton tyrosine kinase*). BTK jest częścią sygnałową receptora antygenu limfocyty B (BCR – ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do przeżycia i proliferacji limfocytów B oraz jest konieczna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:

- wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem;
- CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię – w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem;
- nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka – w monoterapii;
- makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii – w monoterapii;
- makroglobulinemią Waldenströma – w skojarzeniu z rytuksymabem.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono otwarte, wielośrodkowe badania pierwotne III fazy z randomizacją:

- RESONATE - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu (IBR) z ofatumumabem (OFA); Liczba pacjentów: 391 [IBR 195 (w tym z SLL: 10); OFA 196 (w tym z SLL: 8)], Mediana okresu obserwacji 65,3 mies.;
- MURANO - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem (VR) względem bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem (BR); Liczba pacjentów: 389 (VR 194, BR 195), Mediana okresu obserwacji 59,2 mies.

Dodatkowo celem porównania wnioskowanej technologii z komparatorem do analizy klinicznej włączono:

- ELEVATE-RR - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IBR względem akalabrutynibu (AKA); Liczba pacjentów: 533 (AKA 268, IBR 265), Mediana okresu obserwacji 40,9 mies.;
- ASCEND - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo AKA względem BR oraz idelalazybu w skojarzeniu z rytuksymabem (IR). Liczba pacjentów: 310 (AKA 155, BR/BR+IR: n=155), Mediana okresu obserwacji 16,1 mies.

Do analizy włączono też 2 badania dotyczące skuteczności praktycznej ibrutynibu (Hillmen 2018; Morabito 2021) oraz 2 opracowania wtórne:

- Chen 2019 - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności nowych terapii stosowanych w leczeniu opornej i nawrotowej CLL;
- NICE 2018 - ocena skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej schematu VR, w której przedstawiono m.in. wyniki porównania z IBR.

Ocenę wiarygodności głównych badań przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach RESONATE i MURANO ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie w większości domen. Ryzyko dla domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów” w badaniach RESONATE i MURANO Agencja oceniła jako wysokie – oba badania nie były zaślepione (open-label). Również badania ASCEND oraz ELEVATE-RR nie były zaślepione.

Jakość opracowań wtórnych Chen 2019 i NICE 2018 oceniono w skali AMSTAR 2 jako niską, ze względu na brak podania listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem oraz brak oceny wpływu błędów publikacji, a także braki w innych domenach.

Pierwszorzędowym punktem końcowym (PK) w badaniach był następujący PK:

- RESONATE; MURANO, ASCEND oraz ELEVATE-RR – przeżycie wolne od progresji (PFS);
- Morabito 2021 – przeżycie całkowite (OS);
- Hillmen 2018 - porównanie między wynikami badania klinicznego a stosowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej.

### *Skuteczność*

#### Zestawienie wyników badań dla IBR vs VR

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła w przypadku IBR 44,1 mies. (95%CI: 38,5; 56,2) (badanie RESONATE), a dla VR - 53,6 mies. (95%CI: 48,4; 57,0) (badanie MURANO).

Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 91% dla IBR, a dla VR - 93%. Należy zwrócić uwagę na różne mediany okresu obserwacji dla ORR, które wyniosły 65 mies. w badaniu RESONATE i 24 mies. w badaniu MURANO.

W badaniu MURANO nie odnaleziono danych dotyczących mediany przeżycia całkowitego (OS) dla VR. W publikacji Kater 2019 prawdopodobieństwo 3-letniego OS dla VR oszacowano na 87,9%,

w Kater 2020 prawdopodobieństwo 4-letniego OS oszacowano na 85,3%, a w abstrakcie Kater 2020a prawdopodobieństwo 5-letniego OS oszacowano na 82,1%.

W badaniu RESONATE (Munir 2019) dla ibrutynibu mediana przeżycia całkowitego dla 6-letniego okresu obserwacji od momentu randomizacji wyniosła 67,7 mies. (95%CI: 61,0- nie do oszacowania).

Nie odnotowano różnic istotnych klinicznie<sup>1</sup> w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORT-QLQ-C30<sup>2</sup>.

#### IBR vs VR (porównanie pośrednie)

Wyniki danych z badań ELEVATE-RR, ASCEND i MURANO nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS).

Stwierdzono, że odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie (ORR) jest istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących IBR niż VR zarówno w ocenie badacza (OR=0,08 (95%CI: 0,03; 0,22)), jak i w ocenie niezależnej komisji (OR=0,24 (95%CI: 0,10; 0,61)).

#### Opracowania wtórne

##### Chen 2019

Na podstawie 7 randomizowanych badań klinicznych III fazy, porównano dziewięć schematów terapeutycznych, za komparator wybrano ofatumumab (OFA).

Schematy IBR i VR okazały się korzystniejsze od pozostałych terapii w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). IBR był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż OFA w ocenie przeżycia wolnego od progresji (HR=0,10 (95%CI: 0,07-0,14)), jak i przeżycia całkowitego (HR=0,361 (95%CI: 0,208-0,627)). Schemat VR był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż OFA w ocenie przeżycia wolnego od progresji (HR= 0,10 (95%CI: 0,05-0,21), IS) i przeżycia całkowitego (HR=0,335 (95%CI: 0,112-0,997)).

##### NICE 2018

Przeprowadzono porównanie pośrednie VR vs IBR (badania RESONATE i MURANO). Wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez ekspertów NICE nie wykazały istotnych statystycznie różnic między VR i IBR w zakresie PFS (HR=1,43 (95%CI: 0,78-2,61)) i OS (HR=1,08 (95%CI: 0,42-2,73)).

#### Badania skuteczności praktycznej

##### Morabito 2021

Oceniano wpływ IBR oraz idelalizybu z rytuksymabem (IR) na długość przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z CLL otrzymujących wcześniej chemioterapię. Badane grupy były zbliżone pod kątem częstości występowania mutacji del(17p). W grupie IR istotnie wyższy odsetek pacjentów miał cechy wysokiego ryzyka, m.in. starszy wiek i większą liczbę wcześniejszych terapii (mediana liczby linii leczenia dla IBR wyniosła 2 (1-9 terapii), dla IR - 3 (1-9 terapii)). Oceniane terapie były drugą linią leczenia dla 40,5% pacjentów w grupie IBR i 23,2% w grupie IR. Mediana czasu obserwacji wyniosła ok. 1,8 roku, a mediana czasu leczenia IBR 18 mies. (1-71 mies.).

Odnotowano 105 zgonów w grupie leczonej IBR (18,7%) oraz 38 zgonów w grupie leczonej IR (33,9%). Analiza OS wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia w grupie IBR względem grupy IR (HR=0,5 [95%CI: 0,34; 0,72]).

<sup>1</sup> Istotność kliniczna jest definiowana jako różnica wynosząca >10 punktów w kwestionariuszu EORT-QLQ-C30.

<sup>2</sup> ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie nowotworowej. Wynik kwestionariusza jest przedstawiony od 0 do 100. Wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza pogorszenie funkcjonowania, a w przypadku ogólnego stanu zdrowia – poprawę jakości życia.

W grupie stosującej IBR 109 pacjentów (21,1%) przerwało leczenie z powodu toksyczności, 67 (11,9%) z powodu progresji CLL, 26 (4,6%) z powodu transformacji Richtera. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia w grupie IBR były infekcja (42 przypadki) i migotanie przedsionków (30 przypadków).

#### Hillmen 2018

Przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy rzeczywistych danych klinicznych pacjentów leczonych IBR w ramach międzynarodowego programu dostępu do leczenia przed rejestracją krajową (ang. *named patient program*, NPP). Charakterystyka pacjentów włączonych do badania, szacowany odsetek pacjentów leczonych w 12. miesiącu oraz czas leczenia w analizie NPP były zbliżone do badania RESONATE. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 5,78 mies. (0,03-18,73 mies.).

Analiza wykazała, że do czynników istotnie wpływających na dłuższy czas trwania leczenia należały: młodszy wiek (<50 lat) i osiągnięcie odpowiedzi całkowitej lub częściowej (CR/PR) na wcześniejszą terapię. Odnotowano 332 przypadki przerwania leczenia (11,4%), w tym 123 zgony (4,2%), 55 przypadków progresji (1,9%) i 50 przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (1,7%).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Zestawienie wyników badań dla IBR vs VR

Na podstawie zestawienia wyników w grupie IBR zaobserwowano:

- mniej przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia,
- mniej przypadków neutropenii wśród zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia,
- mniej przypadków neutropenii i anemii wśród zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4.

Zbliżone odsetki przypadków w obu grupach IBR i VR zaobserwowano dla: infekcji górnych dróg oddechowych oraz trombocytopenii.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych odnotowano więcej przypadków w grupie IBR.

##### IBR vs VR (porównanie pośrednie)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą IBR a grupą otrzymującą VR w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (ciężkie zapalenie płuc, gorączka o ciężkim przebiegu, ciężka anemia).

Istotnie statystycznie częściej w grupie IBR niż VR występowało zapalenie płuc, a rzadziej - neutropenia. Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych (trombocytopenia, nudności, gorączka, zmęczenie, anemia, kaszel, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka oraz ból głowy) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem (leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu). Z tego względu wnioskowanie przeprowadzono na podstawie podwójnego porównania pośredniego, co przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

W badaniach dla IBR i VR są różne komparatory (odpowiednio OFA i BR), więc w podwójnym porównaniu wykorzystano komparatory pośrednie (badanie ELEVATE-RR (IBR vs AKA), ASCEND (AKA vs BR/IR), MURANO (VR vs BR). W porównaniu przyjęto również brak występowania homogeniczności pomiędzy badaniami, m.in. obciążenie delecją 17p i/lub 11q, liczba wcześniejszych terapii; co stanowi znaczne ograniczenie wiarygodności otrzymanych wyników.

Ponadto należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji badań, z których pochodzą poszczególne dane wykorzystane w zestawieniu wyników skuteczności i bezpieczeństwa IBR i VR, jak i w porównaniu pośrednim.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ibrutynib porównano z wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Uwzględniono koszty leków i ich podania.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie ibrutynibu w miejsce wenetoklaksu z rytuksymabem (VR) jest [redacted]  
Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że niezależnie od przyjętego scenariusza wnioskowanie z analizy podstawowej nie uległo zmianie. Ibrutynib jest terapią [redacted]

#### **Ograniczenia**

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem, tak jak wskazano powyżej. Wnioskowanie

o porównywalnej skuteczności ibrutynibu oraz wenetoklaksu z rytuksymabem wiąże się z wieloma niepewnościami.

Venclyxto (wenetoklaks) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, został również porównany z ibrutynibem na podstawie badań RESONATE i MURANO. Przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody MAIC oraz, mimo ograniczeń porównania pośredniego, analizę użyteczności kosztów. Przyjęto więc odmienne techniki przeprowadzenia analiz ekonomicznych oraz inne podejście do danych klinicznych.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ceny zbytu netto leku przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania wenetoklaksu w skojarzeniu z rytuksymabem

[Redacted text]

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.



Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości były spójne, co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania [redacted] IBR. Należy zaznaczyć, że wartości dotyczące [redacted]. Alternatywna [redacted] uwzględniona w analizie wrażliwości miała znaczny wpływ na kształtowanie się przyszłych [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Sugeruje się [redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

#### Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- British Society for Haematology (BSH 2022);

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polish Adult Leukemia Group-CLL (PTHiT PALG-CLL 2021);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2020).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej zależy od wielu czynników, m.in.: od czasu od zakończenia poprzedniej terapii, rodzaju wcześniej stosowanej terapii, ogólnego stanu pacjenta. Obecność mutacji TP53 lub delecji 17p ma istotny wpływ na rodzaj terapii w pierwszej linii leczenia. W kolejnych liniach zaproponowane leczenie zależy od zastosowanych uprzednio terapii.

Wytyczne zalecają:

- inhibitory BTK (akalabrutynib, ibrutynib),
- inhibitor BCL2 (wenetoklaks ± rytuksymab),
- inhibitory PI3K (idelalizyb + rytuksymab),
- chemioimmunoterapię (bendamustyna+rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab).

W najnowszych wytycznych NCCN 2022 ibrutynib nie jest lekiem preferowanym w leczeniu choroby nawrotowej lub odpornej, jednakże został wskazany jako jeden z zalecanych schematów o najwyższym poziomie rekomendacji (1).

*Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ibrutynibu w ocenianym wskazaniu (PBAC 2020, PBAC 2016, HAS 2020, HAS 2015, NICE 2017, G-BA 2016, NCPE 2015) oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (SMC 2017, CADTH 2015).

Rekomendacje PBAC 2020 i HAS 2020 akceptowały nową postać leku (tabletki).

W decyzjach pozytywnych warunkowo zwracano uwagę na skuteczność kliniczną leku i konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imbruvica (ibrutynib) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w [redacted] UE i EFTA (na 30 wskazanych). W niektórych krajach [redacted]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.08.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1248.2022.15.PRU, PLR.4500.1249.2022.14.PRU, PLR.4500.1250.2022.14.PRU, PLR.4500.1251.2022.15.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinib) w ramach programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10:C91.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2022 z dnia 31 października 2022 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2022 z dnia 31 października 2022 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.
2. Raport nr OT.4231.34.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 20 października 2022 r.