



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)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

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

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

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Imbruvica obejmuje leczenie dorosłych chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia, bez względu na status del17p lub mutacji TP53 (mTP53). Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku.*

*Aktualnie Imbruvica finansowany jest w programie lekowym B 92 w opornej lub nawrotowej przewlekłej białaczce limfocytowej u pacjentów:*

- *z obecnością delekcji 17p i/lub mutacji w genie TP53,*
- *bez delekcji 17p lub mutacji TP53, jeśli dodatkowo wystąpiło jedno z poniższych kryteriów:*

- *nawrót/progresja choroby po lub brak odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z przeciwciałem antyCD20*
- *przeciwwskazania medyczne do zastosowania schematu zawierającego wenetoklaks w skojarzeniu z rytuksymabem (zgodnie z ChPL lub programem lekowym B.103, część I) u chorych z wczesnym nawrotem PBL po pierwszej linii immunochemioterapii (definiowany jako progresja PBL pomiędzy 6. a 24. mies. od zakończenia uprzedniego leczenia) albo u chorych z opornością na immunochemioterapię (definiowaną jako brak odpowiedzi lub nawrót PBL do 6 mies. od zakończenia uprzedniego leczenia*
- *toksyczność niepozwalająca na kontynuację leczenia wenetoklaksem i przeciwciałem anty-CD20.*

*Wnioskowane wskazanie rozszerza, zatem, zakres wskazań do stosowania leku Imbruvica w programie lekowym B.92*

#### *Dowody naukowe*

*Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z komparatorem (skojarzeniem wenetoklaksu z rytuksymabem) we wnioskowanej populacji. W związku z tym, w analizie wnioskodawcy uwzględniono niezależne badania pierwotne III fazy z randomizacją bez zaślepienia dla interwencji (RESONATE) i dla komparatora (MURANO). Nie było, zarazem, możliwości przeprowadzenia prostego porównania tych badań (ze względu na różne komparatory), dlatego dokonano podwójnego porównania z wykorzystaniem komparatorów pośrednich. Stanowi to istotne ograniczenie dla wiarygodności uzyskanych wyników. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na różne mediany okresu obserwacji, która w badaniu RESONATE wynosiła 65 mies., natomiast w badaniu MURANO 24 mies. W analizie uwzględniono także badania ibrutynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej (Hillmen 2018 i Morabito 2021) oraz dwa opracowania wtórne.*

*W badaniach RESONATE i MURANO odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie wyniósł, odpowiednio dla ibrutynibu 91%, a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 93%. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji dla ibrutynibu wyniosła 44,1 mies., a dla skojarzenia wenetoklaks+rytuksymab 53,6 mies. W wyniku pośredniego porównania między IBR a VR poprzez komparatory pośrednie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji ani przeżycia całkowitego. Otrzymane wyniki wskazują na nieistotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie stosującej ibrutynib względem wenetoklaksu z rytuksymabem. Stwierdzono istotnie statystycznie niższy odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów stosujących ibrutynib względem*

wenetoklaksu z rytuksymabem. zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji.

*Dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem, takich jak: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężkie zapalenie płuc, gorączka o ciężkim przebiegu, ciężka anemia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą ibrutynib a grupą wenetoklaks z rytuksymabem. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie częściej w grupie ibrutynib niż wenetoklaks z rytuksymabem występowało zapalenie płuc, rzadziej występowała neutropenia. Uwzględnienie wyników badań ibrutynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej nie zmienia ogólnego wniosku dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku.*

#### Problem ekonomiczny

*Zastosowano porównanie pośrednie z komparatorem, jakim jest wenetoklaks z rytuksymabem. Biorąc jednak pod uwagę, że każde porównanie pośrednie wyników dotyczących skuteczności klinicznej leków jest porównaniem o niskiej wiarygodności oszacowania wpływu na budżet należy traktować z dużą ostrożnością. Zaproponowane koszty terapii nie są wyższe od kosztów leczenia komparatorem.*

#### Główne argumenty decyzji

*Proponowane rozszerzenie wskazań do stosowania ibrutynibu w programie lekowym B.92 poprawiłoby dostępność terapii i mieści się we wskazaniach rejestracyjnych dla tego leku. Porównanie pośrednie ibrutynibu względem skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem wykazuje, we wnioskowanych wskazaniach, zbliżoną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo.*

#### **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 2022 r., poz. 463), 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.4231.34.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: » Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1) «”. Data ukończenia: 20.10.2022 r.