



## Rekomendacja nr 119/2022

z dnia 30 listopada 2022 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib)**

**ramach programu lekowego:**

**„Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego  
chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi zmniejszenie całkowitego wpływu na budżet płatnika.

### Uzasadnienie rekomendacji

W analizie klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL). Z uwagi na brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem (tj. terapią standardową) w analizowanej populacji, przeprowadzono porównanie pośrednie poprzez wspólną grupę referencyjną (temsirolimus), wykorzystując dwa badania randomizowane (RCT) III fazy.

Znamienną przewagę ocenianego leku względem terapii standardowej wykazano w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). Ponadto odnotowano istotną statystycznie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (ORR) podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową. W odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania ibrutynibu pochodzące z badań efektywności rzeczywistej były spójne z wynikami badań RCT w zakresie otrzymanych wartości przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego i zbliżone w zakresie odpowiedzi na leczenie ibrutynibem.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oceniana technologia jest [redacted] Niemniej analiza charakteryzuje się szeregiem ograniczeń wpływających na jej wiarygodność. Przyjęcie alterantycznych założeń w zakresie skuteczności leczenia powoduje, że ICUR znajduje się [redacted] progu, o którym mowa w ustawie o refundacji. Ponadto szacowane w analizie probabilistycznej [redacted]

Wzięto również pod uwagę, że prognozowany [redacted] wydatków związanych z finansowaniem produktu Imbruvica (ibrutinib) w populacji docelowej, z perspektywy NFZ, [redacted] oszacowano na: [redacted] refundacji. Ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest brak szczegółowych danych na temat chorobowości i zapadalności na MCL w Polsce.

Uwzględniono także, że najnowsze wytyczne (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, SITC 2020, BSH 2018/2022) wymieniają wśród preferowanych schematów II linii leczenia inhibitory kinazy Brutona, w tym ibrutinib.

Podsumowując, nawrotowy MCL to choroba o niekorzystnym rokowaniu, a analizowana technologia jest zalecana do stosowania w omawianym wskazaniu. Zwraca się jednak uwagę na ograniczenia wnioskowania o skuteczności ibrutinibu względem komparatora (porównanie pośrednie), niepewności związane z oszacowaniem ICUR oraz prognozowany [redacted] wpływ na budżet związany z finansowaniem leku Imbruvica. Wobec powyższego zasadnym jest zaproponowanie przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka o korzystniejszych warunkach dla płatnika.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Imbruvica, Ibrutinibum, kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144, cena zbytu netto: [redacted]
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011, cena zbytu netto: [redacted]
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028, cena zbytu netto: [redacted]
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035, cena zbytu netto: [redacted]
- Imbruvica, Ibrutinibum, tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042, cena zbytu netto: [redacted].

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

### **Problem zdrowotny**

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, mantle cell lymphoma) jest agresywnym chłoniakiem zbudowanym z monomorficznych małych lub średnich komórek limfoidalnych z nieregularnym obrysem jądra komórkowego.

Kliniczne czynniki ryzyka stały się podstawą opracowania międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (MCL International Prognostic Index – MIPI), który uzupełniony o odsetek komórek wykazujących ekspresję ki67 jest obecnie najczęściej stosowanym czynnikiem prognostycznym. Oznaczenie ki67 jest w praktyce możliwe jedynie w preparatach z węzła chłonnego lub nacieków narządowych, stąd ich wyższość nad trepanobiopatem. Dla rokowania niekorzystne znaczenie ma również brak mutacji łańcucha ciężkiego immunoglobulin (immunoglobulin heavy chain – IgVH), ekspresja SOX-11 i stwierdzenie mutacji TP53.

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi 3–10% chłoniaków nie-Hodgkina i niemal 2-krotnie częściej występuje u mężczyzn z medianą wieku zachorowania około 60 lat.

Na chłoniaka z komórek płaszczka (mantle cell lymphoma – MCL) zapada w Polsce blisko 400 osób rocznie.

Najczęstszą lokalizacją MCL są węzły chłonne. Często zajęte są także śledziona i szpik kostny; pozawęzłowo jest spotykany w obrębie pierścienia Waldeyera, płuc, opłucnej oraz przewodu pokarmowego. U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby z towarzyszącymi limfadenopatią, hepatosplenomegalią i zajęciem szpiku kostnego. Mediana przeżycia całkowitego w MCL wynosi 3–5 lat i, niestety, mimo zastosowania najnowszych terapii nie udaje się wyleczyć większości chorych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano terapię standardowa (ang. *standard of care*) uwzględniająca lenalidomid (Revlimid).

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Należy jednak zauważyć niespójność przedłożonych analiz w zakresie przyjętych komparatorów. W analizie klinicznej uwzględniono terapię standardową w postaci chemioterapeutyków stosowanych jako monoterapia, podczas gdy w analizie ekonomicznej/analizie wpływu na budżet przyjęto, że komparatorem będzie praktyka kliniczna stosowana w Polsce (terapia standardowa w postaci schematów wielolekowych).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Imbruvica zawiera substancję czynną ibrutinib - silny, małocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Imbruvica jest lekiem wskazanym:

- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię;
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii;
- w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

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.*

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem, tj. terapią standardową w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL.

Przeprowadzono porównanie pośrednie z terapią standardową poprzez wspólną grupę referencyjną, tj. temsirolimus, wykorzystując dwa pierwotne badania randomizowane (RCT) III fazy, prowadzone wśród pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL:

- badanie RAY (publikacje Dreyling 2016, Rule 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu stosowanego w dawce 560 mg (raz dziennie) w porównaniu z temsirolimusem stosowanym w zmiennej dawce (tj. przez pierwsze 3 tyg. (1 cykl) dawka 175 mg raz na tydzień, w kolejnych cyklach dawka 75 mg raz na tydzień) w populacji chorych z nawrotowym lub opornym MCL, po 1 lub więcej wcześniejszej linii immunochemioterapii (rytuksymab),
- badanie Hess 2009 – porównanie temsirolimusu z terapią standardową (stosowane w monoterapii: gemcytabina, fludarabina, chlorambucyl, kladrybina, etopozyd, cyklofosfamid, talidomid, winblastyna, alemtuzumab lenalidomid, temsirolimus) w dwóch wersjach dawkowania (I wersja – 175/75 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 75 mg raz na tydzień; II wersja 175/25 mg: 175 mg raz na tydzień przez pierwsze 3 tyg., następnie 25 mg raz na tydzień).

Bendamustyna stanowi składową terapii standardowej, a nie została objęta badaniem Hess 2009, włączono zatem dodatkowo jedno badanie randomizowane III fazy: porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej bendamustyną i rytuksymabem w porównaniu ze schematem fludarabiną i rytuksymabem stosowanych u chorych z nawrotowym chłoniakiem indolentnym lub chłoniakiem z komórek płaszczka. Pacjenci z MCL stanowili 20,4% populacji badania (Rummel 2016).

W wyniku przeprowadzenia dodatkowego wyszukiwania badań pierwotnych dla lenalidomidu, w zaktualizowanych analizach wnioskodawcy odnaleziono dodatkowo jedno badanie randomizowane II fazy:

- badanie SPRINT (Trneny 2016, Arcaini 2018) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii lenalidomidem z terapią standardową u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Odnaleziono również 3 jednoramienne badania II fazy: Wang 2013, Maruyama 2016 i SPARK - opisujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.

Ponadto uwzględniono dodatkowe badania retrospektywne dotyczące efektywności rzeczywistej analizowanej interwencji: Broccoli 2018, Cencini 2021, Epperla 2017, Jeon 2019, McCulloh 2021, Sancho 2022 - IBRORS-MCL, Sharman 2021, Smith 2018, Tucker 2020 oraz Visco 2021 - MANTLE-FIRST, Zhang 2022.

Przedstawiono również wnioski z ośmiu przeglądów systematycznych dotyczących stosowania ibrutynibu w nawracającym lub opornym na leczenie MCL: Njue 2015, Ball 2020, Caldeira 2019, Parrott 2018, Pellgrini 2021, Telford 2019, Wang 2020 oraz Yun 2017.

Ryzyko błędu systematycznego wg skali opisowej Cochrane, w badaniu Dreyling 2016 oceniono jako niskie w każdej z domen. Natomiast w przypadku badań Hess 2009 i Rummel 2016 wskazano na ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji (Hess 2009) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego (Rummel 2016).

Spśród przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej przeglądy Njue 2015, Ball 2020, Caldeira 2019, Parrott 2018 oraz Yun 2017 charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, natomiast przeglądy Pellegrini 2021, Telford 2019, Wand 2020 były przeglądami o krytycznej jakości wg skali AMSTAR 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach randomizowanych (Dreyling 2016, Hess 2009, Rummel 2016) było przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Jakość życia pacjentów w badaniu RAY (Dreyling 2016) oceniana była m.in. za pomocą kwestionariusza FACT-Lym (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma), obejmującego funkcjonowanie fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne i domenę funkcjonalną oraz ocenę objawów związanych z obecnością choroby (FACT-LymS).

### *Skuteczność*

#### Porównanie pośrednie (IBR vs terapia standardowa)

##### OS

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu ibrutynib vs terapia standardowa.

##### PFS

Wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby (PFS) podczas leczenia ibrutynibem w porównaniu z terapią standardową zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (HR = 0,19 [95% CI: 0,10; 0,36]), jak i badaczy (HR = 0,18 [95% CI: 0,10; 0,30]).

##### ORR

Wykazano istotną statystycznie większą szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (ORR) podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową (OR = 61 [95% CI: 7,78; 478,31]).

#### Porównanie jakościowe

Analiza wyników dotyczących skuteczności ibrutynibu, bendamustyny i lenalidomidu w leczeniu MCL:

- ibrutynib
  - odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w zakresie od 77,0% do 71,9% przy medianie okresu obserwacji od 20,0 do 38,7 miesiąca;
  - przeżycie wolne od progresji choroby w zakresie 14,6 do 15,6 miesiąca,
  - przeżycie całkowite wyniosło 30,3 miesiąca;
- bendamustyna
  - odsetek odpowiedzi całkowitych 70,8% przy medianie okresu obserwacji 96,0 miesięcy,
  - przeżycie wolne od progresji wyniosło 17,6 miesiąca,
  - przeżycie całkowite oszacowano na 35,3 miesiąca;
- lenalidomid
  - odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w zakresie 22,9% do 45,9% przy medianie okresu obserwacji od 15,9 do 41,3 miesiąca,
  - przeżycie wolne od progresji w przedziale od 8,6 do 8,7 miesięcy,
  - przeżycie całkowite oszacowano na 27,9 miesiąca.

### Jakość życia (badanie RAY)

Wg podskali FACT-LymS istotną klinicznie poprawę jakości życia (tj. 5-punktową zmianę względem wartości początkowej) odnotowano u 62% pacjentów leczonych ibrutynibem i u 35% leczonych temsirolimusem.

Wg całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-Lym odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia u 66% pacjentów leczonych ibrutynibem w porównaniu do 48% chorych leczonych temsirolimusem. Analogiczne wyniki uzyskano we wszystkich domenach kwestionariusza FACT-Lym.

### Skuteczność praktyczna

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania ibrutynibu uzyskane z badań efektywności rzeczywistej są spójne z uzyskanymi w badaniu Dreyling 2016 w zakresie otrzymanych wartości przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego i zbliżone w zakresie odpowiedzi na leczenie ibrutynibem.

Medianę czasu do progresji choroby oszacowano w zależności od badania na 12 miesięcy (Tucker 2020) do 27,4 miesiąca (Jeon 2019).

Medianę czasu przeżycia całkowitego oszacowano na 13,2 miesiąca (Smith 2018 ) do 35,1 miesiąca (Jeon 2019).

Na terapię ibrutynibem odpowiedziało od 36% (Broccoli 2018) do 64-65% (Jeon 2019, Epperla 2017) uczestników ww. badań. Odpowiedź na leczenie uzyskana w trakcie stosowania ibrutynibu utrzymywała się od 13 miesięcy (Cencini 2021) do 36 miesięcy (Broccoli 2018).

### Bezpieczeństwo

#### Porównanie pośrednie (IBR vs terapia standardowa)

Stosowanie ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii, a także istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki oraz kaszlu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem a terapią standardową odnośnie do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i wyższego stopnia.

#### Badanie RAY (publikacje Dreyling 2016, Rule 2018)

Ogółem zdarzenia niepożądane raportowano u 94-99% pacjentów w ramieniu ibrutynibu i 99% pacjentów w ramieniu temsirolimusa niezależnie od przyjętej długości obserwacji.

Najczęstszą przyczyną śmierci w przypadku leczenia ibrutynibem (mediana 20 miesięcy) była progresja choroby, natomiast w przypadku temsirolimusa działania niepożądane.

W dłuższym okresie obserwacji raportowano także ciężkie zdarzenia niepożądane, które dotyczyły 57% pacjentów leczonych IBR i 60% chorych stosujących terapię TEM.

Zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych TEM (87%) niż IBR (75%). Ze względu na działania niepożądane badanie przerwało 24 (17%) pacjentów z ramienia IBR i 44 (32%) z ramienia TEM.

#### Badania dotyczące skuteczności praktycznej – dane nt. bezpieczeństwa

W badaniach efektywności rzeczywistej wśród zdarzeń niepożądanych szczególnie istotnych klinicznie u pacjentów leczonych ibrutynibem wskazano migotanie przedsionków, które zaraportowano w badaniu Sancho 2022 – 4 pacjentów (5%) oraz Sharman 2021 – 15 przypadków (9%).

Zgon zaraportowano w 3 badaniach: Cencini 2021 – 8 przypadków (12%) w 5,6 miesięcznym okresie obserwacji, McCulloch 2021 – 18 przypadków (12%) w 24-miesięcznym okresie obserwacji oraz w badaniu Sharman 2021 – 19 przypadków (14%) w 48-miesięcznym okresie obserwacji. Zdarzenia

niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano w badaniach: Cencini 2021, Jeon 2019, McCulloch 2021, Broccoli 2018, Sharman 2021, Tucker 2020 oraz Epperla 2017.

#### Opracowania wtórne

Stosowanie ibrutynibu jest związane z ryzykiem występowania:

- zakażeń (Ball 2020),
- nadciśnienia (Caldeira 2019),
- migotania/trzepotania przedsionków (Yun 2017, Caldeira 2019, Pellegrini 2021);
- krwawienia (Yun 2017, Wang 2020, Pellegrini 2021).

Autorzy w większości przeglądów wskazują, że pacjenci stosujący ibrutynib wymagają monitorowania w zakresie występowania powyższych zdarzeń.

#### ChPL Imbruvica

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok (np. siniaki), wysypka, nudności, trombocytopenia, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, nadciśnienie i zapalenie płuc.

#### *Ograniczenia*

Brak włączonych do analizy klinicznej badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem, tj. terapią standardową w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL.

Wyniki porównania pośredniego powinny być interpretowane z ostrożnością z uwagi na istotne różnice w parametrach populacyjnych pomiędzy badaniami wykorzystanymi w porównaniu, zwłaszcza w zakresie liczby wcześniej przyjmowanych terapii.

#### **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 użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ibrutynib (IBR) porównano z terapią standardową, tj. ze schematem uśrednionym udziałami składającym się ze schematów złożonych z chemioterapii:

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszt programu lekowego,
- koszt schematów chemioterapii,
- koszt świadczeń, np. porady ambulatoryjnej oraz hospitalizacji niezwiązanych z podaniem chemioterapii i działaniami niepożądanymi,
- koszt leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia,
- koszt opieki w fazie terminalnej, tj. koszt opieki paliatywnej.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IBR w miejsce terapii standardowej jest . Oszacowany ICUR, , znajduje się progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że wyniki dotyczące



Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii IBR w porównaniu z leczeniem standardowym, [REDAKTOWANE].

#### Ograniczenia

Dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia. Dane dotyczące skuteczności nie odpowiadają zatem przyjętemu komparatorowi, ramię komparatora sparametryzowano jedynie w zakresie danych kosztowych. Należy zaznaczyć, że pomimo opinii ekspertów wskazujących na porównywalność skuteczności mono i polichemioterapii, założenie to stanowi istotne ograniczenie analizy. Ponadto, samo porównanie pośrednie wiązało się z ograniczeniami, wynikającymi przede wszystkim z różnic w charakterystykach populacji na korzyść ibrutynibu względem monochemioterapii.

Powyższe ograniczenia mogą prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść ibrutynibu czego konsekwencją jest zaniżony współczynnik ICUR.

Wątpliwości budzi również przyjęty 30-letni horyzont czasowy. MCL jest jednostką chorobową o niekorzystnym rokowaniu oraz dotyka starszej populacji (początkowy wiek pacjentów w modelu to 67 lat), zatem ekstrapolacja na tak długi horyzont czasowy wiąże się ze znaczącą niepewnością.

#### Obliczenia własne Agencji

W związku z faktem, iż wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR zarówno w przypadku PFS, jak i OS na wyniki analizy, zdecydowano o zbadaniu niepewności związanej z ww. parametrami i przeprowadzono obliczenia własne, w których zaimplementowano alternatywne współczynniki HR dla PFS (0,45) oraz OS (0,71) odnotowane w badaniu RAY dla porównania bezpośredniego ibrutynib vs temsyrolimus.

W perspektywie płatnika publicznego [REDAKTOWANE] i jest on [REDAKTOWANE] progu opłacalności. Przyjęcie alternatywnych odsetków wiązało się z [REDAKTOWANE] ICUR względem scenariusza podstawowego.

#### **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 związku z nieprzedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę IBR nad komparatorami w populacji docelowej, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cena zbytu produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), w przypadku zrównania wartości CUR dla IBR oraz terapii standardowej [REDAKTOWANE] wynosi:

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Szacowana cena zbytu netto jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla każdego z opakowań [redacted]

### **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] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS 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**

Głównym ograniczeniem jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji docelowej. Uwzględniono dane dotyczące chorobowości i zapadalności pochodzące ze źródeł wykorzystujących rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczą wg kodów ICD-10 również innych niż uwzględniony w proponowanym programie lekowym kod C.85.7. Należy jednak przypuszczać, że w przypadku rozpoczęcia finansowania ibrutynibu w proponowanym programie lekowym większość pacjentów z MCL najprawdopodobniej będzie klasyfikowana wg rozpoznania C85.7. W analizie przyjęto również

zaniżoną (względem danych otrzymanych z NFZ) liczbę pacjentów obecnie leczonych ibrutynibem w ramach RDTL. Dodatkowo

Wśród istotnych ograniczeń analizy należy ponadto wskazać, że użyteczności wykorzystane w modelu nie były możliwe do pełnego zweryfikowania z uwagi na to, iż wnioskodawca nie udostępnił nieopublikowanych danych.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Sugeruje się pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii i zmniejszenia całkowitego wpływu na budżet płatnika.

#### **Uwagi do programu lekowego**

Nie wskazano dodatkowych uwag do programu.

#### **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 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- British Society for Haematology (BSH 2018);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2017);
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2021);
- Alberta Health Services (AHS 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2021).

Wszystkie odnalezione wytyczne potwierdzają, iż niemożliwe jest wskazanie złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczą. Najnowsze wytyczne

(NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, SITC 2020, BSH 2018), wśród preferowanych schematów II linii leczenia, wymieniają inhibitory BTK (inhibitor kinazy Brutona, ang. *Bruton tyrosine kinase inhibitors*) w tym wnioskowany ibrutynib. Wybór leczenia II linii uwarunkowany jest schematem leczenia pierwszej linii, stanem zdrowia, stadiem choroby, wiekiem oraz stanem sprawności pacjenta.

Amerykańskie i kanadyjskie wytyczne: ASCO 2022 oraz AHS 2021 wskazują, iż terapia inhibitorami BTK, w tym ibrutynibem, jest uważana za najbardziej obiecującą w leczeniu nawrotowego MCL. Wytyczne europejskie (ESCO 2017) i brytyjskie (BSH 2018) wskazują, iż ibrutynib jest najskuteczniejszym lekiem u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną spośród dostępnych terapii celowanych.

Wytyczne niemieckie (DGHO 2021) podkreślają, iż ibrutynib jest skuteczniejszy od ponownej chemioterapii, szczególnie w przypadku wczesnego nawrotu choroby. Część wytycznych wskazuje na zastosowanie ibrutynibu nie tylko w monoterapii, a także w skojarzeniu z innymi lekami.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2015, PTAC 2015, PBAC 2020), 3 rekomendacje pozytywne warunkowo (NICE 2021, SMC 2016, CADTH 2016) i 1 rekomendację negatywną (NCPE 2015).


Odnaleziono również niemiecką rekomendację G-BA z 2016 r., w której wskazano na znacząca dodatkową korzyść ibrutynibu względem temsyrolimusu, z uwagi na różnice w zakresie jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na złe rokowanie i agresywny przebieg choroby, niewystarczającą skuteczność dostępnych schematów chemioterapii, korzyść IBR w zakresie m.in. wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z temsyrolimusem, a także łatwiejszą, tj. doustną drogę podawania i umiarkowany profil toksyczności IBR. W rekomendacjach kanadyjskiego CADTH, angielskiego NICE oraz szkockiego SMC jako warunek refundacji wskazano obniżenie ceny leku pozwalające na osiągnięcie efektywności kosztowej.

W rekomendacji negatywnej wskazano na brak efektywności kosztowej ibrutynibu, jednak został on objęty refundacją po poufnych negocjacjach cenowych.

W przypadku trzech rekomendacji wskazania refundowane zostały zawężone względem wskazania zarejestrowanego. W rekomendacji NICE 2015 oraz PBAC 2018 populacja pacjentów, w której leczenie jest finansowane to pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię. Natomiast w rekomendacji PTAC 2015 populację zawężono do chorych z nawrotowym i/lub opornym na leczenie MCL, u których nastąpiła progresja w ciągu 24 miesięcy po przeszczepie allogenicznym lub chemioterapii lub chemioimmunoterapii (opartej na rytuksymabie).

Należy zaznaczyć, że większość rekomendacji została wydana w okresie, gdy dojrzałe dane dotyczące skuteczności ibrutynibu nie były dostępne.

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

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1039.2022.17.PRU, PLR.4500.1040.2022.14.PRU, PLR.4500.1041.2022.14.PRU, PLR.4500.1042.2022.14.PRU, PLR.4500.1043.2022.14.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczą (ICD-10 C85.7)” 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 116/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”
2. Raport nr OT.4231.42.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”