



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 116/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutinibum) w ramach programu
lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub
nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 1. Imbruvica (ibrutinibum), kapsułki twarde, 140 mg, 120 kaps., kod GTIN: 05909991195144,*
- 2. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 140 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117011,*
- 3. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 280 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117028,*
- 4. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 420 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117035,*
- 5. Imbruvica (ibrutinibum), tabletki powlekane, 560 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05413868117042,*

w ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i proponuje jego pogłębienie co najmniej do poziomu gwarantującego efektywność kosztową leczenia.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest rzadkim i agresywnym podtypem chłoniaka nieziarniczego, stanowiącym 3–10% chłoniaków nie-Hodgkina. Niemal dwukrotnie częściej występuje u mężczyzn, z medianą wieku zachorowania około 60 lat. U większości pacjentów w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień klinicznego zaawansowania choroby. Mediana przeżycia całkowitego wynosi 3–5 lat.

Produkt leczniczy Imbruvica jest zarejestrowany m.in. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą. Produkt ten jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.92 „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem”.

Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica w ramach programu lekowego był już przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu oporny lub nawrotowy chłoniak z komórek płaszczą. W 2017 r. wydano negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji, ze wskazaniem na ograniczenia dowodów naukowych i konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W 2018 r. dokonano aktualizacji tej oceny – Rada Przejrzystości uznała za zasadną zmianę uprzedniego stanowiska w oparciu o aktualnie dostępne dowody, pod warunkiem zaproponowania RSS obniżającego koszty stosowania leku do poziomu efektywności kosztowej, natomiast w opinii Prezesa podtrzymano negatywne stanowisko. Z kolei w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych wydane zostały w 2019 r. pozytywne stanowiska Rady oraz opinie Prezesa w odniesieniu do stosowania leku w chłoniaku z komórek płaszczą w kodach ICD-10: C83.8 oraz C85.7.

Przyjęto, że komparatorem dla ibrutynibu jest terapia standardowa uwzględniająca lenalidomid. Terapia standardowa obejmuje różne schematy chemioterapii, zarówno monoterapii, jak i politerapii, refundowane w ramach katalogu chemioterapii.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ibrutynib z wybranym komparatorem, tj. terapią standardową. Przeprowadzono porównanie pośrednie z terapią standardową poprzez wspólną grupę referencyjną, czyli temsirolimus, wykorzystując pierwotne badania RCT: RAY (Dreyling 2016 dla głównej zaślepionej fazy badania oraz Rule 2018 dla otwartej fazy przedłużonej) porównujące ibrutynib i temsirolimus, a także Hess 2009 porównujące temsirolimus z terapią standardową. Wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby (PFS) podczas leczenia ibrutynibem w porównaniu z terapią standardową zarówno w ocenie niezależnej zaślepionej komisji, jak i badaczy. W czasie analizy końcowej porównanie skuteczności ibrutynibu i terapii standardowej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) wskazało na przewagę ibrutynibu nad leczeniem standardowym (30,3 mies. vs 23,5 mies.). Nie osiągnięto mediany OS w grupie leczonej ibrutynibem, natomiast w grupie leczonej temsirolimusem mediana ta wynosiła 21,3 miesiąca. Uzyskano istotny statystycznie wzrost szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie podczas stosowania ibrutynibu w porównaniu z terapią standardową – 61,00 (95% CI 7,78; 478,31) dla mediany 37,7 mies., a także istotny statystycznie wzrost

szansy na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie – 49,67 (95% CI 2,74; 901,59) dla mediany 38,7 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ibrutynibem i terapią standardową w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.

W oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny zidentyfikowano ponadto 11 badań retrospektywnych dotyczących efektywności rzeczywistej ibrutynibu, a także publikacje przedstawiające zbiorczą analizę wyników stosowania tego leku.

Problem ekonomiczny

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano wnioskowany produkt z terapią standardową w horyzoncie dożywotnim. W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności.

Porównanie pośrednie wiąże się jednak z ograniczeniami, wynikającymi przede wszystkim z różnic w charakterystykach populacji na korzyść ibrutynibu względem monochemioterapii, co może prowadzić do zawyżenia różnic efektów klinicznych na korzyść tego produktu.

Wnioskodawca nie przeanalizował wpływu przyjęcia alternatywnego współczynnika HR zarówno w przypadku PFS, jak i OS na wyniki analizy, w związku z czym zbadano niepewności z tym związane. W wariancie alternatywnym uwzględniającym HR uzyskane w oparciu o dane z badania RAY w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS oszacowany ICUR jest powyżej progu opłacalności. Przyjęcie alternatywnych odsetków wiązało się z 35% wzrostem ICUR względem scenariusza podstawowego.

Objęcie refundacją leku Imbruvica w ramach proponowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

- 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 ibrutynib. Wybór leczenia II linii uwarunkowany jest schematem leczenia pierwszej linii, stanem zdrowia, stadium choroby, wiekiem oraz stanem sprawności pacjenta. Wytyczne amerykańskie ASCO 2022 wskazują, że terapia inhibitorami BTK, w tym ibrutynibem, jest uważana za najbardziej obiecującą w leczeniu nawrotowego MCL, a wcześniejsze włączenie ibrutynibu (w drugiej linii leczenia w porównaniu z późniejszymi liniami) wiąże się z lepszą odpowiedzią na leczenie. Rekomendacje europejskie ESCO 2017 wskazują, że ibrutynib jest najskuteczniejszym lekiem u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną spośród dostępnych terapii celowanych. Wytyczne niemieckie DGHO

2021 podkreślają, że ibrutynib jest skuteczniejszy od ponownej chemioterapii, szczególnie w przypadku wczesnego nawrotu choroby;

- Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest pozytywna lub warunkowo pozytywna, a produkt leczniczy jest refundowany w blisko połowie państw UE i EFTA, w tym w krajach o PKB zbliżonym do Polski;*
- Brak jest badań umożliwiających bezpośrednio porównanie ibrutynibu z terapią standardową, a jedyne badanie randomizowane ibrutynibu zawiera porównanie z temsirolimusem, który nie jest refundowany w Polsce. Wnioskowanie w oparciu o porównanie pośrednie niesie zaś ograniczenia wynikające z heterogeniczności dostępnych badań. Jednocześnie wyniki dotyczące skuteczności stosowania ibrutynibu uzyskane z badań efektywności rzeczywistej są zbliżone do uzyskanych w badaniu RAY;*
- Brak jest spójności w zakresie wyboru komparatorów pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną i analizą wpływu na budżet. Dane dotyczące skuteczności klinicznej komparatora uzyskano w oparciu o porównanie pośrednie IBR vs monochemioterapia, natomiast w pozostałych częściach analizy wnioskowaną technologię porównano z terapią standardową, tj. ze schematem mieszanym składającym się z schematów złożonych chemioterapii oraz monoterapii. W świetle analizy probabilistycznej prawdopodobieństwo, że interwencja będzie efektywna kosztowo, jest umiarkowane;*
- Zbiorcze analizy długoterminowych wyników leczenia (np. Dreyling 2022) wskazują na wyższe korzyści ze stosowania ibrutynibu w grupie chorych po jednej linii leczenia, dlatego w ocenie Rady należy wziąć pod uwagę możliwość zawężenia populacji biorącej udział w programie poprzez sformułowanie odpowiedniego kryterium włączenia.*

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.4231.42.2022 „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)”; data ukończenia 16.11.2022 r.