



## Rekomendacja nr 79/2023

z dnia 20 lipca 2023 r.

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powł., 420 mg, 30 tabl., GTIN: 05413868117035;
- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powł., 280 mg, 30 tabl., GTIN: 05413868117028;
- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powł., 140 mg, 30 tabl., GTIN: 05413868117011;
- Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 kaps., GTIN: 05909991195137

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”, na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Ibrutynib (Imbruvica) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej: I linii leczenia u pacjentów delecją 17p (del17p) / mutacją w genie TP53 (mutTP53) lub niezmutowanym statusem IgHV i w II i kolejnych liniach leczenia bez względu na status delecji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Wnioskowane wskazanie dla schematu Imbruvica w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) stanowiłoby dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL). Obecnie pacjenci w tym wskazaniu otrzymują leczenie akalabrutynibem (AKA), ibrutynibem (IBR) oraz w ramach schematów fludarabina z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR), bendamustyna z rytuksymabem (BR); chlorambucylem z obinutuzumabem (C+G), wenetoklaks z obinutuzumab (V+G) i chlorambucylo z rytuksymabem oraz metyloprednizolon z rytuksymabem. Nie wszystkie wskazane wyżej terapie zostały ujęte w analizach przez wnioskodawcę jako komparatory.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w ramach której nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną interwencji ze wszystkimi wybranymi komparatorami, wyjątek stanowiło badanie GLOW (I+V vs C+G), dla pozostałych komparatorów

Włączone do przeglądu dowody wykazały brak istotności statystycznej w zakresie przeżycia całkowitego (OS) dla porównania bezpośredniego I+V vs C+G (GLOW publikowane wyniki – okres obserwacji 23 i 34 mies.),

W związku z tym należy stwierdzić, że w publikowanych badaniach nie wykazano istotnie statystycznie różnic dla tego punktu końcowego co ma wpływ na niepewność wnioskowania.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy ICUR

Niepewność wnioskowania na podstawie tej analizy jest związana w szczególności z ograniczeniami analizy klinicznej.

Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji dla perspektywy NFZ

Główne ograniczenie stanowi niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne 2 pozytywne z ograniczeniami NICE 2023 (warunek dotyczy obniżenia ceny) i HAS 2023 (warunek dotyczy populacji) oraz 1 negatywną PBAC 2022 (wskazuje się, m.in. że dowody oparte na pośrednim porównaniu pojedynczych ramion różnych badań klinicznych nie stanowią wystarczającej podstawy do rekomendowania wnioskowanej terapii).

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

#### **Przedmiot wniosku**

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

- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powł., 420 mg, 30 tabl., GTIN: 05413868117035; proponowana cena zbytu netto (CZN) wynosi ;
- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powł., 280 mg, 30 tabl., GTIN: 05413868117028; CZN ;
- Imbruvica (ibrutynib), tabl. powł., 140 mg, 30 tabl., GTIN: 05413868117011; CZN ;
- Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 90 kaps., GTIN: 05909991195137, CZN

we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej 1166.0 Ibrutynib.

### Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest nowotworem układu krwiotwórczego, który charakteryzuje się klonalną proliferacją limfocytów B i ich akumulacją we krwi obwodowej, szpiku, narządach limfatycznych oraz rzadziej – pozalimfatycznych.

Przebieg naturalny CLL jest bardzo zróżnicowany. Części chorych dotyczy przebieg łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat, w którym zgony zwykle są związane z progresją CLL lub zakażeniem. W części przypadków czas przeżycia wynosi 5-10 lat, kiedy po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach)., U niektórych chorych choroba przebiega 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.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa wyniosła odpowiednio: 20 772 w 2019 r., 19 996 w 2020 r., 20 464 w 2021 r. i 17 285 w I połowie 2022 roku.

### Alternatywna technologia medyczna

Obecnie leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej w Polsce finansowane jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych B.79 oraz w ramach katalogu chemioterapii. Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych wnioskodawca jako komparatory dla schematu ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) wskazał na schematy:

- fludarabina z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR),
- bendamustyna z rytuksymabem (BR);
- chlorambucylem z obinutuzumabem (C+G).
- wenetoklaks z obinutuzumab (V+G);

Schematy nie uwzględnione przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet:

- monoterapia akalabrutynibem
- monoterapia ibrutynibem;
- chlorambucylu z rytuksymabem;
- wysokie dawki metyloprednizolonu z rytuksymabem (HDMP+R).

W uzasadnieniu braku ujęcia ibrutynibu w monoterapii i akalabrutynib w monoterapii wnioskodawca poinformował, że terapie te „są finansowane ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia CLL od 1 stycznia 2023 r.” a także że ich „finansowanie w pierwszej linii leczenia dotyczy wyłącznie bardzo wąskiej subpopulacji pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi. W związku z tym (...) nie stanowią aktualnej praktyki klinicznej we wnioskowanej populacji i nie będą zastępowane przez ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem”. W ocenie Agencji z dużym prawdopodobieństwem technologie te w przyszłości będą dzielić rynek, zatem powinny zostać uwzględnione we wszystkich analizach.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz, w analizie klinicznej przekazał porównanie stosowania ibrutynibu w połączeniu z wenetoklaksem, z ibrutynibem w monoterapii (I) i akalabrutynibem (ACALA)

w zakresie analizy skuteczności i porównania kosztów terapii. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów wnioskowanej terapii oraz monoterapii akalabrutynibem i ibrutynibem.

### Opis wnioskowanego świadczenia

*Ibrutynib* (IBR; I) jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). IBR tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) jest wskazany:

- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów:
  - z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL);
  - 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 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);
  - z bendamustyną i rytuksymabem (BR) - do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
- w skojarzeniu z rytuksymabem - do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Imbruvica (ibrutynib) miałby być stosowany w połączeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych pacjentów (wiek powyżej 18 r.ż.) chorych z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową bez względu na status delekcji 17p (del17p) / mutacji w genie TP53 (mutTP53). Wnioskowane wskazanie jest zgodne, ale węższe względem wskazania rejestracyjnego.

### 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.*

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Ibrutynib (IBR; I) ze wszystkimi wybranymi komparatorami, wyjątek stanowi badanie RCT – GLOW [międzynarodowe; wieloośrodkowe; typu open-label; schemat ibrutynib + wenetoklaks (I+V) vs chlorambucyl + obinutuzumab (C+G); liczba pacjentów N=211; mediana okresu obserwacji: 27,7/34,1 mies. (publikacja Kater 2022), [REDACTED] W związku z tym [REDACTED]

Jako dodatkowe dowody naukowe do analizy włączono badania kliniczne: CAPTIVATE i badanie Jain 2019 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania I+V.

Ponadto nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej i przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Jakość włączonych do analizy badań oceno za pomocą skali Jadada (5/5 punktów), zgodnie z którą GLOW oceniono na 2 punkty, a na 3 punkty. Ocena wynika z braku opisu procesu randomizacji i/lub braku zaślepienia badań.

Ryzyko błędu systematycznego oceniano wg Cochrane Collaboration. Zgodnie z oceną wnioskodawcy badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen, a nieznanne ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” (wszystkie badania), „Ukrycie kodu randomizacji” (badania GLOW i ) oraz „Selektywne raportowanie” ( ).

Szczegółowy opis wszystkich badań włączonych do przeglądu systematycznego został ujęty w Analizie Klinicznej wnioskodawcy (AKL). Wnioskodawca w swoich materiałach i uzupełnieniach do AKL nie przedstawił oceny jakości badań .

#### *Skuteczność*

#### Porównanie bezpośrednie I+V vs C+G (GLOW)

Wyniki istotne statystycznie (IS) na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano dla następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (ang. overall survival; OS) dla mediany okresu obserwacji:  
[redacted]
- przeżycie wolne od progresji (ang. progressions-free survival; PFS) - dla mediany okresu obserwacji:
  - 23 mies. – HR=0,216 [95% CI: 0,131; 0,357]; p<0,001;
  - 34 mies. – HR=0,212 [95% CI: 0,129; 0,349]; p<0,001;[redacted]
- odpowiedź na leczenie – okres obserwacji 27,7 mies.:
  - całkowita odpowiedź na leczenie (CR) – OR=4,89 [95%CI: 2,39; 10,01; p<0,0001]; RD=0,27 [95%CI: 0,16; 0,38; p<0,0001]; NNT/NNH=4 [3;7];
  - CR – OR=5,38 [95%CI: 2,72; 10,62; p<0,0001]; RD=0,32 [95%CI: 0,20; 0,43; p<0,0001]; NNT/NNH=4 [3;5].

Wynik IS na korzyść komparatora odnotowano dla częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) - OR=0,23 [95%CI: 0,13; 0,41; p<0,0001]; RD=-0,35 [95%CI: -0,47; -0,22; p<0,0001].

IS różnic nie zaobserwowano w zakresie: OS dla okresów obserwacji 23 i 34 miesiąca; odpowiedzi na leczenie badana w okresie obserwacji 27 mies. [ogólna odpowiedź na leczenie(ORR); częstość występowania choroby stabilnej (SD), progresji choroby (PD)].

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

*Bezpieczeństwo*

Porównanie bezpośrednie I+V vs C+G (GLOW)

Nie odnotowano różnic IS dla zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem [99,1% pacjentów (I+V) vs 94,3% pacjentów (C+G)], AEs 3. lub 4. (w obu grupach wystąpiły u ok. 2/3 pacjentów).

W okresie obserwacji 34 miesiące zgon raportowano u 10,4% pacjentów (I+V) vs 15,2% pacjentów (C+G).

IS różnicę odnotowano dla ciężkich AEs [46,2% pacjentów (I+V) vs 27,6% pacjentów (C+G)]

IS częściej w grupie I+V vs C+G wystąpiły: biegunka (w grupie I+V u około połowy pacjentów, w grupie C+G u 12,4%), wysypka, zakażenie dróg moczowych, obrzęk obwodowy, migotanie przedsionków, nadciśnienie, krwawienie z nosa, hiperfosfatemia. Rzadziej wystąpiły: neutropenia, trombocytopenia, gorączka, dreszcze, reakcje związane z infuzją.

[Redacted text block]

*Informacje na podstawie ChPL*

Zgodnie z ChPL Imbruvica najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często ( $\geq 1/10$ ) były zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry, neutropenia, trombocytopenia, limfocytoza, zawroty głowy, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, dyspepsja, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

*Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imbruvica na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA).*

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Imbruvica

*Ograniczenia*

Główne ograniczenie analizy klinicznej stanowi fakt, iż wyniki dotyczące przedłużonego okresu obserwacji w badania GLOW pochodzą z nieopublikowanych danych wnioskodawcy, [redacted] i dodatkowo cechowało się pewnymi ograniczeniami, wynikającymi m.in. z różnic w populacji.

Należy zauważyć, że wszystkie badania włączone do analizy zostały przeprowadzone bez zaślepienia próby (badania otwarte), a dla badań [redacted] wnioskodawca nie przedstawił oceny ich jakości. Ponadto przeprowadzenie porównania bezpośredniego możliwe było jedynie dla I+V vs C+G, natomiast dla pozostałych schematów konieczne było wykonanie [redacted]

Szczegółowy opis ograniczeń przedstawiono w AWA oraz AKL.

**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 (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.

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Imbruvica w skojarzeniu z wenetoklaksem (I+V) w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA). W analizie przyjęto:

- komparatory: fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR); bendamustyny w połączeniu z rytuksymabem (BR); chlorambucylu w połączeniu z obinutuzumabem (C+G); wenetoklaksu w połączeniu z obinutuzumabem (V+G);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) przyjęto, że wyniki z analizy wspólnej (pacjent+NFZ) są tożsame;
- horyzont czasowy: 30-letni [chorych w złym stanie zdrowia (UNFIT)] oraz 40-letni [chorych w dobrym stanie zdrowia (FIT)];
- uwzględnione koszty: nabycia leków; podania leków; diagnostyki i monitorowania; opieki terminalnej i leczenia zdarzeń niepożądanych.
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji pacjentów:

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- analizę jednokierunkową - [Redacted text] :

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej a w szczególności, faktu

[Redacted text block]

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA i AKL.

*Obliczenia własne Agencji*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poglądowe zestawienie kosztów przedstawiono w AWA.

**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 2023 r., poz. 826 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.*

Wg. wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W ocenie Agencji z uwagi na fakt, że w modelu analizy ekonomicznej dokonano podziału populacji na pacjentów w dobrym stanie zdrowia (FIT) i w gorszym stanie zdrowia (UNFIT),

*Szacunki Agencji w zakresie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji*

Z uwag na niedostarczenie przez wnioskodawcę wyliczeń w tym zakresie Agencja przeprowadziła szacunku własne.

UCZ względem schematu FCR (FCR jest komparatorem o najlepszym współczynniku kosztów do efektów w populacji FIT) za opakowanie w wariancie bez RSS (w przybliżeniu wyszło 0,53 zł za 1 mg) wynosi: 6360 PLN 140 mg, 90 kaps.; 2120 PLN 140 mg, 30 tabl.; 4240 PLN 280 mg 30 tabl.; 6360 PLN 420 mg, 30 tabl.

### **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.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutinib) w połączeniu z wenetoklaksem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), przyjęto, że perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogiczne jak w analizie ekonomicznej;
- liczebność populacji – [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib) w połączeniu z wenetoklaksem wpłynie na wzrost wydatków płatnika publicznego [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości obejmującą [REDACTED]

Wyniki wykazały dla:

[REDACTED]

Wyniki szczegółowo przedstawiono w Analizie Wpływu na Budżet wnioskodawcy oraz AWA.

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy to niepewności w zakresie oszacowania wielkości populacji docelowej, a także przyjęte przez wnioskodawcę ceny komparatorów.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w AWA.

[REDACTED]

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

Ekspert zauważył, że wskaźniki skuteczności terapii wymienione w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego projektu PL B.79. są odpowiednie, zgodne ze standardami światowymi i wykonalne w polskich warunkach. Ekspert zaznaczył, że w jego ocenie nadmiarowy/zbyteczny jest wymóg biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji do potwierdzenia remisji całkowitej. Do celów codziennej praktyki klinicznej za zupełnie wystarczające uznał badanie cytometryczne krwi obwodowej. Ekspert zaproponował aby badanie szpiku pozostawić do decyzji lekarza prowadzącego leczenie.

#### **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.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na możliwości

Wdrożenie proponowanego rozwiązania w ocenie wnioskodawcy wpłynie na uwolnienie środków w wysokości

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Odnaleziono 8 wytycznych dotyczących przewlekłej białaczki limfocytowej: polskie PTHiT PALG-CLL 2021 i PTOK 2020, europejskie ESMO 2020, brytyjskie BSH 2022, amerykańskie NCI 2022 i NCCN 2.2023, niemieckie GOG 2023 oraz francuskie FILO 2023.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają zalecenia dotyczące I linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej przy uwzględnieniu różnych kryteriów doboru terapii, m.in: obecność delecji 17p/ mutacji genu TP53, obecność mutacji IGHV, wiek (poniżej lub powyżej 65. roku życia), stan ogólny/sprawność (fit, less fit lub unfit), obecność chorób współistniejących. W odnalezionych wytycznych występują pewne różnice w zaleceniach, co może wynikać m.in. z różnych definicji ogólnego stanu zdrowia/sprawności chorych z CLL.

Schemat leczenia ibrutynib w połączeniu z wenetoklaksem jako zalecany w leczeniu I linii leczenia CLL, zarówno z delecją jak i bez delecji 17p/mutacji TP53, w trzech rekomendacjach tj. NCCN 2.2023, GOG 2023 oraz FILO 2023.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Imbruvica (ibrutynib) w połączeniu z wenetoklaksem: w tym 2 warunkowo pozytywne angielską NICE 2023 i francuską HAS 2023 i 1 negatywną australijski PBAC 2022. Ponadto w niemieckim GB-A ocena jest w toku.

W rekomendacjach pozytywnych ograniczenia dotyczyły obniżenia ceny (NICE 2023) i populacji (tj. nie zaleca się I+V u chorych z wcześniej nieleczoną CLL z delecją 17p lub mutacją TP53 oraz u pacjentów bez delecji 17p lub mutacją TP53 i kwalifikujących się do leczenia opartego na fludarabinie) (HAS 2023).

W negatywnej rekomendacji wskazuje się, że na podstawie dostępnych dowodów nie było możliwe określenie wielkości korzyści klinicznej ze stosowania I+V w porównaniu z FCR, a także że dowody oparte na pośrednim porównaniu pojedynczych ramion różnych badań klinicznych nie stanowią wystarczającej podstawy do rekomendowania wnioskowanej terapii.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.04.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.117.2023.14.PRU, PLR.4500.118.2023.14.PRU, PLR.4500.119.2023.14.PRU, PLR.4500.120.2023.14.PRU), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), we wskazaniu: „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (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 2023 r., poz. 826);. po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 78/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2023 z dnia 17 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib) w ramach programu lekowego B.79. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)”
2. Raport OT.423.1.13.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) »Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1)«” ; data ukończenia: 4 lipca 2023 r.