



Healthcare  
Improvement  
Scotland

SMC  
Advice on new  
medicines

SMC2387

## ibrutinib viên nén bao phim 140mg, 280mg và 420mg (Imbruvica®)

Công ty TNHH Janssen-Cilag

<https://healthyungthu.com/shop/>

05 tháng 11 năm 2021

Hiệp hội Thuốc Scotland (SMC) đã hoàn thành việc đánh giá sản phẩm trên và tư vấn cho Hội đồng NHS cũng như Ủy ban Thuốc và Điều trị Khu vực (ADTC) về việc sử dụng nó trong NHSScotland. Lời khuyên được tóm tắt như sau:

**LỜI KHUYẾN:** tuân theo việc nộp đầy đủ theo quy trình y học mô côi

ibrutinib (Imbruvica®) được chấp nhận sử dụng hạn chế trong NHSScotland.

**Chỉ định đang được xem xét:** như một tác nhân duy nhất để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström (WM) đã nhận được ít nhất một liệu pháp trước đó hoặc trong điều trị đầu tay cho những bệnh nhân không phù hợp với liệu pháp miễn dịch hóa trị.

**Hạn chế SMC:** sử dụng ở những bệnh nhân đã được điều trị ít nhất một lần trước đó.

Trong một nghiên cứu pha II, ở những bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia của Waldenström đã được điều trị trước đây, ibrutinib có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng tổng thể từ 87% đến 90%.

Lời khuyên này chỉ áp dụng trong bối cảnh thỏa thuận của Chương trình Tiếp cận Bệnh nhân (PAS) NHSScotland đã được phê duyệt mang lại kết quả về hiệu quả chi phí làm cơ sở cho quyết định hoặc PAS/giá niêm yết tương đương hoặc thấp hơn.

Lời khuyên này có tính đến các quan điểm từ cuộc họp về Sự tham gia của Bệnh nhân và Bác sĩ lâm sàng (PACE).

Chủ tịch

Hiệp hội Dược phẩm Scotland

## Chỉ định

Là một tác nhân duy nhất để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström (WM) đã nhận được ít nhất một liệu pháp trước đó hoặc trong điều trị đầu tay cho những bệnh nhân không phù hợp với liệu pháp hóa trị liệu miễn dịch.<sup>1</sup>

## Thông tin định lượng

Liều ibrutinib được khuyến nghị là 420 mg mỗi ngày một lần.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không còn dung nạp được nữa.

Ibrutinib nên được dùng bằng đường uống một lần mỗi ngày với một cốc nước vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Nên nuốt cả viên với nước và không được bẻ hoặc nhai. Không được dùng Ibrutinib cùng với nước ép bưởi hoặc cam Seville.

Việc điều trị bằng sản phẩm thuốc này phải được bắt đầu và giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các sản phẩm thuốc chống ung thư. Tham khảo SPC để biết thêm chi tiết.<sup>1</sup>

## Ngày có sẵn sản phẩm

3 tháng 7 năm 2015

Ibrutinib đã được Cơ quan quản lý thuốc và sản phẩm chăm sóc sức khỏe (MHRA) (PLGB00242/0687-0691/OD3) chỉ định là thuốc mô côi điều trị ung thư hạch lympho bào (còn được gọi là bệnh macroglobulinaemia Waldenström). Ibrutinib gặp đũa trẻ mô côi SMC tiêu chuẩn.

## Tóm tắt bằng chứng về hiệu quả so sánh

Bệnh macroglobulinaemia của Waldenström là một bệnh ung thư tế bào B hiếm gặp. Ibrutinib là chất ức chế liên kết cộng hóa trị của tyrosine kinase (BTK) của Bruton. BTK là một phân tử tín hiệu của thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR) và con đường thụ thể cytokine. Con đường BCR có liên quan đến sinh bệnh học của một số bệnh ung thư tế bào B. Ibrutinib là loại thuốc đầu tiên được cấp phép để điều trị bệnh macroglobulinaemia của Waldenström, cả khi kết hợp với rituximab và đơn trị liệu.<sup>1, 2</sup>

Ibrutinib kết hợp với rituximab đã được SMC chấp nhận sử dụng hạn chế ở những bệnh nhân đã nhận được ít nhất một liệu pháp điều trị trước đó (SMC2259). Bản đệ trình này dành cho ibrutinib dưới dạng một đại lý duy nhất và công ty đệ trình đã yêu cầu SMC xem xét ibrutinib khi được định vị để sử dụng cho những bệnh nhân đã nhận được ít nhất một liệu pháp trước đó.

Bằng chứng về việc sử dụng đơn trị liệu đối với bệnh macroglobulinaemia của Waldenström đến từ một nghiên cứu giai đoạn II, một nhóm, nhãn mở (1118E). Bệnh nhân ở độ tuổi  $\geq 18$  được chẩn đoán mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström đáp ứng các tiêu chí điều trị của hội đồng đồng thuận. Họ mắc bệnh có thể đo lường được, được định nghĩa là sự hiện diện của globulin miễn dịch M (IgM) ở mức  $\geq 2$  lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và trạng thái hoạt động của Nhóm Hợp tác Ung thư Phương Đông (ECOG) 2.

Họ đã nhận được ít nhất một liệu pháp điều trị trước đó cho bệnh macroglobulinaemia của Waldenström. Đạt chuẩn

bệnh nhân được điều trị bằng ibrutinib 420mg đường uống hàng ngày (n=63) trong tối đa 40 chu kỳ bốn tuần, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được, tuy nhiên, bệnh nhân có thể tiếp tục dùng ibrutinib có bán trên thị trường sau đó.

Kết quả chính là tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) được xác định dưới dạng giảm nồng độ IgM huyết thanh là đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần rất tốt (giảm  $\geq 90\%$ ), phản ứng một phần (giảm  $\geq 50\%$ ) và đáp ứng nhẹ. đáp ứng (giảm  $\geq 25\%$ ) như được xác định bởi Hội thảo quốc tế lần thứ ba về bệnh macroglobulinaemia của Waldenström. ORR được đánh giá bởi điều tra viên

và kết quả chính được đánh giá 6 tháng sau khi bệnh nhân cuối cùng đăng ký tham gia. Các phân tích về hiệu quả và độ an toàn được thực hiện ở nhóm được điều trị tất cả, bao gồm tất cả các bệnh nhân nhận được ít nhất một liều điều trị trong nghiên cứu. 2,3 Kết quả phụ quan trọng là tỷ lệ đáp ứng chính (được định nghĩa là giảm  $\geq 50\%$  nồng độ IgM huyết thanh). Các kết quả phụ khác bao gồm thời gian đáp ứng, sống sót không tiến triển (PFS), sống sót tổng thể và duy trì (trong  $\geq 8$  tuần)

Cải thiện huyết sắc tố (được định nghĩa là tăng  $> 110$  g/L với mức cải thiện ít nhất 5 g/L hoặc tăng  $\geq 20$  g/L đối với bệnh nhân có huyết sắc tố ban đầu  $\leq 110$  g/L; tăng  $\geq 20$  g/L đối với bệnh nhân có giá trị cơ bản  $> 110$  g/L không được truyền máu hoặc có yếu tố tăng trưởng).

Không có kết quả nào được công bố ở thời điểm giới hạn sau 40 chu kỳ. Tại thời điểm phân tích ban đầu (ngày giới hạn tháng 2 năm 2014), thời gian theo dõi trung bình là 14,8 tháng và bệnh nhân đã điều trị bằng ibrutinib trung bình là 11,7 tháng (trong khoảng 0,5 đến 21,1). Kết quả cũng đã được công bố sau thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng (trung bình là 19,1 tháng điều trị) và ở lần phân tích cuối cùng, sau thời gian theo dõi trung bình là 59 tháng (thời gian điều trị không được báo cáo).

Chi tiết được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Kết quả về kết quả chính và phụ của nghiên cứu 1118E2-4

	Phân tích sơ cấp (n=63)	Phân tích cập nhật (n=63)	Phân tích cuối cùng (n=63)
Thời gian theo dõi trung bình, tháng	14,8 59	24	
ORR, được điều tra viên đánh giá, (KTC 95%)	87% (77% đến 94%)	90% (80% đến 96%)	90% (KHÔNG)
Tỷ lệ phản hồi chính, được điều tra viên đánh giá, (95% ở đó)	70% (57% đến 81%)	73% (60% đến 83%)	79% (KHÔNG)
Thời gian đến ORR, tháng	1.0	1.0	0,9
Cải thiện huyết sắc tố, %	59%	KHÔNG.	KHÔNG.

ORR=tỷ lệ phản hồi tổng thể; CI=khoảng tin cậy; NR=cũng không được báo cáo

Tại thời điểm phân tích cuối cùng, không thể ước tính được PFS trung bình và tỷ lệ sống sót tổng thể. Tỷ lệ ước tính của Kaplan-Meier đối với PFS là 83% sau 18 tháng, 69% sau 24 tháng và 54% sau 60 tháng; tỷ lệ sống sót chung tương ứng lần lượt là 93%, 95% và 87%. 2-4

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe không được đánh giá trong nghiên cứu 1118E.

Công ty đã đưa ra một so sánh gián tiếp ngẫu nhiên về đơn trị liệu bằng ibrutinib (sử dụng kết quả từ nghiên cứu 1118E) với ibrutinib cộng với rituximab (sử dụng kết quả từ phân nhóm tái phát/kháng trị của nghiên cứu INNOVATE [n=41] so sánh ibrutinib cộng rituximab với giả dược cộng rituximab) ở những bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström. 3-5 Các phương pháp điều trị được so sánh

sử dụng hai kết quả của PFS và tỷ lệ sống sót chung. Khoảng tin cậy thu được cho mỗi nguy hiểm tỷ lệ khác biệt về PFS và tỷ lệ sống sót chung giữa các phương pháp điều trị đều rộng và bao gồm một điều khiến việc đưa ra kết luận về hiệu quả tương đối trở nên khó khăn.

### Tóm tắt bằng chứng về sự an toàn so sánh

EMA kết luận rằng hồ sơ an toàn của ibrutinib ở những bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström nhìn chung nhất quán với những gì đã biết ở những bệnh nhân được điều trị bằng ibrutinib mắc bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ và u lympho tế bào mantle. Không có tín hiệu an toàn mới nào được quan sát. 2

Không có dữ liệu an toàn so sánh. Ở phân tích ban đầu của nghiên cứu 1118E, sau thời gian theo dõi trung bình là 14,8 tháng, thời gian điều trị trung bình bằng ibrutinib là 11,7 tháng. Bất kì

Biến cố bất lợi xuất hiện trong điều trị (AE) đã được báo cáo ở 100% (63/63) bệnh nhân được điều trị bằng ibrutinib và những trường hợp này được coi là liên quan đến điều trị ở 67%. AE độ 3 trở lên được báo cáo ở 29% bệnh nhân và AE nghiêm trọng là 38%. 11% bệnh nhân cần giảm liều do các AE phát sinh trong điều trị và 9,5% bệnh nhân phải ngừng điều trị do AE.2

Các tác dụng không mong muốn xuất hiện do điều trị được báo cáo thường xuyên nhất ở mọi cấp độ là tiêu chảy (37%), giảm bạch cầu trung tính (25%), buồn nôn, mệt mỏi và co thắt cơ (mỗi loại 21%), chảy máu cam, viêm xoang và nhiễm trùng đường hô hấp trên (mỗi loại 19%), giảm tiểu cầu (18%) và thiếu máu (16%).2

Những chi tiết này không được báo cáo trong các phân tích sau này, chỉ bao gồm tỷ lệ mắc các AE cấp 2 đến 4.3, 4

### Tóm tắt các vấn đề về hiệu quả lâm sàng

Bệnh macroglobulinaemia của Waldenström là một bệnh ung thư tế bào B hiếm gặp, không thể chữa khỏi, chiếm 1% đến 2% u lympho không Hodgkin và được coi là u lympho tế bào lympho. Đây được coi là bệnh của người cao tuổi với độ tuổi trung bình được chẩn đoán là từ 63 đến 75 tuổi. Hệ thống chấm điểm tiên lượng quốc tế (IPSS) phân loại rủi ro ở mức thấp, trung bình hoặc cao đối với bệnh nhân mới và

Tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 87% ở bệnh nhân có nguy cơ thấp, 68% ở bệnh nhân có nguy cơ trung bình và 36% ở bệnh nhân có nguy cơ cao.2,6 Không có lộ trình điều trị tiêu chuẩn nào cho tình trạng này cho đến khi ibrutinib nhận được giấy phép lưu hành. Phương pháp điều trị được xác định trên cơ sở từng bệnh nhân với phương pháp điều trị đầu tiên thường bao gồm hóa trị liệu kết hợp với rituximab. Điều trị khi tái phát có thể bao gồm chế độ trị liệu miễn dịch hóa trị thay thế. Hóa trị liệu liều cao sau đó là ghép tế bào gốc tự thân (ASCT) có thể phù hợp với một số bệnh nhân trẻ tuổi mắc bệnh tiến triển.2,6 Sau khi nhận được giấy phép lưu hành, ibrutinib đã được SMC (SMC2259) chấp nhận sử dụng hạn chế kết hợp với rituximab trong điều trị điều trị bệnh macroglobulinaemia của Waldenström ở những bệnh nhân đã nhận được ít nhất một liệu pháp trước đó. Công ty đệ trình đã yêu cầu SMC xem xét việc sử dụng ibrutinib như đơn trị liệu ở những bệnh nhân đã nhận được ít nhất một liệu pháp trước đó. Ibrutinib đáp ứng tiêu chí mô côi của SMC cho chỉ định này.

Bảng chứng từ nghiên cứu 1118E đã chứng minh tỷ lệ đáp ứng cao với ORR đạt được ở 87% bệnh nhân ở lần phân tích ban đầu và 90% bệnh nhân ở lần phân tích cuối cùng. Không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn nhưng tỷ lệ đáp ứng chính rất cao (70% và 79% tại các thời điểm tương ứng). Điều này được hỗ trợ bởi sự cải thiện về huyết sắc tố, được coi là kết quả có ý nghĩa lâm sàng cao. Ở phân tích cuối cùng, vẫn chưa đạt được PFS trung bình và tỷ lệ sống sót tổng thể. Tuy nhiên, sau 5 năm, ước tính của Kaplan-Meier là 54% đối với PFS và 87% đối với tỷ lệ sống sót chung. EMA cho rằng hiệu quả của ibrutinib ở nhóm bệnh nhân này phụ thuộc vào lâm sàng liên quan.

Bảng chứng này đến từ một nghiên cứu giai đoạn II, đơn nhánh, nhãn mở, dễ có nhiều sai lệch khác nhau. Việc giải thích tất cả các kết quả bị cản trở do thiếu nhóm kiểm soát. Đánh giá giới hạn thiết kế nhãn mở về kết quả chủ quan và kết quả chính của ORR được đánh giá bởi nhà điều tra, mặc dù được hỗ trợ bởi các kết quả tương tự khi được đánh giá độc lập. Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe không được đánh giá.

Nghiên cứu 1118E tuyển chọn những bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia của Waldenström đã nhận được ít nhất một liệu pháp toàn thân trước đó, phản ánh quan điểm được đề xuất của công ty. Tuy nhiên, các bệnh nhân trong nghiên cứu đã nhận được trung bình hai dòng trị liệu trước đó (từ một đến chín dòng, với 25% bệnh nhân đã nhận được ít nhất năm dòng). Dân số nghiên cứu có thể được điều trị trước nhiều hơn so với những bệnh nhân đủ điều kiện điều trị trong thực tế, những người phải nhận được ít nhất một lần điều trị trước đó. sự đối đãi.

Dân số nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 63 tuổi và có thể thuộc nhóm bệnh nhân trẻ hơn đủ điều kiện điều trị trong thực tế với độ tuổi trung bình được báo cáo khi chẩn đoán là từ 63 đến 75 tuổi.

Phân tích phân nhóm cho thấy ORR cao hơn ở những bệnh nhân có đột biến MYD88 (100% ở những bệnh nhân có MYD88 đột biến, CXCR4 kiểu hoang dã [n=36] và 86% ở những bệnh nhân có đột biến MYD88 [n=22]) so với MYD88 kiểu hoang dã. (50%, n=4), tuy nhiên số lượng bệnh nhân thể hoang dã ít. Trong thực tế, khoảng 90% bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström được cho là có đột biến MYD88L265P . 4, 6

Do thiết kế nghiên cứu không có dữ liệu so sánh nên công ty đã thực hiện so sánh gián tiếp ngẫu nhiên với ibrutinib cộng với rituximab được coi là chất so sánh phù hợp nhất. Các kết quả tương đối về PFS và tỷ lệ sống sót chung có khoảng tin cậy rộng, trong đó có một khoảng tin cậy, từ đó rất khó đưa ra bất kỳ kết luận nào về hiệu quả tương đối. Ngoài ra, việc so sánh gián tiếp bị hạn chế bởi các phương pháp ngẫu nhiên, số lượng bệnh nhân nhỏ (bao gồm một phân nhóm bệnh nhân dùng ibrutinib cộng với rituximab), kết quả sống sót chưa trưởng thành của ibrutinib và sự khác biệt về quần thể bệnh nhân, đặc biệt là mức độ trước điều trị. Do những hạn chế này, kết luận của công ty là không chắc chắn.

Việc áp dụng liệu pháp đơn trị liệu bằng ibrutinib sẽ mang lại cho những bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia của Waldenström, những người đã nhận được ít nhất một liệu pháp điều trị trước đó, một lựa chọn điều trị được cấp phép khác. Điều này sẽ cung cấp một giải pháp thay thế cho ibrutinib cộng với rituximab, đây có thể là một lợi thế cho những bệnh nhân được coi là không phù hợp với rituximab. Đơn trị liệu bằng Ibrutinib là phương pháp điều trị bằng đường uống giúp tránh phải đến bệnh viện thường xuyên để sử dụng rituximab. Điều này có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân và dịch vụ.

## Sự tham gia của bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng (PACE)

Một cuộc họp về sự tham gia của bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng (PACE) với đại diện nhóm bệnh nhân và các chuyên gia lâm sàng đã được tổ chức để xem xét giá trị gia tăng của ibrutinib, như một loại thuốc mô côi, trong bối cảnh các phương pháp điều trị hiện có ở NHSScotland.

Những điểm chính được nhóm bày tỏ là:

- Bệnh macroglobulinaemia của Waldenström là một dạng ung thư máu hiếm gặp, không thể chữa khỏi, có liên quan đến các triệu chứng chính liên quan đến bệnh và ảnh hưởng đáng kể đến hoạt động hàng ngày của bệnh nhân. Các triệu chứng, đặc biệt là mệt mỏi, có thể dữ dội và gây tàn phế, đồng thời gánh nặng bệnh tật ảnh hưởng tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân bao gồm khả năng thực hiện các hoạt động hàng ngày, hòa nhập xã hội và tham gia vào cuộc sống gia đình. Mặc dù bệnh macroglobulinaemia của Waldenström thường ảnh hưởng đến dân số lớn tuổi, một số bệnh nhân trong độ tuổi lao động và gánh nặng bệnh tật đã ảnh hưởng đến khả năng làm việc của một số bệnh nhân và gây ra những tác động tài chính đáng kể.
- Có nhu cầu cao chưa được đáp ứng về các lựa chọn điều trị hiệu quả, thuận tiện và dung nạp tốt cho những bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström đã được điều trị trước đó. Hóa trị và hóa trị liệu miễn dịch có liên quan đến độc tính đáng kể và không phù hợp với tất cả bệnh nhân, kể cả bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi, những người không thể tiếp tục làm việc trong quá trình điều trị.
- Bệnh nhân mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström nhận ibrutinib có thể đạt được sự kiểm soát bệnh hiệu quả, lâu dài với tác dụng phụ tối thiểu. Những bệnh nhân đáp ứng có thể quay trở lại các hoạt động bình thường hàng ngày, bao gồm cả cuộc sống gia đình, xã hội và công việc bình thường. Điều này có thể làm giảm gánh nặng quá lớn của bệnh tật và việc điều trị bệnh cho bệnh nhân và gia đình họ, đồng thời cải thiện chất lượng cuộc sống. Những bệnh nhân được điều trị bằng ibrutinib đã mô tả điều này như một sự thay đổi cuộc sống.
- Đơn trị liệu bằng Ibrutinib là phương pháp điều trị bằng đường uống có thể thực hiện tại nhà, mang lại sự thuận tiện và giảm gánh nặng điều trị cũng như việc đến bệnh viện cho bệnh nhân và gia đình họ. Nó được dung nạp tốt và có ít độc tính hơn so với hóa trị hoặc liệu pháp miễn dịch hóa trị.
- Các bác sĩ lâm sàng của PACE nhấn mạnh rằng ibrutinib đơn trị liệu sẽ là phương pháp điều trị ưa thích của họ và sẽ phản ánh thực hành lâm sàng. Việc bỏ qua rituximab được cho là không làm giảm hiệu quả mà thay vào đó làm giảm tác hại liên quan đến việc tăng độc tính của rituximab và giảm chất lượng của cuộc sống.
- Ibrutinib là một loại thuốc có uy tín và dịch vụ này đã có kinh nghiệm trong việc quản lý và điều trị theo dõi điều trị cho các bệnh nhân huyết học khác.

Sự tham gia bổ sung của bệnh nhân và người chăm sóc

Chúng tôi đã nhận được đề xuất của nhóm bệnh nhân chung từ Lymphoma Action và WMUK. Lymphoma Action và WMUK đều là tổ chức từ thiện đã đăng ký. Lymphoma Action đã nhận được 12,7% tài trợ của công ty dược phẩm trong hai năm qua, bao gồm cả từ công ty đệ trình.

WMUK đã nhận được 12% nguồn tài trợ của công ty dược phẩm trong hai năm qua, bao gồm từ

công ty nộp hồ sơ. Đại diện WMUK tham gia cuộc họp PACE. Các điểm chính trong báo cáo của cả hai tổ chức đã được đưa vào tuyên bố PACE đầy đủ được SMC xem xét.

## Tóm tắt các bằng chứng kinh tế y tế so sánh

Công ty đã gửi bản phân tích giảm thiểu chi phí và phân tích chi phí-tiện ích của ibrutinib đơn trị liệu để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh macroglobulinaemia Waldenström đã nhận được ít nhất một liệu pháp trước đó. Phân tích kinh tế được thực hiện dựa trên thuốc so sánh ibrutinib cộng với rituximab, đây là phương pháp điều trị được cấp phép duy nhất được chấp nhận sử dụng bởi SMC cho dấu hiệu này.

Mô hình bao gồm năm trạng thái sức khỏe loại trừ lẫn nhau; tình trạng sức khỏe ban đầu trong đó bệnh nhân được điều trị bằng đơn trị liệu bằng ibrutinib hoặc ibrutinib cộng với rituximab; điều trị tiếp theo đầu tiên; điều trị tiếp theo thứ hai, chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (BSC) và tử vong. Bệnh nhân vẫn ở trạng thái ổn định, chuyển sang điều trị tiếp theo, BSC hoặc tử vong vào cuối mỗi chu kỳ.

Độ dài chu kỳ là bốn tuần với bệnh nhân vẫn ở trạng thái ổn định hoặc chuyển sang trạng thái điều trị tiếp theo hoặc tử vong vào cuối mỗi chu kỳ. Một góc nhìn của NHS và 30 năm chân trời trọn đời đã được chọn trong trường hợp cơ bản của mô hình kinh tế.

Nghiên cứu 1118E, iNNOVATE và nghiên cứu European Chart Review là những nguồn dữ liệu lâm sàng chính được sử dụng trong phân tích kinh tế. Hiệu quả của hai phương pháp điều trị được thể hiện dưới dạng PFS (xác suất tiến triển hoặc tử vong) và xác suất bệnh tái phát và những biến số này được thông báo bởi iNNOVATE và nghiên cứu Chart Review. PFS và xác suất tử vong được sử dụng để tính xác suất tiến triển.

Việc thiếu dữ liệu cấp độ bệnh nhân cho nghiên cứu 1118E và tính chất đơn lẻ của nó có nghĩa là kết quả về hiệu quả không thể được áp dụng trực tiếp vào mô hình. Thay vào đó, hiệu quả tương đối của ibrutinib đơn trị liệu được bắt nguồn từ một so sánh gián tiếp ngẫu nhiên so với ibrutinib cộng với rituximab. Sự so sánh ngẫu nhiên sử dụng PFS có sẵn và dữ liệu tỷ lệ sống tổng thể từ 1118E (theo dõi trung bình 59 tháng) và iNNOVATE (theo dõi trung bình 49,7 tháng). Khoảng tin cậy rộng cho thấy khó có thể kết luận liệu pháp đơn trị liệu bằng ibrutinib chắc chắn có hiệu quả ít nhiều hơn ibrutinib cộng với rituximab. Phân tích tối thiểu hóa chi phí cho thấy kết quả của việc giả định rằng không có sự khác biệt giữa các phương pháp điều trị về tỷ lệ sống sót chung hoặc PFS.

PFS và tỷ lệ sống sót tổng thể của nhóm dùng ibrutinib cộng với rituximab được ngoại suy trực tiếp bằng cách sử dụng các đường cong tham số từ dữ liệu iNNOVATE Kaplan-Meier. Lựa chọn đường cong dựa trên mức độ phù hợp về mặt thống kê, kiểm tra trực quan và tính hợp lý trên lâm sàng. Trên cơ sở này, đường cong hàm mũ được cho là phù hợp nhất cho cả PFS và tỷ lệ sống sót chung.

PFS của đơn trị liệu bằng ibrutinib được ước tính bằng cách áp dụng HR từ phép so sánh đơn giản với phép ngoại suy PFS cho bộ so sánh. Tỷ lệ sống sót chung đối với đơn trị liệu bằng ibrutinib được ước tính bằng cách áp dụng HR giả định là 1. Điều này thay cho HR từ so sánh ngẫu nhiên, điều này có nghĩa là tỷ lệ sống sót tổng thể tốt hơn nhưng PFS kém hơn đối với đơn trị liệu, điều này sẽ phản trực giác về mặt lâm sàng và không hợp lý.

Điểm tiện ích không được thu thập như một phần của Nghiên cứu 1118E và các giá trị tiện ích từ INNOVATE không được sử dụng trong phân tích trường hợp cơ sở do cỡ mẫu nhỏ. Thay vào đó, tiện ích đầu vào trong mô hình được cung cấp thông tin từ một nghiên cứu bên ngoài về ibrutinib trong bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính tái phát hoặc khó chữa, trong đó dữ liệu EQ-5D được thu thập trong quá trình điều trị.<sup>8</sup> Việc giảm tiện ích liên quan đến tác dụng phụ đã được áp dụng trong trường hợp cơ sở.

Chi phí mua ibrutinib và rituximab được đưa vào phân tích, cũng như chi phí liên quan đến bất kỳ phương pháp điều trị tiếp theo nào. Chi phí đơn vị cho việc quản lý bệnh tật, quản lý các biến cố bất lợi, chăm sóc cuối đời cũng được tính đến.

Công ty đã đệ trình Chương trình Tiếp cận Bệnh nhân (PAS) và được Nhóm Đánh giá Chương trình Tiếp cận Bệnh nhân (PASAG) đánh giá là có thể chấp nhận được để triển khai tại NHS Scotland.

Theo PAS, ibrutinib được giảm giá trên giá niêm yết.

Trong phân tích giảm thiểu chi phí, giả định hiệu quả tương đương giữa đơn trị liệu bằng ibrutinib và ibrutinib cộng rituximab, ước tính tiết kiệm chi phí khi sử dụng đơn trị liệu ibrutinib thay cho ibrutinib cộng rituximab.

Phân tích hiệu quả chi phí do công ty đệ trình trình bày đã tạo ra tỷ lệ hiệu quả chi phí gia tăng góc phần tư phía Tây Nam (ICER) là 128.056 bảng Anh bao gồm PAS. Lợi ích tiền tệ ròng gia tăng (NMB) của đơn trị liệu bằng ibrutinib là £8,605 với PAS. Cái này thể hiện giá trị bổ sung mà hệ thống y tế đạt được bằng cách sử dụng ngưỡng sẵn sàng chi trả mẫu là £30K cho mỗi năm sống được điều chỉnh theo chất lượng (QALY).

Bảng 2: Kết quả phân tích chi phí-tiện ích theo giá PAS

Công nghệ	ICER (£/QALY)	NMB
ibrutinib		
ibrutinib + rituximab	£128,056*	£8,605

Chữ viết tắt: ICER, tỷ lệ hiệu quả chi phí gia tăng; QALY, năm sống được điều chỉnh theo chất lượng; NMB, lợi ích tiền tệ ròng  
\* ICER góc phần tư Tây Nam: đơn trị liệu bằng ibrutinib được ước tính là tiết kiệm chi phí nhưng kém hiệu quả.

Bảng 3: Phân tích kịch bản được lựa chọn ở mức giá PAS

	Kịch bản	ICER (có PAS)
	Vỏ cơ sở	£128,056*
1	Phân phối tham số PFS thay thế - Log-normal	£140,209*
2	Tỷ lệ sống sót chung HR = PFS HR	£19,095*
3	Tỷ lệ sống sót tổng thể dựa trên ước tính điểm so sánh ngẫu nhiên	trội
4	Phân phối TTD thay thế - Weibull	£70,905*
5	Bao gồm việc chia sẻ lợi	£137,792*

Chữ viết tắt: ICER, tỷ lệ hiệu quả chi phí gia tăng; PFS, sống sót không tiến triển; TTD, thời gian ngừng điều trị.

\* ICER góc phần tư Tây Nam: đơn trị liệu bằng ibrutinib được ước tính là tiết kiệm chi phí nhưng kém hiệu quả.

Việc phân tích có một số hạn chế, bao gồm:

- Bảng chứng so sánh trực tiếp giữa ibrutinib đơn trị liệu và ibrutinib cộng rituximab là thiếu. Công ty cho rằng việc so sánh phương pháp điều trị gián tiếp mạnh mẽ là không khả thi và việc so sánh ngẫu thớ được thực hiện đã tạo ra một HR cho thấy rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp điều trị là không chắc chắn. SMC đã cân nhắc rằng cơ sở bằng chứng ủng hộ việc sử dụng phân tích giảm thiểu chi phí (tức là không có sự khác biệt giữa các phương pháp điều trị) là đặc biệt không chắc chắn và không phải là cơ sở phù hợp để ra quyết định.
- Trong phân tích hiệu quả chi phí, PFS cho đơn trị liệu bằng ibrutinib dựa trên tỷ số HR không đối chớng lại ibrutinib cộng với rituximab. HR này được lấy từ ước tính điểm dựa trên sự so sánh ngẫu thớ. Tuy nhiên, khoảng tin cậy cho ước tính nhân sự rất rộng và bao gồm 1, điều này phản ánh sự yếu kém của dữ liệu cơ bản. Do đó, có sự không chắc chắn về PFS dự đoán trong mô hình.
- Phân tích giả định sự tương đương về hệ điều hành giữa ibrutinib đơn trị liệu và ibrutinib cộng với rituximab trong phân tích chi phí-lợi ích và giảm thiểu chi phí. HR 1,0 đã được áp dụng trong mô hình vì ước tính điểm bắt nguồn từ so sánh ngẫu thớ cho thấy hệ điều hành vượt trội đối với đơn trị liệu bằng ibrutinib và trái ngược với PFS HR. Điều này càng làm nổi bật điểm yếu trong dữ liệu làm cơ sở cho sự so sánh ngẫu thớ và sự không chắc chắn trong việc ước tính hiệu quả tương đối. Việc thay đổi OS HR trong phân tích kịch bản có thể dự đoán được sẽ có tác động lớn đến kết quả và do không có dữ liệu so sánh tốt hơn nên rất khó để biết HR nào là phù hợp nhất.
- Có một số điểm không chắc chắn liên quan đến việc ước tính tỷ lệ tử vong trước khi bệnh tiến triển ở nhóm dùng ibrutinib do những hạn chế về dữ liệu sẵn có. Tỷ lệ tử vong trong PFS đối với ibrutinib cộng với rituximab cũng được áp dụng cho đơn trị liệu bằng ibrutinib nhưng điều này có thể không phù hợp.

Ủy ban cũng đã xem xét lợi ích của ibrutinib trong bối cảnh quyết định của SMC

các công cụ sửa đổi có thể được áp dụng khi gặp tỷ lệ chi phí-hiệu quả cao và đồng ý rằng vì ibrutinib là một loại thuốc mò côi nên SMC có thể chấp nhận sự không chắc chắn lớn hơn trong trường hợp kinh tế.

Sau khi xem xét tất cả các bằng chứng sẵn có và kết quả từ quy trình PACE, đồng thời sau khi áp dụng các công cụ sửa đổi SMC thích hợp, Ủy ban đã chấp nhận ibrutinib để sử dụng hạn chế.

ở NHSScotland.

### Thông tin bổ sung: hướng dẫn và giao thức

Ủy ban Tiêu chuẩn Huyết học (BCSH) của Anh đã công bố Hướng dẫn cập nhật về chẩn đoán và quản lý bệnh macroglobulinaemia của Waldenström vào năm 2014.9 Hướng dẫn này

khuyến cáo rằng chỉ những bệnh nhân có triệu chứng tái phát sau liệu pháp ban đầu mới nên điều trị, bất kể bằng chứng về sự tiến triển của bệnh huyết thanh. Những bệnh nhân có triệu chứng nên được điều trị bằng phác đồ có chứa rituximab nếu đã ghi nhận có biểu hiện CD20.

Hướng dẫn khuyến nghị các phác đồ sau đây nếu phù hợp: ludarabine cộng với rituximab (FR);

Ludarabine cộng với cyclophosphamide cộng với rituximab (FCR); cladribine cộng với rituximab (Clad-R); bentamustine cộng với rituximab (BR); dexamethasone cộng với rituximab cộng với cyclophosphamide (DRC). Việc lựa chọn chế độ điều trị phải dựa trên tình trạng hoạt động, đặc điểm lâm sàng (bao gồm chức năng thận), bệnh đi kèm và khả năng ứng cử cho ghép tế bào gốc (SCT). Hướng dẫn cũng nêu rõ rằng ở một số bệnh nhân, việc điều trị lại bằng liệu pháp ban đầu có thể phù hợp. Việc sử dụng các phác đồ có chứa bortezomib được khuyến cáo là phù hợp trong bối cảnh tái phát với phác đồ hàng tuần được ưu tiên hơn do độc tính thần kinh liên quan đến lịch trình hai tuần một lần.

Hướng dẫn khuyến nghị điều trị dự phòng tái hoạt động của virus herpes zoster. Hướng dẫn của BCSH cũng nhấn mạnh rằng alemtuzumab là một lựa chọn tiềm năng trong bệnh khó chữa và nên giám sát sự tái hoạt động của cytomegalovirus (CMV).

Hướng dẫn này có trước khi có sẵn ibrutinib.

Hiệp hội Ung thư Nội khoa Châu Âu (ESMO) đã công bố hướng dẫn về điều trị bệnh macroglobulinaemia của Waldenström vào năm 2018.<sup>6</sup> Hướng dẫn này khuyến nghị điều trị bằng ibrutinib cho những bệnh nhân tái phát trong vòng <1 năm và từ 1 đến 3 năm kể từ khi điều trị. Hướng dẫn lưu ý rằng những bệnh nhân mắc MYD88 thể hoang dã có thể không nhận được lợi ích đáng kể từ ibrutinib nhưng điều này dựa trên dữ liệu từ số lượng bệnh nhân hạn chế và những bệnh nhân không có đột biến MYD88L265P cũng có thể được hưởng lợi từ liệu pháp ibrutinib. Ở những bệnh nhân không đủ điều kiện điều trị bằng ibrutinib, có thể cân nhắc sử dụng dạng kết hợp dựa trên rituximab thay thế. Ở những bệnh nhân tái phát > 2-3 năm sau khi điều trị bằng phác đồ dựa trên rituximab, có thể cân nhắc sử dụng phối hợp dựa trên rituximab thay thế: nếu sử dụng rituximab với cyclophosphamide (DRC), rituximab với bentamustine (BR) hoặc bortezomib có hoặc không có dexamethasone (BDR hoặc VR) có thể được sử dụng. Hướng dẫn của ESMO nêu rõ rằng rituximab cộng với các chất tương tự nucleoside (FR, FCR) là "sự kết hợp có tác dụng nhưng cũng độc hại và do đó nên được sử dụng thận trọng". Ở những bệnh nhân có thời gian thuyên giảm kéo dài (> 4 năm), có thể cân nhắc việc áp dụng lại chế độ điều trị trước đó. Hướng dẫn này cũng khuyến nghị rằng liệu pháp liều cao bằng ghép tế bào gốc tự thân (ASCT) có thể được xem xét ở những bệnh nhân trẻ chọn lọc mắc bệnh tiến triển, những người đã thất bại hoặc kháng thuốc ức chế BTK.

### Thông tin bổ sung: bộ so sánh

Ibrutinib cộng với rituximab

### Thông tin bổ sung: niêm yết giá thuốc đang được xem xét

Thuốc	Phác đồ liều lượng	Năm chi phí (£)
ibrutinib	420mg uống hàng ngày	55.801

Chi phí từ MIMS trực tuyến vào ngày 3 tháng 8 năm 2021. Chi phí không tính đến chương trình tiếp cận bệnh nhân Sự xem xét.

Thông tin bổ sung: tác động ngân sách

Công ty ước tính sẽ có 2 bệnh nhân đủ điều kiện điều trị bằng đơn trị liệu bằng ibrutinib ở năm thứ 1 và 5 bệnh nhân ở năm thứ 5, tỷ lệ hấp thu bí mật được áp dụng.

SMC không thể công bố tác động đến ngân sách PAS do các vấn đề về niềm tin thương mại. Mẫu tác động ngân sách được cung cấp bí mật cho ban y tế NHS để giúp họ ước tính ngân sách dự đoán với PAS.

[Các dữ liệu khác cũng đã được đánh giá nhưng vẫn được giữ bí mật.\\*](#)

Người giới thiệu

1. Janssen-Cilag Ltd. Viên nén bao phim Ibrutinib (Imbruvica®). Tóm tắt đặc tính sản phẩm. Bản tóm tắt về thuốc điện tử [www.medicines.org.uk/emc/](http://www.medicines.org.uk/emc/) Cập nhật lần cuối: 14/01/2021.

Báo cáo Đánh giá Công chúng Châu Âu của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA). Ibrutinib 2. (Imbruvica®). 06/21/2015, EMEA/H/C/003791/II/0001, ngày 21 tháng 5 năm 2015. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib trước đây

3. điều trị bệnh macroglobulin máu của Waldenstrom. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-40.

4. Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Theo dõi lâu dài Ibrutinib

Đơn trị liệu ở những bệnh nhân có triệu chứng, đã được điều trị trước đây mắc bệnh Macroglobulin máu Waldenström. Tạp chí Ung thư lâm sàng. 2021;39(6):565-75.

5. Dimopoulos MA, Kastiris E, Tedeschi A, Orsucci L, Trotman J, Tam C. Thử nghiệm giai đoạn 3 của ibrutinib cộng với rituximab trong bệnh macroglobulin máu của Waldenstrom. Tạp chí Y học New England. 2018;378(25):2399-410.

6. Viêm dạ dày E, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Staber P, Kersten M, và cộng sự. Waldenström's macroglobulinaemia: Hướng dẫn thực hành lâm sàng ESMO để chẩn đoán, điều trị và theo dõi. Biên niên sử ung thư. 2018;29(Bổ sung\_4):iv41-iv50.

7. Buske C, Sadullah S, Viêm Kastiris E, Tedeschi A, García-Sanz R, Bolkun L, và cộng sự. Điều trị và mô hình kết quả ở những bệnh nhân châu Âu mắc bệnh macroglobulinaemia của Waldenström: một đánh giá biểu đồ hồi cứu, quan sát lớn. Huyết học Lancet. 2018;5(7):e299-e309.

8. Janssen-Cilag Ltd. Đánh giá công nghệ duy nhất của NICE: Ibrutinib để điều trị tái phát hoặc bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính chịu lửa (ID749). Nộp bằng chứng của công ty. 2015.

Owen RG, Pratt G, Auer RL, Flatley R, Kyriakou C, Lunn MP, và những người khác. Hướng dẫn về

9. chẩn đoán và quản lý bệnh macroglobulinaemia Waldenstrom. Tạp chí huyết học của Anh. 2014;30(2):110-5. Epub 2014/02/18.

Đánh giá này dựa trên dữ liệu do công ty nộp đơn gửi cho đến hết ngày 17 tháng 9 năm 2021.

\*Thỏa thuận giữa Hiệp hội Công nghiệp Dược phẩm Anh (ABPI) và SMC về hướng dẫn công bố dữ liệu công ty vào phạm vi công cộng trong quá trình đánh giá công nghệ y tế: [http://www.scottishmedicines.org.uk/About\\_SMC/Policy](http://www.scottishmedicines.org.uk/About_SMC/Policy)

Giá thuốc là giá có sẵn tại thời điểm giấy tờ được cấp cho SMC xem xét.

SMC biết rằng đối với một số sản phẩm chỉ dành cho bệnh viện, các hợp đồng cấp quốc gia hoặc địa phương có thể áp dụng cho các sản phẩm so sánh có thể giảm đáng kể chi phí mua lại của Ban Y tế. Các giá hợp đồng này mang tính tin cậy mang tính thương mại và không thể được công bố rộng rãi, kể cả thông qua Tài liệu tư vấn chi tiết của SMC. Do đó, Ủy ban Thuốc và Điều trị Khu vực và Hội đồng NHS được yêu cầu xem xét giá hợp đồng khi xem xét lời khuyên về các loại thuốc được chấp nhận bởi SMC.

Kế hoạch tiếp cận bệnh nhân: Kế hoạch tiếp cận bệnh nhân là kế hoạch do một công ty dược phẩm đề xuất nhằm cải thiện hiệu quả chi phí của thuốc và cho phép bệnh nhân tiếp cận với các loại thuốc cải tiến hiệu quả về mặt chi phí. Nhóm Đánh giá Chương trình Tiếp cận Bệnh nhân (PASAG), được thành lập dưới sự bảo trợ của NHS National Services Scotland, sẽ xem xét và tư vấn cho NHSScotland về tính khả thi của các chương trình được đề xuất để triển khai. PASAG hoạt động tách biệt với SMC nhằm duy trì tính toàn vẹn và độc lập trong quá trình đánh giá của SMC. Khi SMC chấp nhận một loại thuốc để sử dụng tại NHSScotland trên cơ sở

kế hoạch tiếp cận bệnh nhân đã được PASAG coi là khả thi, một bộ ghi chú hướng dẫn về hoạt động của chương trình sẽ được chuyển đến Ủy ban Thuốc và Điều trị Khu vực và Hội đồng NHS trước khi công bố lời khuyên của SMC.

Bối cảnh tư vấn:

Không được sử dụng phần nào của lời khuyên này nếu không trích dẫn đầy đủ toàn bộ lời khuyên.

Lời khuyên này thể hiện quan điểm của Hiệp hội Thuốc Scotland và được đưa ra sau khi xem xét và đánh giá cẩn thận các bằng chứng sẵn có. Nó được cung cấp để thông báo những cân nhắc của Ủy ban Thuốc & Điều trị Khu vực và Hội đồng NHS ở Scotland trong việc xác định các loại thuốc để sử dụng tại địa phương hoặc đưa vào danh mục thuốc của địa phương. Lời khuyên này không vượt quá trách nhiệm cá nhân của các chuyên gia y tế trong việc đưa ra quyết định khi thực hiện đánh giá lâm sàng trong trường hợp của từng bệnh nhân, có tham khảo ý kiến của bệnh nhân và/hoặc người giám hộ hoặc người chăm sóc.