



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 101/2015 z dnia 6 lipca 2015 roku

w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumab),

EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 40 ml, kod EAN 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”.

Uzasadnienie

Wniosek dotyczy zdefiniowanego i znanego problemu zdrowotnego o znacznej heterogenności objawów oraz przebiegu klinicznego u poszczególnych chorych.

Decyzje terapeutyczne podejmowane są przede wszystkim na podstawie oceny stanu klinicznego pacjenta, parametrów hematologicznych oraz immunofenotypu komórek białaczkowych. W praktyce klinicznej w CLL rekomendowanych jest szereg schematów terapeutycznych, z wykorzystaniem także obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (G-Clb), co jest przedmiotem rozpatrywanego wniosku. Jako komparator dla tej technologii wnioskodawca wskazał chlorambucyl w monoterapii (Clb) oraz w skojarzeniu z rytuksymabem (R-Clb). Nie odniósł się do innych schematów terapeutycznych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu CLL.

Zidentyfikowano tylko jedno średniej jakości randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia - porównujące obinutuzumab skojarzony z chlorambucylem z rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem oraz chlorambucylem w monoterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie bez progresji choroby. Wykazano w tym zakresie istotną statystycznie przewagę G-Clb. Wykazano, że wśród pacjentów otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem mediana PFS jest blisko 2 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą rytuksymab z chlorambucylem oraz 3 razy dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą chlorambucyl w monoterapii.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, terapia G-Clb w porównaniu do R-Clb skutkowała IS dłuższym przeżyciem bez progresji choroby w ocenie niezależnej komisji, przeżyciem wolnym od wystąpienia



zdarzenia oraz dłuższym czasem do rozpoczęcia II linii leczenia, większym prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie, a także większym prawdopodobieństwem wystąpienia remisji molekularnej w ocenie próbek krwi obwodowej i w biopsji szpiku kostnego. Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic między interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykazano istotną statystycznie (IS) różnicę między terapią G-Clb względem R-Clb w postaci mniejszego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz działań niepożądanych ($u \geq 3\%$ chorych) tj. wysypki. IS mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ($u \geq 3\%$ chorych) jak: nudności, wymioty, duszności odnotowano także w porównaniu do grupy otrzymującej monoterapię Clb. Natomiast względem R-Clb dla grupy G-Clb wykazano IS większe ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych (reakcji związanej z wlewem), działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia i działania niepożądane u 3% chorych (reakcje związane z wlewem 3-4 stopnia oraz prowadzące do hospitalizacji, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, zespół rozpadu guza), przerwanie leczenia z powodu AEs, wstrzymanie lub opóźnienie leczenia.

Jednocześnie w grupie G-Clb względem Clb wykazano IS większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ($u \geq 3\%$ chorych) i ≥ 3 . stopnia (neutropenia, trombocytopenia, leukopenia).

Nie wykazano IS różnic w porównaniu z oboma komparatorami w zakresie występowania zgonów z powodu działań niepożądanych (ogółem i związanych z leczeniem), ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem, jak również najczęstszych działań tego typu – infekcji i nowotworów.

Na podstawie powyższych wniosków Rada Przejrzystości uważa, że mimo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, co wykazano w toku analizy ekonomicznej, proponowany schemat terapeutyczny wymaga dalszych badań klinicznych, a na obecnym etapie wyniki badań nie uzasadniają wzrostu kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w leczeniu CLL z punktu widzenia korzyści klinicznych dla chorych. Rada nie akceptuje również proponowanego RSS.

Rada zwraca także uwagę na konieczność uzupełnień w zaproponowanym programie lekowym, dotyczy to schematu dawkowania leków w programie, z całkowitym pominięciem w rozpatrywanym wniosku podawania i dawkowania chlorambucylu. Zdaniem Rady celowe byłoby też wykonywanie badań w kierunku HIV przy kwalifikacji chorych. Dyskusji należy także poddać konieczność przeprowadzenia u chorych włączanych do programu podstawowych badań molekularnych mających znaczenie prognostyczne. Kryteria monitorowania programu wymagają uszczegółowienia, gdyż nie

wykraczają przy obecnych zapisach poza ogólności, na podstawie których trudno będzie ocenić efektywność kliniczną wnioskowanej technologii.

W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Rafał Suwiński

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 2015 r., poz. 345), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr AOTMiT-OT-4351-17/2015, „Wniosek o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, Data ukończenia: 12 czerwca 2015.