



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 71/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku

w sprawie oceny leku Arzerra (ofatumumab) kod EAN:
5909990764402, w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Arzerra (ofatumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiołki 5 ml + 2 zestawy drenów przedłużających, kod EAN: 5909990764402, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem włączenia go jako opcji terapeutycznej w obecnie finansowanym programie.

Rada uznaje, że leczenie przewlekłej białaczki szpikowej powinno odbywać się w ramach jednego programu lekowego z dostępnymi wszystkimi możliwymi opcjami terapeutycznymi, co oznacza konieczność połączenia wnioskowanego programu z istniejącym i finansowanym ze środków publicznych programem „B.79 „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1)”.

Rada ocenia zaproponowany instrument podziału ryzyka jako niewystarczający,

[redacted]

Uzasadnienie

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) jest chorobą nowotworową morfologicznie dojrzałych limfocytów, które występują we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach. Przewlekła białaczka limfocytowa to najczęstsza postać białaczki w Europie i Ameryce Północnej. Zachorowania występują zwykle w wieku 65-70 lat, bardzo rzadko przed 30 rż., natomiast w wieku do 55 lat to około 10% przypadków. Mężczyźni chorują 2 razy częściej niż kobiety. Zapadalność roczna wynosi 4/100 000. Wartość ta wzrasta z wiekiem, i u osób w wieku powyżej 60 lat wynosi 20/100 000 [Szczeklik 2016]. W dokumencie International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia wskazano, że:

- osoby z nowozdiagnozowaną, bezobjawową chorobą we wczesnym stadium (klasyfikacja wg Rai 0, klasyfikacja wg Bineta A) powinny być monitorowane*



bez podjęcia aktywnego leczenia dopóki nie będzie dowodów na progresję choroby. Nie zaobserwowano wpływu rozpoczęcia terapii lekami alkilującymi w tej grupie chorych na długość przeżycia (wskazano, że potrzebne są badania na potencjalną korzyść rozpoczęcia leczenia lekami przeciwbiałaczkowymi w monoterapii lub skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 w tej grupie chorych);

- pacjenci ze średniozaawansowaną chorobą stadium (klasyfikacja wg Rai I lub II, klasyfikacja wg Bineta B) oraz pacjenci z zaawansowaną chorobą (klasyfikacja wg Rai III lub IV, klasyfikacja wg Bineta C) zazwyczaj odnoszą korzyści z rozpoczęcia leczenia, nie mniej jednak, osoby z chorobą średniozaawansowaną mogą być monitorowane, bez podejmowania leczenia, do momentu wystąpienia progresji choroby lub objawów choroby.

W odniesieniu do osób wcześniej nieleczonych, nie kwalifikujących się do terapii opartymi na dawkach fludarabiny odnaleziono wytyczne wskazujące:

- dla osób bez delecji 17/mutacji TP53:
 - ✓ NCCN: osoby słabe (z istotnymi chorobami współistniejącymi, niemogący być zakwalifikowani do leczenia analogami puryn), osoby w wieku 65 lat i więcej oraz osoby młodsze z obecnością istotnych chorób współistniejących: skojarzenie ofatumumab+chlorambucyl znajduje się na trzecim miejscu wśród zalecanych terapii, za obinutuzumab+chlorambucyl oraz ibrytunibem (lista była utworzona od terapii najbardziej do najmniej preferowanych);
 - ✓ ESMO: wytyczne wskazują różne schematy możliwe do zastosowania wśród osób z istotnymi chorobami współistniejącymi, m.in. możliwość zastosowania schematu chlorambucyl+przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab, ofatumumab lub obinutuzumab, bez wskazania preferencji);
 - ✓ PTHiT: wytyczne wskazują różne schematy możliwe do zastosowania wśród osób z istotnymi chorobami współistniejącymi (CIRS>6 lub klirens kreatyniny <70 ml/min.), m.in. możliwość zastosowania schematu chlorambucyl+przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (obinutuzumab, rytuksymab lub ofatumumab, bez wskazania preferencji);
- dla osób z delecją 17/mutacją TP53:
 - ✓ NCCN: brak połączenia ofatumumab+chlorambucyl w terapiach preferowanych, natomiast połączenie obinutuzumab+chlorambucyl jest w tej grupie trzecią preferowaną terapią, za ibrutynibem oraz metylprednizolonem w wysokiej dawce+rytuksymab (lista była utworzona od terapii najbardziej do najmniej preferowanych);

- ✓ *ESMO: u osób z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się ibrutynib, a w przypadku przeciwwskazań do jego stosowania połączenie idelalazybu z rytuksymabem;*
- ✓ *PTHiT: u osób z istotnymi chorobami współistniejącymi zaleca się ibrutynib, idelalazyb z rytuksymabem, chlorambucyl z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 lub chlorambucyl.*

Dwie z najstarszych wytycznych, odnośnie zastosowania przeciwciał monoklonalnych CD20, wskazują, że:

- *PUO: obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w przewlekłej białaczce limfocytowej z wykorzystaniem innych niż rytuksymab przeciwciał monoklonalnych (wytyczne wskazują ofatumumab jednak wyniki jego skuteczności podają jedynie dla stosowanego w monoterapii w grupie chorych tzw. podwójnie opornych, na fludarabinę oraz alemtuzumab) – wytyczne nie wyszczególniają podziału na zalecenia dla osób z obecnością/brakiem obecności delekcji 17/mutacji TP53;*
- *BCSH: zalecane jest zachęcanie pacjentów do uczestniczenia w badaniach klinicznych z użyciem chlorambucylu lub bendamustyny w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 (nie wymieniono konkretnych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20) – zalecenie dotyczy osób niemogących być zakwalifikowanymi do leczenia schematem z fludarabiną, z mutacją TP53.*

Odnaleziono nieliczne, wyłącznie pośrednie porównania skuteczności klinicznej ofatumumabu w porównaniu z komparatorem w dowodach naukowych średniej jakości. W wyniku porównania pośredniego ofatumumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OFA+CHL) do obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CHL), zaobserwowano istotnie statystycznie krótszy czas przeżycia wolny od progresji w grupie OFA+CHL, zarówno dla PFS ocenianego przez IRC, jak i przez badacza oraz dla obu okresów obserwacji z badania CLL11. W badaniu COMPLEMENT 1, porównując wyniki dla grupy OFA+CHL oraz grupy stosującej CHL w monoterapii, nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (HR=0,91 [0,57; 1,43]; p=0,666). Całkowity czas przeżycia wykazany w badaniu CLL11 był istotnie statystycznie dłuższy w grupie stosującej OBI+CHL w porównaniu do grupy stosującej CHL w monoterapii (HR=0,47 [0,29; 0,76]; p=0,0014). Ponadto przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie mniejszy całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) OR=0,29 [95%CI: 0,15; 0,56]; p<0,001 i odsetek odpowiedzi częściowej (ang. partial response rate, PRR) OR=0,38 [95%CI: 0,21; 0,71]; p<0,01 w grupie przyjmującej OFA+CHL, w porównaniu do osób przyjmujących OBI+CHL. Pod względem odsetka odpowiedzi całkowitej (ang. complete response rate,

CRR) zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR=0,18 [95%CI: 0,01; 3,85]; $p>0,05$). Ryzyko zgonu przy zastosowaniu OFA+CHL, a OBI+CHL było istotnie statystycznie większe w grupie przyjmującej OFA+CHL (HR=2,22 [95%CI: 1,06; 4,67]; $p=0,0356$). W odniesieniu do przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń przy porównaniu OFA+CHL, a OBI+CHL dowody naukowe wskazują na istotnie statystycznie krótsze przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń w grupie osób przyjmujących OFA+CHL (HR=2,74 [95%CI: 1,90; 3,93]; $p<0,0001$). Naiwne porównanie pośrednie wskazuje na lepsze lub takie same wyniki uzyskane przez OFA+CHL w wyżej wymienionych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Dostarczona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna jest obarczona błędem ograniczającym prawidłowość otrzymanych wyników, jednak można ocenić, że stosowanie ofatumumabu jest tańsze, ale przynosi słabsze efekty (mniejsze QALY) niż terapia z wykorzystaniem komparatora (obinutuzumabu). Wykazane oszczędności wynikają z niższego kosztu stosowania schematu z produktem leczniczym Arzerra (ofatumumab), w porównaniu do kosztu stosowania schematu z produktem leczniczym Gazyvaro (obinutuzumab), który jest komparatorem dla wnioskowanej technologii. Należy jednak zauważyć, że oszczędności wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii wykazywane przy uwzględnieniu RSS, mogą w rzeczywistości być niższe, ponieważ dla komparatora, produktu leczniczego Gazyvaro, nie uwzględniono w analizie ekonomicznej ewentualnego RSS.

W odniesieniu do zaproponowanego opisu programu lekowego Rada zwraca uwagę, że powinien on zawierać:

1. Schematy leczenia zarówno z wykorzystaniem ofatumumabem jak i obinutumabem;
2. Kryteria kwalifikacji dotyczą „pacjentów u których występują przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.”, co jest wyraźnym rozszerzeniem wskazań i populacji leczonej poza zapisy ChPL Arzerra;
3. Oprócz badań wymienionych w treści programu lekowego dokonywanych przy kwalifikacji oraz podczas monitorowania leczenia, Charakterystyka produktu Leczniczego Arzerra wskazuje dodatkowo:
 - a) „podczas leczenia produktem Arzerra oraz przez 6-12 miesięcy po podaniu ostatniej infuzji należy obserwować pacjentów ze stwierdzonym przebyłym zakażeniem HBV w celu wykrycia objawów klinicznych i zmian w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na reaktywację zakażenia HBV”,

b) „zaleca się aby przed i w trakcie stosowania ofatumumabu badać u pacjentów stężenie elektrolitów, takich jak potas i magnez”.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.17.2017, „Wniosek o objęcie refundacją leku Arzerra (ofatumumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej ofatumumabem (ICD-10: C91.1)«”. Data ukończenia: 29 czerwca 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o.o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.