



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 52/2018 z dnia 21 maja 2018 roku

w sprawie oceny leków Bortezomib Zentiva (bortezomib)  
we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym  
chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się  
do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812,*
- *Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829,*

*we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym  
chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia  
hematopoetycznych komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy  
limitowej, jako leków stosowanych w ramach chemioterapii i wydawanie ich  
bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania  
instrumentu podziału ryzyka.*

#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją leku:*

- *Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250829,*
- *Bortezomib Zentiva (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 5909991250812.*

*Terapia Bortezomibem jest nowoczesną terapią zarejestrowaną i rekomendowaną w w/w wskazaniu przez polskie i europejskie towarzystwa naukowe jednak nie jest nigdzie objęta refundacją w w/w wskazaniu.*



Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze. Mediana przeżycia całkowitego wynosi ok. 5-6 lat (w zeszłej dekadzie ok. 3 lat). Chłoniak z komórek płaszczka jest sklasyfikowany w rejestrze Orphanet jako choroba rzadka (kod: ORPHA52416).

Aktualna, międzynarodowa wersja klasyfikacji ICD-10 WHO z 2016 r. posiada kod dedykowany chłoniakowi z komórek płaszczka – „C83.1. Mantle Cell Lymphoma” (ICD-10 Version: 2016 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C83.1> (data dostępu: 30.04.2018 r.)).

Natomiast w obowiązującej w Polsce wersji klasyfikacji ICD-10 (wersja z 2008 r.) brak jest kodu dedykowanego pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszczka, w związku z czym pacjenci z MCL są klasyfikowani do jednego z dwóch kodów: C83.1 (Chłoniak nieziarniczny rozlany, z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)) lub C85.7. Dokładne szacunki co do grupy chorych są w Polsce niejednoznaczne i wynoszą [redacted] rocznie.

#### Dowody naukowe

Z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa bortezomibu w populacji pacjentów z MCL, uznano badanie LYM-3002 za wystarczająco wiarygodne źródło danych, uwzględniając dodatkowo stosunkowo dużą liczbę pacjentów oraz długi okres obserwacji pacjentów w badaniu, a także jego wysoką jakość metodologiczną.

W badaniu LYM-3002 wyniki odnośnie istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Na podstawie analizy pośredniej (interim analysis), przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy, wystąpiło 71 zgonów w ramieniu BR-CAP, a 87 w ramieniu R-CHOP; mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w przypadku interwencji (95% CI: 56 miesięcy – nie osiągnięta), a w przypadku komparatora wynosiła 56,3 miesięcy (95% CI: 47,2 miesięcy - nie osiągnięta). Wynik HR jest nieistotny statystycznie, HR=0,80 (95% CI: 0,59-1,10; p=0,17). Brak danych odnośnie jakości życia chorych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania LYM-3002 było przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji. W momencie analizy, progresji lub zgonu doświadczyło 133 pacjentów z grupy interwencji i 165 z grupy komparatora; mediana przeżycia całkowitego wynosiła 24,7 miesięcy dla BR-CAP (95% CI: 19,8-31,8) oraz 14,4 miesięcy dla R-CHOP (95% CI: 12,0-

16,9). Ryzyko progresji choroby w przypadku stosowania interwencji zostało obniżone o 37% względem komparatora dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy (HR=0,63; 95% CI: 0,50-0,79;  $p < 0,001$  – wynik jest istotny statystycznie).

Analiza podgrup wskazuje, że wyniki są lepsze wśród pacjentów młodszych i w lepszym początkowym stanie zdrowia (biorąc pod uwagę wskaźnik IPI, MIPI, czy stan sprawności wg ECOG). Natomiast osiągnięty wynik jest gorszy w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej (HR=0,80; 95% CI: 0,52-1,21) w zestawieniu z wynikiem analizy podstawowej czy resztą świata.

Nie było różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wykazano natomiast istotny statystycznie wzrost prawdopodobieństwa (o 28%) uzyskania całkowitej (kompletnej) odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania interwencji zamiast komparatora.

Wykazano istotną statystycznie korzyść z leczenia BR-CAP zamiast R-CHOP w przypadku czasów do wystąpienia odpowiedzi, do wystąpienia progresji, następnego leczenia przeciwnowotworowego oraz czasu wolnego od leczenia, który może być punktem końcowym ważnym dla pacjentów.

Wg PTOK i NICE Bortezomib jest rekomendowany, zgodnie z rejestracją, jako opcja dla wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

#### Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu BR-CAP w miejsce R-CHOP jest droższe (o ok. 4 tys., zł przy uwzględnieniu cen efektywnych oraz ok. 26 tys. zł, przy uwzględnieniu cen maksymalnych) i przynosi większe korzyści zdrowotne wyrażone w jednostkach QALY (o 0,05).

Jednak istniejąca wyższa cena w grupie limitowej 1054 niż wskazana we wniosku stanowi ryzyko dla płatnika i dotyczy ona tylko fiolek 3,5 mg. (■ vs 2494,80 zł).

Z uwagi na trudną do oceny populację korzystającą z leku Rada proponuje obniżenie ceny leku lub zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka.

#### Główne argumenty decyzji

Lek znany, ale nowy w zakresie w/w wskazania, wydłużający okres przeżycia bez progresji choroby.

**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.4332.1.2018 „Wnioski o objęcie refundacją leków Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii: we wskazaniu »leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych«”. Data ukończenia: 10.05.2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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:** Sanofi-Aventis Sp. z o.o.