

# РЕЗЮМЕ

на

## ДОКЛАД

### за оценка на здравна технология

*съгласно чл. 17, ал. 7 и във връзка с чл. 15, ал. 1 от Наредба № 9 от 1.12.2015 година  
на Министерството на здравеопазването на РБългария*

---

за лекарствен продукт

**Gazyvaro 1000 mg/40 ml**

**concentrate for solution for infusion**

Приет на заседание на

Комисията по оценка на здравните технологии

по чл. 5 от Наредба № 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на  
оценка на здравните технологии, проведено на 27.10.2016 г.

## **I. Анализ на здравния проблем.**

### **1. Анализът на здравния проблем включва:**

#### **1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.**

##### Хронична лимфоцитна левкемия, ХЛЛ

Хроничната лимфоцитна левкемия е клонално кумулативно заболяване, развиващо се в резултат на неконтролирано разрастване на зрелия лимфоцитен компартимент и неговото натрупване в кръвта, костния мозък, лимфните възли и далака (БМСХ, 2015). Кумулираните морфологично зрели В-лимфоцити обикновено експресират В-клетъчни повърхностни антигени като CD19, CD20 и CD23 заедно с ниски нива на повърхностен имуноглобулин (sIgs) (Lamanna N и сътр., 2015). Освен това при над 80% от пациентите с ХЛЛ присъстват хромозомни аберации (делеция на 13q (del(13q)), която възниква при над 50% от пациентите, тризомия 12, del(17p) и del(11q)) (Döhner H и сътр., 2000). Дребноклетъчният лимфоцитен лимфом е нодален еквивалент на хроничната лимфоцитна левкемия (БМСХ, 2015).

##### Етиология, рискофи фактори

Понастоящем етиологията на хроничната лимфоцитна левкемия е неясна, но се счита, че възрастта и полът, както и фамилната анамнеза, са основни рискови фактори за развитието на ХЛЛ (Gribben JG, 2010; Catovsky D и сътр., 1989). Установени са няколко молекулярни и клетъчни маркери, които имат прогностично значение за изхода от заболяването, включително хромозомни аберации, мутационен статус на вариабилните региони на тежките вериги на имуноглобулините (IgHV), експресия на протеин киназа 70, свързана със zeta веригите (ZAP-70), на тирозин киназата и експресия на CD38.

##### Диагностициране

Хроничната лимфоцитна левкемия е заболяване, което най-често се диагностицира случайно след рутинно кръвно изследване. Диагнозата на ХЛЛ се основава на три главни критерия: Кръвна картина, Кръвна натривка и Имунофенотип на циркулиращи лимфоидни клетки.

##### Индикации за лечение

Съвременните терапевтични ръководства препоръчват лечение само на пациенти с активно заболяване. Препоръчва се при безсимптомно заболяване в ранен стадий да се използва стратегията “наблюдавай и чакай” до възникване на данни за прогресия на заболяването. Активното заболяване се характеризира с установяването на някой от следните симптоми:

- Данни за прогресираща костно-мозъчна недостатъчност;
- Значими В-симптоми;

- Цитопения, която не е свързана с автоимунна анемия, спленомегалия или лимфаденопатия;
- Масивна, прогресираща или симптомна спленомегалия или лимфаденопатия;
- Лимфоцити > 30 000/ $\mu$ l с време на удвояване от <6 месеца;
- Автоимунна анемия и/или тромбоцитопения, които слабо се повлияват от конвенционална терапия (Hallek M и сътр., 2008).

#### Избор на терапевтична стратегия

Подходът на лечение варира в зависимост от физическото състояние на отделния пациент (Eichhorst B. и сътр., 2009, Eichhorst B. и сътр., 2015, Del Giudice I и сътр., 2011), възрастта и наличието на множество или тежки съпътстващи заболявания.

За оценка на функционалния статус на пациента се използват оценка на функционалния статус (ФС) по Karnofsky или по Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Съпътстващите заболявания се оценяват при общ преглед или с помощта на специфични средства като CIRS (Linn BS и сътр., 1968) и индекса на съпътстващо заболяване на Charlson (Charlson ME и сътр., 1987).

Като се има предвид преобладаващата популация пациенти в старческа възраст с ХЛЛ, съпътстващите заболявания (особено кардио-пулмоналните нарушения и диабета) са чести и това в голяма степен повлиява избора на лечение (Thurmes P и сътр., 2008).

Понастоящем, имунохимиотерапията с fludarabine, cyclophosphamide и rituximab (FCR) е стандартният терапевтичен подход при нелекувани пациенти с ХЛЛ, подходящи за лечение и имащи възможност да получават интензивна химиотерапия. Повечето от пациентите с ХЛЛ, обаче, са в старческа възраст и често са компрометирани от съпътстващи заболявания и/или отпадане на физиологични функции. При такива пациенти имунохимиотерапия с агресивни режими като FCR често е невъзможна. **Пациентите с ХЛЛ, считани за неподходящи за FCR, поради съпътстващи заболявания и/или други проблеми, свързани с възрастта, често са лекувани с алкилиращото лекарство Clb.** Clb се понася добре, но пълен отговор се наблюдава рядко, а продължителността на ремисиите обикновено е по-кратка от 1.5 години. **Алтернативни лечения (напр. ниска доза fludarabin, ниска доза FC, Benda, монотерапия с MabThera) са изследвани в публикуваните клинични изпитвания фаза II при пациенти в старческа възраст и/или пациенти с ХЛЛ в увредено общо състояние, но поради малкия размер на кохортите не може да се направят определени препоръки относно използването на тези схеми на лечение в клиничната практика** (Marotta G и сътр. 2008; Forconi F и сътр., 2008; Bezares R и сътр., 2001).

Това поражда категорична необходимост от подобрени терапии от първа линия на ХЛЛ, които да бъдат едновременно ефективни и поносими за пациентите със съпътстващи заболявания (тези пациенти могат да бъдат неподходящи за други лечения).

Gazyvaro (obinutuzumab) в комбинация с chlorambucil (Clb) е показал намаление от 61% на риска от прогресия, рецидив или смърт и почти една година подобрение на

преживяемостта без прогресия в сравнение с rituximab в комбинация с chlorambucil и поради това представлява важна възможност за лечение, с доказана ефикасност при нелекувани пациенти с ХЛЛ със съпътстващи медицински състояния, като предлага и приемлив профил на безопасност.

### Разпространение в България

По последни данни на Националния раков регистър за 2013 г. честотата на лимфоидната левкемия в България е 3.8/100 000 души. През 2013 г. в България са регистрирани 239 случая с лимфоидна левкемия – 135 (56.49%) мъже и 104 (43.51%) жени. Разпределението по възрастни групи и пол е както следва: 65-69 г. – 13 (36.11%) мъже, 23 (63.89%) жени; 70-74 г. – 11 (52.38%) мъже, 10 (47.62%) жени; 75-79 г. – 10 (47.62%) мъже, 11 (52.38%) жени.

### Прогноза

Поради различният ход на протичане на заболяването прогнозата при пациентите с ХЛЛ варира в широки граници. Съществено влияние върху преживяемостта на пациентите с ХЛЛ оказва и наличието на съпътстващите заболявания – коморбидността е фактор за по-кратката преживяемост (Thurmes P и сътр., 2008). Тъй като ХЛЛ е по-разпространена сред хората в старческа възраст, с промени в органната функция и наличието на сериозни съпътстващи заболявания, прилагането на стандартните агресивни химиотерапевтични режими на лечение са неприложими, което от своя страна намалява възможностите за ефективно лечение и съответно повлиява изхода на заболяването.

### Актуални препоръки

Европейско дружество за медицинска онкология (ESMO)  
Националната онкологична мрежа (NCCN)  
Немско сдружение по хематология и онкология  
Българско медицинско сдружение по хематология

## **1.2. Описание на предлаганата здравна технология.**

Лекарственият продукт Gazyvaro, с международно непатентно наименование Obinutuzumab, спада към анато-терапевтична група Антинеопластични и имуномодулиращи средства, цитостатици, моноклонални антитела, с АТС код: L01XC15.

През 2013 г. Администрацията за храни и лекарства (FDA) на САЩ разрешава Gazyva/Gazyvaro (obinutuzumab) за употреба в комбинация с chlorambucil (Clb) за лечение на пациенти с нелекувана до този момент хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) (FDA, 2013).

Европейската комисия със свое решение от 10.10.2012 г. определя лекарствения продукт obinutuzumab като лекарствен продукт-сирек с обозначението: Лечение на хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), съгласно Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета. Въз основа на това лекарственият продукт

Gazyvaro е разрешен за употреба на 23.07.2014 г. в Европейския съюз като лекарство-сирак. Съгласно утвърдената кратка характеристика в комбинация с хлорамбуцил е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекувана хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) и със съпътстващи заболявания, при които не е подходяща терапия, основаваща се на пълна доза флударабин (МКБ код: С91.1).

#### **Механизъм на действие**

Gazyvaro (obinutuzumab) е иновативно, рекомбинантно, моноклонално, хуманизирано и гликоинженерно анти-CD20 антитяло тип II от IgG1 изотип чрез рекомбинантна ДНК технология (КХП, Gazyvaro, 2016). CD20 е важна мишена при лечението на В-клетъчни злокачествени заболявания

### **1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтични алтернативи или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология**

Gazyvaro (obinutuzumab) е лекарствен продукт, който присъства в Методичните указания за диагностика и лечение на хематологичните заболявания на Българското Медицинско Сдружение по Хематология от 2015 г., където подробно са разписани индикациите и принципите на лечение на пациенти, диагностицирани с ХЛЛ.

## **2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива:**

### **2.1. Основна сравнителна алтернатива е тази, която е най-вероятно да бъде заместена в съществуващата медицинска практика. Това включва основно, но не се ограничава до:**

Изборът на основна терапевтична алтернатива се базира на Методичните насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания на Българското медицинско сдружение по хематология от 2015г., където подробно са разписани индикациите и принципите на лечение при пациенти , диагностицирани с Хронична лимфоцитна левкемия.

Съгласно Методичните насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания, показани за лечение са само пациенти с активно заболяване. При безсимптомно заболяване в ранен стадий се използва стратегията “наблюдавай и чакай” до възникване на данни за прогресия на заболяването. Основна цел на терапевтичната стратегия е подобряване прогнозата и преживяемостта на болните чрез: а) тотална ерадикация на патологичния клон и излекуване на болните; б) потискане на неоплазийната линия с продължителен контрол върху болестта; в) отстраняване на мъчителните симптоми на болестта; г) овладяване на страничните ефекти от прилаганото лечение; д) подобряване качеството на живот; е) социална реадaptация на болните.

Изборът на подходяща терапия при пациентите с ХЛЛ и активно заболяване се основава на стадия на заболяването, оценката на физическото състояние, предшестваща терапия и наличието на негативни прогностични фактори като del(17p) и del(11q).

### **2.1.1. Реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог и използван за лечението на същото заболяване или терапията на първия избор.**

Липсва реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог(рекомбинантно, моноклонално, хуманизирано и гликоинженерно анти-CD20 антители тип II) , използван за лечението на същото заболяване или терапията на първи избор;

### **2.1.2. Най-често предписваната реимбурсирана здравна технология със същата или еквивалентна терапевтична индикация, подредени по азбучен ред:**

- ✓ Bendamustine ± rituximab
- ✓ Chlorambucil ± prednisone
- ✓ Cyclophosphamid + rituximab
- ✓ Ofatumumab (неподходящи за fludarabine) + Chlorambucil или Bendamustine
- ✓ Rituximab
- ✓ Rituximab + Chlorambucil
- ✓ Пулс-кортикостероиди
- ✓ Редуцирани дози FCR

### **2.1.3. Не са идентифицирани нелекарствени терапии и нелечение;**

## **3. Перспектива на оценката - перспективата е на заплащащата институция. Анализи от гледна точка на обществото се използват като допълнителни.**

При разрешаването за употреба на продукта като лекарство-сирак са взети под внимание сериозността на заболяването (инвалидизиращо в дългосрочен план и животозастрашаващо, тъй като пациентите могат да развият тежки инфекции), наличието на алтернативни методи за лечение с приложимост при всички пациенти с хронична лимфоцитна левкемия, честотата на разпространение на заболяването, както и значителната полза от лечението с Obinutuzumab за пациентите с хронична лимфоцитна левкемия.

Особеността на този лекарствен продукт е, че е насочен към определена таргетна популация с ХЛЛ, която отговаря на следните условия – възраст над 65 г. и тежка коморбидност, т.е. предвид тези ограничения може да се приеме, че Gazyvaro (obinutuzimab) се прилага сред сравнително хомогенна и малка на брой група от пациенти.

## **4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология.**

Според Националния раков регистър очакваният брой нови случаи с лимфоидна левкемия за 2016 г. е 273 (95% CI 193-353), а според данните за последните 10 г. средният процент на ХЛЛ от общия брой случаи на лимфоидна левкемия е 60%, (min-52.30%, max-66.40%). Ако тенденцията в заболеваемостта се запази, 164 (60±2.96%) прогнозно ще са заболелите от хронична лимфоцитна левкемия, а 86 (52.35±3.90%) ще са във възрастовата група над 65 години (БРР, 2006-2015).

Въз основа на тези данни, данните за общата заболяемост на населението, както и на данните от Националния раков регистър за заболяемостта, преживяемостта и смъртността от хронична лимфоцитна левкемия, може да се направи заключение за очаквано повишаване на броя на пациентите със съпътстващи заболявания, подходящи за лечение с Gazyvaro (obinutuzumab), като прогностично тренда на заболяемост е с 2-ма до 3-ма пациента повече за следващите 5 г.,

## **Становище**

Въз основа на предоставената информация, включваща изчерпателен анализ на здравния проблем, описание на предлаганата здравна технология и на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология, актуалните препоръки, съгласно консенсусите за лечение (национални, европейски, международни) и потенциалния брой пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология, може да бъде дадена препоръка за включване на лекарствения продукт в ПЛС.

## **II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност.**

### **1. Здравни резултати:**

**1.1. Анализът оценява здравните резултати, които представляват клинично значими крайни резултати и имат важна роля при разглеждания здравен проблем.**

Подходът на лечение при пациентите с ХЛЛ варира в зависимост от физическото състояние на отделния пациент (Eichhorst B. и сътр., 2009, Eichhorst B. и сътр., 2015, Del Giudice I и сътр., 2011). Това е особено важно при пациентите в старческа възраст с ХЛЛ, които често имат множество или тежки съпътстващи заболявания. Определянето на физическото състояние на болния е важно при избора на подходящо лечение, тъй като то допринася за оценка на способността на пациентите да понесат агресивна терапия. Дали пациентите с ХЛЛ са подходящи за прилагане на агресивна терапия зависи също и от наличието на съпътстващи заболявания. Като се има предвид преобладаващата популация пациенти в старческа възраст с ХЛЛ, съпътстващите заболявания (особено кардио-пулмоналните нарушения и диабета) са чести и това в голяма степен повлиява избора на лечение (Thurmes P и сътр., 2008). Пациентите се считат в крехко здраве, ако имат CIRS скор > 6 и CrCl < 70 ml/min.

Предвид на характеристиките на пациентската популация, при която с прилагането на терапия, основана на разглежданата здравна технология, се постига максимална терапевтична полза са определени и клинично значимите крайни резултати. Клинично значимите крайни резултати, имащи значение при разглеждания здравен проблем са идентифицирани в основното клинично изпитване на разглежданата здравна технология - CLL11 (Roche RO5072759, 2013). CLL11 е

рандомизирано проучване фаза III, планирано да оцени ефикасността и безопасността на GClb в сравнение с Clb, RClb с Clb, а във втори стадий – на GClb с RClb при нелекувани пациенти с ХЛЛ със съпътстващи заболявания.

## **1.2. Клинични крайни резултати:**

### **1.2.1. разглеждат се клинично значими дълготрайни резултати, които сами по себе си представляват или характеризират съответните здравни резултати;**

В настоящата част е представено обобщение на първичния анализ на RClb спрямо GClb (наричан стадий 2), който включва общо 663 пациенти; 330 пациенти в рамото с RClb и 333 пациенти в рамото с GClb. Пациентската популация, включена в CLL11, е представителна за новодиагностицирани пациенти с ХЛЛ с медианна възраст от 73 г. Пациентите са включени въз основа на съпътстващи заболявания с критерии за включване, изискващи CIRS скор от  $> 6$  и/или CrCl  $< 70$  ml/min (Roche:RO5072759, 2013).

Първичният анализ в стадий 2 е извършен след предварително планиран междинен анализ на ефикасността поради достигане на предварително определената граница за ефикасност (крайна дата за събиране на данни в базата данни 9 май 2013 г.):

### **1.2.2. използват се междинни клинични резултати, когато те са свързани с дългосрочните и имат важно икономическо значение; те трябва да бъдат валидирани чрез демонстриране на взаимовръзката между междинните и клинично значимите крайни резултати.**

Данните за ефикасност в първичния анализ на стадий 2 от CLL11 (първичен анализ, крайна дата за събиране на данни м. май 2013 г.) показват, че GClb води до клинично и статистически значимо подобрение в първичната крайна точка ПБП в сравнение с RClb. Значимо подобрение ( $p < 0.05$ ) е наблюдавано и при всички вторични крайни точки за ефикасност освен ОП, при която данните са непълни. Освен това, резултатите са съпоставими в предварително уточнените подгрупи на оценената от изследователя ПБП. Анализите на чувствителността на ПБП подкрепят първичната крайна точка.

В представения анализ за оценка на разглежданата здравна технология от заявителя подробно са представени и анализирани първичните и вторичните крайни точки на основното клинично изпитване CLL11, както и са представени резултатите не само от първичния анализ на данните (крайна дата за събиране на данни м. май 2013 г.), но и от последващия актуализиран анализ на данните (крайната дата за събиране на данни м. март 2014 г.), които са публично достъпни.

## **2. При сравнителния анализ е проведен систематичен преглед за:**

### **2.1. сравнение с най-малко една реимбурсирана терапевтична алтернатива, а когато няма такава в момента - с друга алтернативна технология;**

Въпреки, че има значителен прогрес в лечението на ХЛЛ, важно е да се отбележи, че благоприятен изход от първа линия на лечение с fludarabin, cyclophosphamide и rituximab (FCR) се съобщава само при пациенти, които не страдат



от други медицински увреждания, като значими съпътстващи заболявания, органични дисфункции или влошен функционален статус, каквито често се наблюдават в популацията пациенти с ХЛЛ в старческа възраст. (Howlader N и сътр., 2013).

Няма данни от клинични изпитвания, които убедително да показват превъзходство на съвременните подходи на лечение с Clb при пациенти с ХЛЛ със съпътстващи заболявания. Алтернативни имунотерапевтични схеми на лечение, комбиниращи цитостатични лекарства и моноклонални антитела все още не са изследвани при пациенти с ХЛЛ със съпътстващи заболявания, и по-специално комбинацията на Clb с CD20 антитяло като Gazyvaro (obinutuzumab).

## **2.2. идентифициране на всички клинични изпитвания, касаещи ефикасност, ефективност и безопасност;**

Идентифицирането на клинични данни за ефикасност, терапевтична ефективност и безопасност е извършено в следните бази данни:

- MEDLINE (Embase.com);
- EMBASE (Embase.com);
- PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov);
- The Cochrane Library.

Проверени за научни съобщения и резюмета от конференции са Интернет страницата на Американското дружество по клинична онкология (American Society of Clinical Oncology – ASCO), Американското дружество по хематология (American Society of Haematology – ASH) и Европейската асоциация по хематология European Haematology Association – EHA).

Процесът по събиране на данни е извършен през месец май 2016 г. Търсенето в базите данни съчетава свободен текст и медицински тематични заглавия (MeSH) за "хронична лимфоцитна левкемия" и "obinutuzumab". Използвано е разнообразие от синоними, за да се гарантира подходящ баланс между чувствителност и специфичност (таблици 2, 3, 4). Приложен е филтър към търсенето на клинични изпитвания в базите MEDLINE и EMBASE. Всички търсения са дата ограничени за период от 1992 г. до май 2016 г.

## **2.3. описание на стратегията на търсене в библиографските бази данни;**

РОШ БЪЛГАРИЯ ЕООД юли 2016 г. АНАЛИЗ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНА ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ С GAZYVARO (INN Obinutuzumab) concentrate for solution for infusion

Таблица 10. Стратегия за търсене в бази данни Embase® and MEDLINE® – 1992 г. до май 2016 г. и

Таблица 11. Стратегия за търсене в база данни Medline-in Process (via PubMed) – 1992 г. до май 2016 г. и

Таблица 12. Стратегия за търсене в база данни Cochrane Library – 1992 г. / май 2016 г.

## **2.4. описание на процеса на подбор на данните и аргументация на изключените данни;**

Използваните критерии за анализ на резултатите, получени при извършения преглед на литературните бази данни са представени, както следва:

Критерии за включване:	<p>Включени пациенти (пациентски групи);  <i>Възрастни пациенти (<math>\geq 18</math> г.)</i>          Интервенция;  <i>obinutuzumab + chlorambucil (GClb)</i>          Сравнение;  <i>rituximab,</i>  <i>rituximab + chlorambucil (RClb),</i>  <i>ofatumumab+chlorambucil (OfatClb), и</i>  <i>ofatumumab+bendamustine (OfatBenda)</i>          Резултат;  <i>Ефикасност,</i>  <i>Безопасност/Поносимост</i>          Дизайн на проучването.  <i>Проспективни рандомизирани контролирани проучвания</i></p>
Критерии за изключване:	<p>Специални критерии за изключване.          Дизайн на проучването:  <i>Обсервационни проучвания</i>  <i>Изследвания на единични случаи</i>          Езикови ограничения:  <i>Публикации на език различен от английски са изключени,</i>  <i>но при наличие на резюме на английски са включени</i></p>

Обобщен преглед на получените резултати е представен под формата на диаграма - представени са 152 клинични проучвания за ефективност, като допълнителни 24 проучвания са идентифицирани чрез търсене на сайтове .

## **2.5. характеристики на всяко клинично изпитване с цел доказване на превъзходство, еквивалентност или по-малка ефикасност на здравната технология, включващи:**

В представения анализ за оценка на разглежданата здравна технология от заявителя подробно в табличен вид е представено резюме на завършилите и продължаващите изпитвания на Gazyvaro (obinutuzumab) при различни хематологични заболявания, резултатите от които ще станат достъпни за оценяване по време на следващите дванадесет месеца и следващите години.

В настоящата част на доклада представените данни, подкрепящи употребата на Gazyvaro (obinuzumab) за лечението на ХЛЛ, са от основното изпитване фаза III CLL11 (BO21004), което е част от 11 резюмирани от разгледаните общо 146 проучвания (Roche RO5072759, 2013).

Проучване (идентификационен №, съкращение и др.)	BO21004 (Stage 1a), 2009-012476-28; CLL11
Препратка към оригинала	<a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO21004">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO21004</a>
Включени пациенти	Анализът в стадий 2 включва общо 663 пациенти. 330 пациенти са рандомизирани в рамото с R-Clb и 333 пациенти са рандомизирани в рамото с G-Clb.
Интервенция	Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorabmucil
Сравнения	- rituximab - rituximab + chlorambucil (RClb) - ofatumumab+chlorambucil и - ofatumumab+bendamustine

### 2.5.1. описание на методологията на клиничното изпитване;

Проучване	BO21004 (Stage 1a), 2009-012476-28; CLL11
Място на провеждане, държава	Аржентина, Австралия, Австрия, Бразилия, <b>България</b> , Великобритания, Германия, Дания, Египет, Естония, Испания, Италия, Канада, Китай, Мексико, Нова Зеландия, Румъния, Русия, САЩ, Словакия, Сърбия, Тайланд, Франция, Холандия, Хонг Конг, Хърватска, Чешка република, Швейцария
Дизайн/вид на проучването	открито, многоцентрово, рандомизирано проучване с три рамена
Продължителност на проучването	7 г. и продължава
Метод за рандомизация	открит
Метод за постигане на анонимност (изследовател, пациент, оценител на резултата)	и двете страни (изследователи и участници) са информирани коя от интервенциите се администрира
Интервенции (брой)	3
Сравнения/контрол (брой)	2
Първични резултати (включително измервателния инструментариум и времето за измерване)	Времева рамка на преживяемостта без прогресия на заболяването: оценява се на всеки 2 седмици по време на изследването, 28 дни след последната доза и на интервали, за най-малко 5 години на проследяване
Време за последващо проследяване	Не е приложимо

## 2.5.2. критерии за подбора на участниците в изпитването;

Вижте точка 4.1.5. Описание на пациентите/участници в проучванията (кратко обобщение(текст) и описание на детайлите на всяко изследване, включително описание на всички важни разлики между проучванията), представено в таблица в доклада на: РОШ БЪЛГАРИЯ ЕООД юли 2016 г. АНАЛИЗ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНА ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ С GAZYVARO (INN Obinutuzumab) concentrate for solution for infusion

## 2.5.3. характеристики на участниците в изпитването;

Вижте точка 4.1.6. Описание на важни основни характеристики на пациентите, включени в проучването, представено в табличен вид

РОШ БЪЛГАРИЯ ЕООД юли 2016 г. АНАЛИЗ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВНА ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ С GAZYVARO (INN Obinutuzumab) concentrate for solution for infusion

## 2.5.4. списък на всички параметри, подлежащи на оценка в клиничното изпитване;

Проучване (идентификационен №, съкращение и др.)	ВО21004 (Stage 1a), 2009-012476-28; CLL11
Основни резултати	<b>ПБП</b> – определена като времето от рандомизирането до първата проява на прогресия, рецидив или смърт от всякаква причина, оценена от изследователя.
Валидност в текущата практика	* данните са представени в текст под таблицата
Вторични резултати, включително и странични ефекти	<b>ПБС</b> – определена като времето между датата на рандомизирането и датата на прогресия на заболяването/рецидив, смърт или започване на нова антилевкемична терапия. <b>ПБЗ</b> – определена при всички пациенти с пълен отговор (по всяко време от 56 дни след края на лечението нататък) от датата на пълния отговор до датата, на която за пръв път е отбелязано ПЗ или датата на смърт поради всякаква причина. <b>ПнО</b> – определена при пълни и частични респондери (по всяко време от 56 дни след края на лечението нататък) от датата, на която за пръв път е регистриран отговор (ПО или ЧО), до датата, на която за пръв път е отбелязано ПЗ, или датата на смърт поради всякаква причина. <b>Време до повторно лечение/нова антилевкемична терапия</b> – определено като времето между датата на рандомизиране и датата на първия прием на повторно лечение или нова антилевкемична терапия. <b>ОП</b> – определена като времето между датата на рандомизиране и датата на смърт поради всякаква причина. <b>Отговор в края на лечението</b> – определено като отговора,

	<p>настъпил в края на лечението.</p> <p><b>Най-добър общ отговор</b> – определено като най-добрият отговор, отбелязан от 56 дни след края на лечението нататък, преди започване на ново антилевкемично лечение.</p> <p><b>Най-добър общ отговор до 1 година от започване на проучваното лечение</b> – определено като най-добрият отговор, отбелязан от 56 дни след края на лечението нататък до прогресия на заболяването, смърт, или 6 месеца (190 дни) след последното приложение на последния компонент на проучваното лекарство, което настъпи първо.</p> <p><b>Молекулна ремисия</b> – определено като отрицателен резултат за МОЗ в края на лечението.</p>
Валидност в текущата практика	* данните са представени в текст под таблицата

ПО: пълен отговор, ПБЗ: преживяемост без заболяване, ПнО: Продължителност на отговора, ПБС: преживяемост без събитие, ННК: независима надзорна комисия, МОЗ: минимално остатъчно заболяване, ОП: обща преживяемост, ПЗ: прогресиращо заболяване, ПБП: Преживяемост без прогресия, ФК: фармакокинетика, ЧО: частичен отговор

### **2.5.5. информация за броя участници, които са прекратили участието си в клиничното изпитване преди неговото завършване с цел обективизиране на ефикасността и безопасността;**

За пациенти без прогресия на заболяването или смърт, ПБП, се отчита към датата на последната оценка на отговор, или ако такава оценка не е извършена след посещението в началното ниво, се взема резултата по време на рандомизацията плюс един ден.

Ако липсва EFS (т.е., прогресия на заболяването/рецидив, смърт, начало на ново антилевкемично лечение), отговорът на пациентите се отчита към датата на оценка последния отговор. В случай, че липсва оценка на отговора пациентите консервативно ще бъдат оценени към датата на рандомизацията плюс един ден.

Пациенти с не документирана прогресия след CR/CRi се отчитат в последната дата, на която е регистрирана CR/CRi в анализа на DFS.

Пациенти с не документирана прогресия след CR/CRi или PR се отчитат в последната дата, на която е регистрирана CR / CRi или PR в анализа на DOR.

Пациенти, които не са започнали повторно лечение или нова антилевкемичния терапия се отчитат към датата на последното си посещение с оглед започване на ново лечение или вписване на датата на смъртта в анализа на времето за повторно ново лечение.

При пациенти, които са все още живи, OS8 ще бъде отчетена към датата на която последно е било известно, че са живи.

Пациентите с липсваща туморна оценка след изходното ниво до 6 месеца след последното приложение на последния компонент на изследваното лекарство, се отчитат като не отговорили в анализа на най-добрите нива на отговор в рамките на 1 г. от началото на лечението.

Пациенти без оценка на крайния отговор на лечение, се отчитат като не отговорили в анализа на степента на окончателния отговор на лечението.

Пациенти без оценка на отговора (по каквато и да е причина), се отчитат като не отговорили в анализа на окончателните най-добри нива на отговор.

#### **2.5.6. посочване на източниците на финансиране на клиничното изпитване;**

Препратка към проучването и източниците на финансирането му .

<http://www. Roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=BO21004>

Финансиране : F. Hoffmann-La Roche Ltd.

#### **2.5.7. обективен анализ на здравните резултати във всяко от изпитванията.**

В настоящата част на доклада са представени в обобщен вид данните за ефикасност и безопасност от CLL11 стадий 2.

Актуализираните данни за ефикасност с 10 месеца, допълнително подкрепят заключението от първичния анализ на първичната крайна точка ПБП. Актуализираните вторични крайни точки на преживяемост без събитие, преживяемост без заболяване, честота на общ отговор, продължителност на отговора и време до ново антилевкемично лечение също потвърждават данните от първичния анализ от стадий 2, докато данните от ОП остават недостатъчни (Roche RO5072759, Update 2014).

#### **Данни за безопасността: CLL11 стадий 2**

Преглед на данните за безопасност, съобщени във стадий 2 от CLL11 до крайната дата за събиране на клинични данни (9 май 2013 г.), е представен в таблица 20 (Roche:RO5072759, 2013). Анализите на безопасността се основават на популацията за безопасност и включват всички пациенти, които са получили най-малко една доза от проучвания лекарствен продукт. Популацията за безопасност в GClb включва 5 пациента, които са рандомизирани да получават RClb, но по погрешка са получили една доза Gazyvaro (obinutuzumab) (Roche:RO5072759, 2013).

В представения анализ за оценка на разглежданата здравна технология от заявителя е включено разглеждане на нежеланите събития по рисков фактор (възраст, креатининов клирънс), по интензитет, на сериозните нежелани събития, като е отделено внимание и на т. нар. нежелани събития от особен интерес, а именно: реакции, свързани с инфузията и неутропения.

В допълнение са коментирани данните от последния периодичен доклад за безопасност, подаден към Европейската агенция по лекарствата, който е за периода 01.11.2015 – 30.04.2016 г.

Съгласно последната утвърдена кратка характеристика на продукта (КХП Gazyvaro (obinutuzumab, 2016 г.) най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при пациенти, получаващи Gazyvaro (obinutuzumab), са РСИ, които възникват при повечето пациенти по време на първия цикъл. Честотата на свързаните с инфузията симптоми намалява значително от 65% при инфузията на първите 1000 mg Gazyvaro (obinutuzumab) до по-малко от 3% при последващите инфузии. Списък на нежеланите реакции (съгласно КХП от 15.06.2016 г).

**3. В случаите, когато не съществува алтернативна здравна технология, анализът включва сравнение с естествения ход на заболяването в съответствие с индикациите, за които е одобрена оценяваната здравна технология.**

Неприложимо

**Становище:**

Сравнителния анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност показва статистически значими разлики сравнено с други реимбурсирани здравни технологии в полза на Gazyvaro. Оценката на безопасност е със значимо по-ниска честота на СНС и клинично значими НС при еквивалентен профил на по рядко срещаните такива в сравнителните анализи. Това поставя лекарствения продукт с най-добър профил полза/риск при лечение на възрастни пациенти с ХЛЛ и придружаващи заболявания.

### **III. Анализ на фармако-икономическите показатели.**

**1. Фармако-икономическият анализ включва систематичен преглед на публикувани икономически анализи, съобразени с целевата пациентска популация и използва някои от следните аналитични техники: анализ разход-ефективност, разход-ползност, разход-полза, разход-минимум.**

#### **1.1 Анализ разход-ефективност**

Всеки резултат за оценка на ефективността е свързан с разработени и приложени критерии за включване и изключване. В резултат на приложените критерии остават 5 проучвания за разходната ефективност на obinutuzumab /Таблица 33 от анализа на ПРУ/.

Идентифицирани проучвания, с включен резултат за разходна ефективност на obinutuzumab (GA101)

Анализ/изследване	Год.	Страна, в която е проведен	Какъв е моделът на анализа	Пациенти (години, пол, здравно състояние и др.)	QALY*	Допълнителни разходи	ICER**	Сравнение
Walzer и сътр.	2013	Великобритания	4-етапен доживотен Марков модел	липсва информация	GC1b=3.6 RC1b=3.2 Clb=2.8	липсва информация	GC1b срещу RC1b = от £21 хил. до £33.6 хил. GC1b срещу Clb = от £25.5 хил. до £31.5 хил.	GC1b = от £21 хил. до £25.6 хил. RC1b = £13 хил. Clb = £1.4 хил.
Cameron и сътр.	2014	Канада	10 год. Марков модел	липсва информация	GC1b=3.52 Clb=2.55	липсва информация	GC1b срещу Clb=\$35 330 <sup>1</sup>	GC1b=\$57 747 Clb= \$ 22 417
Reyes и сътр.	2014	САЩ	3-етапен Марков модел	липсва информация	GC1b=3.71 RC1b=3.15	<b>GC1b:</b> администриран е: \$1 965 <sup>2</sup> поддържаща терапия: \$128 нежелани реакции: \$10 831 цена на ПЗ***: \$68 767 <b>RC1b:</b> администриран е: \$1 134 поддържаща терапия: \$75 нежелани реакции: \$7 646 цена на ПЗ: \$74 276	липсва информация	GC1b = от \$103537 до \$140220 средно: \$119251 RC1b = от \$102805 до \$140943 средно: \$119995
Raquete и сътр.	2015	Португалия	3-етапен 25 год. Марков модел	липсва информация	GC1b=3.79 RC1b=3.13 Clb=2.8	<b>GC1b:</b> ПЗ: € 34 548 <b>RC1b:</b> ПЗ: € 39 879 <b>Clb:</b> ПЗ: € 42 082	GC1b срещу RC1b= €18948 GC1b срещу Clb=€24352	GC1b = € 33 232 RC1b = € 15 431 Clb = € 1 589
Kulikov и сътр.	2015	Русия	3-етапен 3 год. Марков модел	популация: N=1593	в проучването осе докладват LYC****	<b>GC1b:</b> нежелани реакции:	в проучването се докладват CER*****	GC1b=3217189 RUB <sup>3</sup> RC1b=3102020 RUB

\*QALY – година живот, съобразена с качеството.



\*\* ICER: инкрементално съотношение разход-резултат.  
\*\*\* ПЗ – прогресиране на заболяването  
\*\*\*\*LYG – години спечелен живот  
\*\*\*\*\*CER – съотношение разход-ефективност  
<sup>1</sup>канадски \$; <sup>2</sup>американски \$; <sup>3</sup>рубли

Анализът се основава на пряко сравнение на директните разходи за лечението на хронична лимфоцитна левкемия и последиците за здравето от лекарствената терапия Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil за 1 пациент за 1 курс на лечение за период от 1 год.

## 1.2 Анализ разход-ползност

Времевата рамка на стратегията за търсене и идентифициране на публикации, относно здравните ползи и ефекти включва периода 1992 – май 2016 г. Измерването и оценката на здравните последици включва стратегия на търсене в следните специфични бази данни:

Medline  
Embase  
Medline (R) In-Process  
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)  
EconLIT.

В Embase (EMYY), Embase Alert (EMBA), Medline (MEYY) and NHS EED се провежда търсене за извличане на стойности за ползността при ХЛЛ, които са част от създаден икономически модел.

## 1.3 Анализ разход-полза

За целите на извършване на анализ разход-ефективност и разход-ползност, с цел сравнение на obinutuzumab + chlorambucil и ofatumumab + chlorambucil, е идентифициран и използван метаанализ, проведен от Waterboer и сътр. (Waterboer и сътр., 2014). За сравнение на obinutuzumab + chlorambucil и rituximab + chlorambucil данните за качеството на живот са извлечени от резултатите на основното клинично изпитване CLL11.

## 2. Фармако-икономическият анализ взема предвид здравната перспектива за институцията, която заплаща съответното лечение с публични средства, или обществената перспектива

Настоящият анализ е изготвен от гледна точка на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), като са включени преките разходи с публични средства. Лекарствените продукти, използвани за лечение на хронична лимфоцитна левкемия са 100% реимбурсирани. Следователно при включване на лекарствения продукт в Приложение № 2 на Позитивния лекарствен списък лекарствената терапия с Gazyvaro (obinutuzumab) ще е за сметка на бюджета на НЗОК за онкологични продукти, т.е. лечението ще бъде изцяло финансирано чрез публични средства.

За изчисляване на разходите за лекарствена терапия с Gazyvaro (obinutuzumab) е използвана цената на търговец на едро с ДДС на лекарствения продукт, изчислена по реда на Глава втора на Наредбата за условията, правилата и реда за регулиране и

регистриране на цените на лекарствените продукти (приета с ПМС № 97 от 19.04.2013 г., обн., ДВ, бр. 40 от 30.04.2013 г.) За изчисляване на разходите за сравнителните алтернативи са използвани съответните цени от Приложение № 2 на Позитивния лекарствен списък.

Следва да се отбележи, че като лекарствен продукт с ново международно непатентно наименование, Gazyvaro подлежи на задължително договаряне на остъпка по чл. 21, ал. 2 на Наредба № 10 от 24.03.2009 г. за условията и реда за заплащане на лекарствени продукти по чл. 262, ал. 6, т. 1 и т. 2 от ЗЛПХМ, на медицински изделия и на диетични храни за специални медицински цели, както и на лекарствени продукти за здравни дейности по чл. 82, ал. 2, т. 3 от Закона за здравето (обн., ДВ, бр. 24 от 2009 г.) като условие за включване на лекарствения продукт в позитивния лекарствен списък съгласно чл. 262, ал. 10 ЗЛПХМ. В изготвянето на приложените анализи не е взета под внимание такава отстъпка, тъй като същата се договаря впоследствие.

### **3. Времевият хоризонт на фармако-икономическия анализ е такъв, че да позволява надеждни и обосновани заключения относно оценката на разходите и резултатите в сравнение с алтернативните технологии**

Разходите за лечение с Gazyvaro са представени за 1 цикъл на лечение и за 1 година за 1 пациент със средно телесно тегло 70 кг. Представянето на разхода за 1 месец не е удачно предвид прилагането на продукта през 28 дни.

Съгласно утвърдената кратка характеристика на продукта (КХП Gazyvaro, 2016) препоръчителната доза на Gazyvaro (obinutuzumab), която трябва да се прилага по време на 6 цикъла на лечение, всеки с продължителност от 28 дни, е 1000 mg,

Използваният в комбинация с Gazyvaro (obinutuzumab) при ХЛЛ Chlorambucil се прилага перорално в доза от 0.5 mg/kg телесно тегло в Ден 1 и Ден 15 от всички цикли на лечение (1 до 6) (КХП Gazyvaro, 2016).

При изчисляване на необходимите средства за профилактика на реакциите, свързани с инфузията, са използвани цените на търговец на едро (в съответствие с регистрите, поддържани от НСЦРЛП) на препоръчаните лекарствени продукти по международни непатентни наименования, разрешени за употреба в България и съответната подходяща лекарствена форма. Профилактиката на реакциите, свързани с инфузията, не биха повлияли съществено стойността на лечение на ХЛЛ с Gazyvaro (obinutuzumab).

При лечението с Gazyvaro (obinutuzumab) някои пациенти могат да развият синдром на туморен разпад. Поради това съгласно утвърдената кратка характеристика (КХП Gazyvaro, 2016) е необходима профилактика и премедикация за предотвратяване на синдром на туморен разпад. Стойността на посочената профилактиката на синдрома на туморен разпад чрез урикостатици не би повлияла съществено общата стойност на лечението на ХЛЛ с Gazyvaro предвид стойността за DDD 0.4 g на Allopurinol ( според

регистъра на пределните цени на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание,) и максималната дневна доза съгласно утвърдените кратки характеристики на лекарствените продукти, регистрирани в България с INN Allopurinol - 900 mg.

Към разходите за лекарствена терапия следва да се прибавят и тези за определяне на плана за лечение и разходите, свързани с прилагането на продукта, проследяването и оценката на ефекта от лечението.

Сравнителните алтернативи включени в модела са идентифицирани в Методичните насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания на Българско медицинско сдружение по хематологи. Съгласно действащите Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания (БМСХ, 2015) като първа линия терапия за пациенти, нетолериращи пуринови аналози, могат да бъдат прилагани:

chlorambucil

rituximab

rituximab + Chlorambucil

ofatumumab (неподходящи за fludarabine) + chlorambucil или

ofatumumab (неподходящи за fludarabine) + bendamustine

От така изброените възможности алтернативните на Gazyvaro (obinutuzumab) лекарствени терапии са следните: rituximab, rituximab + chlorambucil (RClb) и ofatumumab (неподходящи за fludarabine) + chlorambucil или + bendamustine.

Разходи за лекарствена терапия с Rituximab

Съгласно утвърдената кратка характеристика на MabThera (rituximab) препоръчителната доза при нелекувани преди това пациенти е 375 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложена на ден 0 от първия цикъл на лечение, последвани от 500 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приложени на ден 1-ви от всеки следващ цикъл в продължение на общо 6 цикъла (КХП Mabthera, 2015). За целта на изчисленията е използван пациент със средна телесна повърхност 1.8 m<sup>2</sup> (70 кг.). В използваният в комбинацията chlorambucil се прилага след инфузията на rituximab в доза 10 mg/m<sup>2</sup> перорално на дни 1-7 на всеки цикъл. Разходите за профилактика на реакциите, свързани с инфузията за 1 курс (6 цикъла) на лечение не биха повлияли съществено стойността на терапия на ХЛЛ с rituximab.

Прилагането на продукта, проследяването и оценката на ефекта от лечението на ХЛЛ с Rituximab се осъществява по клинична пътека № 242 Левкемии при лица над 18 години.

Разходи за лекарствена терапия с Ofatumumab

Препоръчителната доза и схема при нелекувана ХЛЛ е 300 mg на ден 1, последвани 1 седмица по-късно от 1 000 mg на ден 8 (цикъл 1), последвани от 1 000 mg на ден 1 от последващите цикли, за минимум 3 цикъла, до постигане на най-добър отговор или до максимум 12 цикъла (на всеки 28 дни) (КХП, Arzerra, 2015). Съгласно утвърдената кратка характеристика на продукта (КХП, Arzerra, 2015) ofatumumab се прилага в комбинация с chlorambucil (10 mg/m<sup>2</sup> перорално на дни 1-7 на всеки 28 дни) или bendamustine (100 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност на ден 1 и 2 на всеки 4 седмици)

(КХП Levact, 2015; КХП Lynetoril, 2015; КХП Bendamustine Actavis, 2015). Интравенозният ofatumumab е свързан с инфузионни реакции. Тези реакции могат да доведат до временно прекъсване или до спиране на лечението. Премедикацията намалява инфузионните реакции, но все пак те могат да се развият, най-вече по време на първата инфузия. Пациентите трябва винаги да получават премедикация в рамките на 30 минути до 2 часа преди инфузия на ofatumumab

След първата и втората инфузия, ако пациентът не получи тежка нежелана лекарствена реакция (НЛР), премедикацията с кортикостероид за следващите инфузии може или да се намали, или да се пропусне, по преценка на лекаря.

За изчисляване на разходите за профилактика на реакциите, свързани с инфузията, е използвана същата терапевтична схема, със съответните цени, както при разгледаните вече алтернативи за лечение на ХЛЛ. Прилагането на продукта, проследяването и оценката на ефекта от лечение на ХЛЛ с ofatumumab се осъществява по клинична пътека № 242 и клинични процедури № 5 и 6

Видно от представените резултати най-ниска е стойността на лекарствената терапия с Rituximab, както и на комбинацията RClb. Разликата в стойността на лекарствената терапия с Ofatumumab и Gazyvaro (Obinutuzumab) е незначителна (3,6%), а разликата в стойността на съответните комбинации OfatClb и GClb е под 1%. С най-висока стойност е комбинацията OfatBenda – около 20% в сравнение с OfatClb. Разходите за профилактика на нежеланите лекарствени реакции не оказват съществено влияние върху общата стойност на лечението с отделните алтернативи. Нелекарствените разходи за прилагане и проследяване при Rituximab и Obinutuzumab са сходни, докато тези при Ofatumumab са почти два пъти повече. Следва да се отбележи, че курсът на лечение с Rituximab и Obinutuzumab е с фиксиран брой цикли на приложение на лекарствения продукт, докато при Ofatumumab може да варира от 3 до 12 цикъла (целта е достигане на най-добър клиничен отговор, като за такъв се счита този, при който няма подобрене с 3 допълнителни цикъла на лечение), което от своя страна може да доведе до намаляване на разходите за прилагане и проследяване.

## **5. Когато анализът е от гледна точка на обществото, се включват както директните медицински разходи, така и индиректните**

Изчислявани са само преките медицински разходи за лекарствените терапии от гледна точка на платеща - НЗОК.

## **6. Дисконтират се бъдещите разходи и резултати съответно с 5%**

Използва се пряк анализ на разходите и ефективността за срок от 1 година, без моделиране в дългосрочен план, поради спецификата на прилагане на лекарствения продукт и стабилността в обема на таргетната популация.

## **7. Представени ползи от здравната технология като крайни здравни резултати**

Проведен е анализ разход-ефективност за оценка на стойността ефективност на терапията с Gazyvaro (obinutuzumab) при пациенти с ХЛЛ въз основа на данните от основното клинично изпитване CLL11 (Roche:RO5072759, 2013; Roche:RO5072759,

Update 2014). Резултатите от проведения анализ определят терапията с Gazyvaro като нова терапевтична възможност за лечение с доказана ефикасност и стойностно-ефективно съотношение разход/резултат при нелекувани до момента пациенти с ХЛЛ със съпътстващи заболявания.

За провеждане на анализ разход-ефективност за сравнение на Gazyvaro и Ofatumumab, отново са използвани само разходите необходими за лекарствена терапия със съответния лекарствен продукт за 1 курс на лечение за 1 пациент. Избягването на настъпването на 1 неблагоприятен резултат при лечение с Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil е свързано със спестяване на средства в сравнение с лечение с ofatumumab + chlorambucil. Приложен е анализ разход-ползност, за да се оцени стойностната ефективност на Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil спрямо наличната терапевтична алтернатива rituximab + chlorambucil. Като измерител на резултата е избран QALY – година живот, съобразена с качество на живот. Данните за придобитите QALY са базирани на проучване на ползността, проведено сред широката общественост във Великобритания за анализ на обществените предпочитания за качеството на живот, свързан с ХЛЛ и включени в базовия Марковски модел на РКП CLL11.

Разходите са изчислени за 1 курс на лечение за 1 пациент и за двете терапевтични опции.

Полученото инкрементално съотношение за QALY означава, че obinutuzumab + chlorambucil е по-ефективната, но и по-скъпа лекарствена терапия.

Аналогичен анализ разход-ползност е приложен, за да се оцени стойностната ефективност на Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil спрямо наличната терапевтична алтернатива ofatumumab + chlorambucil. Информация за придобитите QALY е заимствана от разработен модел за разход-ползност на obinutuzumab като стойностите на здравна ползност се изчисляват въз основа на резултатите от проучване на Reyes и сътр., 2014.

Полученото инкрементално съотношение за QALY, означава, че Gazyvaro (obinutuzumab)+Clb е по-евтината терапевтична алтернатива, която е и по-ефективна.

Представена е информация за достъпни анализи от следните институции:

- Англия
- Германия
- Франция
- Шотландия
- Полша

## **8. Анализ на чувствителността и устойчивост на резултатите**

Резултатите от проведения анализ определят терапията с Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil като нова терапевтична възможност за лечение с доказана ефикасност и стойностно-ефективно съотношение разход/резултат при нелекувани дотогава пациенти с ХЛЛ и със съпътстващи заболявания. Приложен е еднопосочен анализ на чувствителността чрез торнадо диаграма като резултатите са варирани в интервал от +/- 5%, а разходите в интервали +/- 5%, +/-15%, +/- 30%.

## **Заклучение**

Gazyvaro е с приемлив профил на безопасност и с демонстрирана ефикасност при пациенти със съпътстващи заболявания, при които не е подходящо прилагане на агресивна имунохимиотерапия - 61% редукция на риска от прогресия, рецидив или смърт и почти една година подобряване на преживяемостта без прогресия.

Информацията от проведени и достъпни фармако-икономически анализи на институции от други Европейски държави показва, че Gazyvaro (obinutuzumab) представлява нова опция за избор на терапевтичен алгоритъм за пациенти с ХЛЛ и съпътстващи заболявания, за които терапевтичните възможности на лечение са ограничени. В този смисъл продуктът покрива критериите за непосредствената медицинска нужда и е препоръчан и включен за реимбурсация в съответните държави.

Проведените анализи разход-ефективност и разход-полезност, както и приложеният анализ на чувствителността, показват, че лечението с Gazyvaro (obinutuzumab) е разходно ефективно.

#### **IV. Анализ на бюджетното въздействие**

##### **1. Анализът на бюджетното въздействие включва следните основни компоненти:**

##### **1.1 епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие**

Настоящото бюджетно въздействие на национално ниво е изчислено като от допълнителните разходи, т.е. общата стойност на разходите от въвеждане на новата технология са извадени общите разходи, ако тази технология не се въведе.

По последни данни на Националния раков регистър за 2013 г. честотата на лимфоидната левкемия в България е 3.8/100 000 души: 2.8/100 000 души при жените и 3.3/100 000 при мъжете, което е по-малко в сравнение с предходната година (БРР, 2015).

През 2013 г. в България са регистрирани 239 случая с лимфоидна левкемия – 135 (56.49%) мъже и 104 (43.51%) жени. Болестността от лимфоидна левкемия в България за 2013 г. е общо 2 122 пациента или 29.2/100 000 (0.8%), от тях мъже – 1 141, 32.3/100 000 (1.0%) и жени – 981, 26.3/100 000 (0.6%). Данните от регистъра показват смъртност от лимфоидна левкемия от 1.9/100 000 – 2.4/100 000 при мъжете и 1.4/100 000 при жените.

От новорегистрираните случаи с лимфоидна левкемия за 2013 г. 149 (62.34%) пациента са диагностицирани с хронична лимфоцитна левкемия – 72 (48.32%) мъже и 77 (51.68%) жени, като разлика по пол е статистически значима (z-test, p<0.05). В интервала 65-79 г. са заболели малко повече от половината (n=78, 52.35%) от всички (n=149) диагностицирани с ХЛЛ пациенти, като 34 (43.59%) са мъже, а 44 (56.41%) са жени. Разпределението по възрастови групи и пол е както следва: 65-69 г. – 13 (36.11%) мъже, 23 (63.89%) жени; 70-74 г. – 11 (52.38%) мъже, 10 (47.62%) жени; 75-79 г. – 10 (47.62%) мъже, 11 (52.38%) жени. Във възрастовата група 65-69 г. за 2013 г. жените заболяват статистически значимо повече от мъжете (z=2.357, p=0.018). Петгодишната релативна преживяемост на пациентите на възраст ≥ 15 г. с хронична лимфоцитна левкемия, диагностицирани през периода 2000 – 2007 г. е 46% (42.7% при мъжете и 50.3% при жените), което е с 22.6% по-малко от средната за Европа.

## **1.2. дизайн на анализа и методи: пациентска популация, терапевтичен микс, времеви хоризонт, перспектива, описание на аналитичната рамка, входящи данни, събиране и източници на данни, анализи, оценка на несигурността**

Пациентите, към които е насочен анализът, са пациенти със съпътстващи заболявания, в крехко здраве и неспособни да понесат агресивна терапия, на възраст над 65 години, с нарушена органна функция и нелекувани до момента от ХЛЛ.

Времевият хоризонт на извършения анализ на бюджетното въздействие във връзка с въждането в терапевтичната практика на лекарствения продукт Gazyvaro за лечение на пациенти с ХЛЛ, при които не е подходяща терапия, основаваща се на пълна доза флударабин, е определен на 5 год

## **1.3. оценка на годишния брой на целевата популация**

Според Националния раков регистър очакваният брой нови случаи с лимфоидна левкемия за 2016 г. е 273 (95% CI 193-353), а според данните за последните 10 г. средният процент на ХЛЛ от общия брой случаи на лимфоидна левкемия е 60%, (min-52.30%, max-66.40%). Ако тенденцията в заболяемостта да се запази, 164 (60±2.96%) прогнозно ще са заболелите от хронична лимфоцитна левкемия, а 86 (52.35±3.90%) ще са във възрастовата група над 65 години (БРР, 2006-2015).

## **1.4. оценка на годишния брой пациенти, при които ще се приложи новата здравна технология**

Вероятността пациентите с ХЛЛ в стадий В и стадий С по Binet да се нуждаят от лечение е по-голяма, (Ikram N и сътр., 2003), Характерно за тези болни е наличието на съпътстващи заболявания, като 46 % имат поне 1 сериозно съпътстващо заболяване (Goede V и сътр., 2014). Отчитайки наличието на съпътстващо заболяване като фактор за намаляване възможностите за лечение може да се прогнозира, че именно тази група болни са подходящи за лечение с Gazyvaro (obinutuzumab). Въз основа на тези данни, данните за общата заболяемост на населението, както и на данните от Националния раков регистър за заболяемостта, преживяемостта и смъртността от хронична лимфоцитна левкемия бе изведено уравнение на линейна регресия, според което може да се направи заключение за очаквано повишаване на броя на пациентите със съпътстващи заболявания, подходящи за лечение с Gazyvaro (obinutuzumab), като прогностично тренда на заболяемост е с 2-ма до 3-ма пациента повече за следващите 5 г.,

## **1.5. оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите**

Намаляване на разходите, свързани с прилагането на продукта, проследяването и оценката на ефекта от лечението може да се очаква при лечение на хронична лимфоцитна левкемия с Ofatumumab. Както беше представено изчислените разходи са почти два пъти по-високи в сравнение с тези при другите терапевтични алтернативи (табл. 48 от анализа на ПРУ). Направеното предположение се основава на определената продължителност на терапевтичния курс с различните лекарствени продукти. Курсът на лечение с Rituximab и Obinutuzumab е с фиксиран брой цикли на приложение на лекарствения продукт, докато при Ofatumumab може да варира от 3 до 12 цикъла (целта

е достигане на най-добър клиничен отговор, като за такъв се счита този, при който няма подобрение с 3 допълнителни цикъла на лечение.).

Стойността на необходимите диагностични и лечебни процедури, прилагането на лекарствените продукти, проследяването и оценката на ефекта от лечението е включено в приложимите клинична пътека и амбулаторни процедури. При разходите за профилактика на реакциите, свързани с инфузията, както и разходите за необходимата профилактика и премедикация за предотвратяване на синдром на туморен разпад няма значителна разлика при отделните терапевтични алтернативи. Стойността на част от лекарствените продукти, използвани за профилактика на нежеланите лекарствени реакции, свързани с инфузията, са включени в стойността на съответната клинична пътека/амбулаторна процедура, но като цяло не повлияват съществено стойността на лечение на хронична лимфоцитна левкемия.

Данни за други допълнителни индиректни разходи не са налични.

Промени в разходите на публични средства за лечение се очакват в рамките на 10% увеличение на броя на пациентите.

#### **1.6. оценка на разходите на публични средства за петгодишен период**

Оценено е бюджетното въздействие на новата технология за следващите 5 г. при условие, че на всички новодиагностицирани пациенти, които не могат да се лекуват с алтернативните агресивни терапии, ще бъде приложена разглежданата технология и всички ще завършат пълния курс на лечение с Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil, /фиг.30 от анализа на ПРУ/.

Определено е и общото бюджетно въздействие за 5 г. върху системата на здравеопазване при сценарий, в който лечението на ХЛЛ използва терапевтичните алтернативи – rituximab, rituximab + chlorambucil, ofatumumab + chlorambucil, ofatumumab + bendamustine (Фигура 31 от анализа на ПРУ).

При използването на rituximab и rituximab + chlorambucil се реализира спестяване за платеща докато, ако се използва само ofatumumab + chlorambucil и ofatumumab + bendamustine ще доведе до допълнителни разходи в сравнение с избора на Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil като терапия за лечение.

Допълнителният разход, който ще понесе платеща при въвеждането на лечението с Gazyvaro (obinutuzumab) + chlorambucil, в сравнение с използването на досегашните алтернативи е оценен за период от 5 г.

#### **1.7. резултати**

Резултатите показват, че ако оценяваната технология бъде включена в ПЛС, ще се увеличат разходите на финансиращата институция, но ще се даде достъп на пациенти до лечение, за които изброените по-горе в доклада терапии са прекалено агресивни и противопоказани за лечението им. Лекарствата сираци преобладаващо не водят до спестяване на средства на платеща.

Особеността на този лекарствен продукт е, че е насочен към определена таргетна популация с ХЛЛ, която отговаря на следните условия – възраст над 65 г. и тежка коморбидност, т.е. предвид тези ограничения може да се приеме, че Gazyvaro



(obinutuzimab) се прилага сред сравнително хомогенна и малка на брой група от пациенти.

### **1.8. заключения и ограничения**

АБВ е ограничен само за пациенти с диагностицирана ХЛЛ, над 65 годишна възраст и съпътстващи заболявания.

#### **Заключение**

Работната комисия счита, че предоставеният от заявителя АБВ е обективен, научно обоснован и достоверен. При включване на Gazyvaro в ПЛС се препоръчва договаряне на по-ниска цена и въвеждане на ясни и точни параметри, по които пациентите с рядкото заболяване ще бъдат подлагани на терапията с новата технология.

### **V. Препоръка.**

Комисията препоръчва включване на лекарствения продукт **Gazyvaro 1000mg/40 ml concentrate for solution for infusion** в Позитивния лекарствен списък.