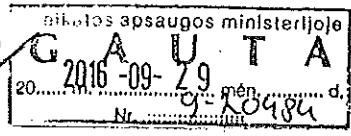


J. Tomala
2016 09 30



PAŠTU NEBUS SIUNČIAMA
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-09-29 Nr. (11-11) LR-
I Nr. 1454

DĖL VAISTINIO PREPARATO IMBRIVUCA (IBRUTINIBAS) TERAPINĖS VERTĖS

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) gavo UAB Johnson & Johnson (toliau – Pareiškėjas) 2016-06-06 raštą Nr. SD-074 Dėl vaistinio preparato Ibrutinib (Imbruvica) ir papildomą medžiagą vaistinio preparato Imbruvica terapinei vertei pakartotinai įvertinti.

Tarnyba primena, kad vaistinio preparato Imbruvica terapinė vertė – 11 balų (naujoviškumas – 4 balai, terapinė nauda – 7 balai), buvo nustatyta 2015-10-29, vaistinis preparatas buvo įrašytas į rezervinį vaistų sąrašą.

Šiuo metu ibrutinibas (Imbruvica) registruota Europos Sąjungoje šioms indikacijoms:

- IMBRUVICA yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančia arba refrakterine mantijos ląstelių limfoma (MLL), gydymui.
- IMBRUVICA kaip monoterapija yra skirtas lėtine limfocitine leukemija (LLL) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti, gydymui (žr. 5.1 skyrių).
- IMBRUVICA yra skirtas LLL sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui.
- IMBRUVICA yra skirtas Waldenštreimo (Waldenström) makroglobulinemija (VM) sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti vaistą *lėtinei limfocitinei leukemijai (LLL) (TLK-10-AM: C91.1) gydyti, taikant apribojimą LLL sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, gydymui arba pirmos eilės gydymui, nustačius 17p deleciją arba TP53 mutaciją pacientams, kuriems netinka chemoimunoterapija.*

Pareiškėjas pateikė šią papildomą medžiagą:

1. Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report covering period 21 October 2014 to 20 April 2015.
2. Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report covering period 21 April 2014 to 12 November 2015.
3. Österborg A et al. Comparison of Phase 3 Ibrutinib Results Versus Standard of Care in Sweden in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood 2015; 126: 1751.

4. Summary of Ibrutinib and comparators modelled outcomes, adapted by Janssen from Economic evaluation of Ibrutinib as a treatment for chronic lymphocytic leukemia: global economic model prepared by EVIDERA, 2016

Pareiškėjo pateiktos medžiagos vertinimas

Pareiškėjas pateikė dviejų periodinių naudos ir rizikos vertinimo ataskaitų santraukas. Santraukose nurodyta informacija rodo, kad iki 2015 m. lapkričio 12 d. vaistas buvo registruotas 63 šalyse (įskaitant Europos Sąjungos šalis). Iki nurodytos datos klinikinuose tyrimuose vaistą vartojo 2937 tiriamieji, o apskaičiuotas vaisto vartojimas po registracijos yra apie 192254 pacientų-mėnesių (angl. *patient-months*) (16021 pacientų-metų, angl. *patients-years*). Ataskaitų santraukose nėra naujos informacijos apie efektyvumą ar saugumą, tik pateikta išvada, kad vaisto naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.

Pareiškėjas pateikė Österborg A et al. tyrimo santrauką, publikuotą *Blood* žurnale (*Comparison of Phase 3 Ibrutinib Results Versus Standard of Care in Sweden in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*), ir stendinį pranešimą, pristatytą 57-oje metinėje Amerikos hematologų asociacijos konferencijoje (2015 m. gruodžio 5-8 d).

Tyrimo tikslas buvo palyginti ibrutinolio santykinį efektyvumą su gydytojo pasirinktu gydymu pacientams, sergantiems recidyvavusia/refrakteriška lėtine limfocitine leucemija (R/R LLL), vertinant klinikinio tyrimo RESONATE paciento lygmens duomenis kartu su stebėjimo kohortos duomenimis, atsižvelgiant į galinčius įtakoti faktorius ir naudojant daugiamačią statistinį modeliavimą.

3 fazės klinikinio tyrimo RESONATE atskirų pacientų duomenys (Ibr: n=195; ofa: n=196) buvo apjungti su retrospektyviniu stebėjimo tyrimo, atlikto Stokholme, duomenimis. Šie retrospektyvūs išsamūs duomenys buvo surinkti iš 148 pacientų (iš eilės), sergančių R/R LLL, kurie gavo antros ar vėlesnės eilės gydymą nuo 2002 iki 2013 ir buvo stebėti iki galo, ligos istorijų.

Stebėjimų duomenys buvo prieinami pacientams, kurie gavo 3-ios (n=91), 4-os (n=51), 5-os (n=29), 6-os ar vėlesnės eilės gydymą (n=15). Siekiant palyginti skirtingų gydymų (atsižvelgiant į eiliškumą, pacientų amžių, lytį, Binet stadiją, ECOG ir refrakterišką ligą) išgyvenamumo be ligos progresijos (PFS) ir bendro išgyvenamumo (OS) rodiklius, buvo sukurtas daugiamačis Kokso proporcingos rizikos modelis (*a multivariate cox proportional hazards model*). Pateikti santykinės rizikos (HR) su 95% pasikliautiniu intervalu rodikliai lyginant su Ibr.

Dažniausiai skirti šie vaistai įvairios eilės gydymui: fludarabinas-ciclofosfamidai (FC) (n=64), chlorambucilas (n=59), alemtuzumabas (n=33), FC+rituksimabas (FCR) (n=30), bendamustinas+rituksimabas (BR) (n=28) ir kiti deriniai su rituksimabu (n=28).

Tyrimo metu nustatyta, kad gydymo eilė, pacientų amžius, lytis, Binet stadija, ECOG ir refrakteriška liga buvo nepriklausomi trumpesnį išgyvenamumo be ligos progresijos bei trumpesnį bendrojo išgyvenamumo rizikos veiksniai.

Koreguotas PFS ir OS rizikos santykis, nustatytas apjungus duomenis ir lyginant su ibrutinibu buvo atitinkamai 6,80 [4,72; 9,0] (p<0,0001) ir 2,90 [1,80; 4,69] (p<0,0001). PFS/OS rizikos santykis lyginant su dažniausiai pasirenkamais gydymais buvo 2,50/1,82 (FCR) ir 14,00/5,34 (anti-CD20 Mab). RESONATE tyrimo metu PFS ir OS rezultatai ofatumumabo ir ibrutinibo grupėje buvo panašūs, tačiau tai galėjo įtakoti pacientų perėjimas į ibrutinibo grupę.

Tyrimo autoriai priejo išvados, kad ibrutinibas yra pranašesnis negu gydytojų pasirinktas kitoks gydymas. Ibrutinibas išgyvenamumą be ligos progresijos pailgina apie 6 kartus, o bendrąjį išgyvenamumą – beveik 3 kartus.

Pareiškėjo pateikta ibrutinibo ekonominės analizės santrauka (*Summary of Ibrutinib and comparators modelled outcomes, adapted by Janssen from Economic evaluation of Ibrutinib as a*

treatment for chronic lymphocytic leukemia: global economic model prepared by EVIDERA, 2016) turėtų būti vertinama nustatant vaistinio preparato farmakoekonominę vertę, todėl čia nenagrinėjama.

Išvada

Papildomai pateikto tyrimo rezultatai parodė, kad ibrutinibas, skiriamas pacientams, sergantiems recidyvavusia/ refrakteriška lėtine limfocitine leukemija ir gydytiems bent vienu gydymo būdu, bei anksčiau negydytiems pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija, statistiškai ir kliniškai reikšmingai pailgina bendrąjį išgyvenamumą. Tarnybos nuomone, pateiktos papildomos medžiagos duomenys leidžia teigti, kad ibrutinibas suteikia pridėtinę terapinę vertę daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi šiuo vaistu (LLL sergantys suaugusieji pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti bent vienu gydymo būdu, arba pirmos eilės gydymui pacientams, kuriems nustatyta 17p delecija arba TP53 mutacija ir kuriems netinka chemoimunoterapija); vaisto terapinė nauda – 8 balai, terapinė vertė – 12 balų.

Viršininkas



Gintautas Barcys