

ЗАЯВА

на проведення державної оцінки медичних технологій з метою включення лікарського засобу Газіва® до номенклатури лікарських засобів за напрямком «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих».

1) Інформація про заявника:

1. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд
2. 04070, Київ, вул. П. Сагайдачного, 33
3. телефон: +38(044)354-30- 40 / факс: +38(044)354-30-41
4. e-mail: kiev.office@roche.com

2) Дані щодо заявленого лікарського засобу:

1. торговельна назва лікарського засобу: Газіва® (Gazyva®).
2. міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування: obinutuzumab
3. склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини) флакон містить 1000 мг обінутузумабу, що відповідає концентрації перед розведенням 25 мг/мл; допоміжні речовини: L-гістидин; L-гістидину гідрохлорид, моногідрат; трегалози дигідрат; полоксамер 188; вода для ін'єкцій
4. форма випуску, що пропонується для включення: По 40 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці. 1 флакон містить 1000 мг обінутузумабу, що відповідає концентрації перед розведенням 25 мг/мл.
5. відомості про державну реєстрацію заявленого ЛЗ в Україні: Реєстраційне посвідчення № UA/14232/01/01, Наказ МОЗ №2069 від 09.09.2020. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 05.12.2019 по 05.12.2024
6. фармакологічна дія ЛЗ: Обінутузумаб – це рекомбінантне гуманізоване моноклональне анти-CD20 антитіло II типу ізотипу IgG1, отримане за допомогою глікоїнжинірингу. Воно специфічно атакує позаклітинну петлю трансмембранного антигену CD20 на поверхні незлоякісних та злоякісних пре-B та зрілих B-лімфоцитів, але не на поверхні гематопоетичних стовбурових клітин, про-B-лімфоцитів, нормальних клітин плазми або інших нормальних тканин. Глікоїнжиніринг Fc-ділянки обінутузумабу призводить до більш високої афінності рецепторів FcγRIII до імунних ефекторних клітин, таких як природні клітини-кілери (NK), макрофаги і моноцити, порівняно з антитілами, які не піддавалися глікоїнжинірингу. У доклінічних дослідженнях обінутузумаб індукує пряму загибель клітин та опосередковує антитілозалежну клітинну цитотоксичність (ADCC) та антитілозалежний клітинний фагоцитоз (ADCP) завдяки залученню FcγRIII позитивних імунних ефекторних клітин. Крім того, в умовах in vivo обінутузумаб опосередковує комплементзалежну цитотоксичність (CDC) низького ступеня. Порівняно з антитілами типу I (ритуксимаб), обінутузумаб, антитіло типу II, характеризується підвищеною здатністю індукувати пряму загибель клітин із супутнім зниженням рівня CDC при еквівалентних дозах. Обінутузумаб, як антитіло, що піддавалося глікоїнжинірингу, характеризується підвищеною антитілозалежною клітинною цитотоксичністю (ADCC) і фагоцитозом (ADCP, антитілозалежним клітинним фагоцитозом) порівняно з антитілами, що не піддавалися глікоїнжинірингу, при еквівалентних дозах. На тваринних моделях обінутузумаб опосередковує потужне виснаження B-лімфоцитів та протипухлинну ефективність.
7. фармакотерапевтична група ЛЗ та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (далі – АТС): Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C15
8. одне показання до медичного застосування, за яким подається інформація: Газіва® у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® показана для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб
9. показання до медичного застосування відповідно до інструкції про застосування лікарського засобу (інструкції для медичного застосування), затвердженої МОЗ:
Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ): Газіва® у комбінації із хлорамбуцилом показана для лікування дорослих пацієнтів з хронічним лімфолейкозом, які попередньо не отримували лікування та мають супутні захворювання, що унеможлиблює проведення терапії на основі флударабіну у повних дозах.

Фолікулярна лімфома (ФЛ): Газіва® у комбінації з хіміотерапією з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® при досягненні відповіді показана для лікування пацієнтів з попередньо не лікованою поширеною фолікулярною лімфомою.

Газіва® у комбінації з бендамустином з подальшою підтримуючою терапією препаратом Газіва® показана для лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб, або захворювання яких прогресувало під час або протягом 6 місяців після лікування ритуксимабом або після комбінованої терапії, що включала ритуксимаб.

10. спосіб застосування при лікування пацієнтів з фолікулярною лімфомою, які не відповіли на лікування ритуксимабом або на комбіновану терапію, що включала ритуксимаб:

Інформація щодо схеми застосування заявленого лікарського засобу

Схема застосування Заявлений лікарський засіб

Спосіб введення Препарат Газіва® призначений для внутрішньовенного введення. Після розведення препарат вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії через інфузійну систему. Препарат Газіва® не можна вводити внутрішньовенно як швидку ін'єкцію або болюсно.

Доза - 1000 мг на 1 введення

Частота дозування Індукційна терапія (у комбінації з бендамустином)

Препарат Газіва® слід вводити протягом шести 28-денних циклів у комбінації з бендамустином. Цикл 1: День 1 – 1000 мг, День 8 – 1000 мг, День 15 – 1000 мг. Цикли 2-6 День 1 – 1000 мг

Підтримуюча терапія

Пацієнти, які повністю або частково відповіли на індукційне лікування (тобто початкові 6 циклів лікування) препаратом Газіва® у комбінації з бендамустином або мають стабільний стан захворювання, повинні продовжувати отримувати препарат Газіва® у дозі 1000 мг як підтримуючу монотерапію одноразово кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (залежно від того, що настане раніше).

Середня тривалість курсу лікування: Індукційна терапія – приблизно 6 місяців (шість циклів лікування препаратом Газіва®, кожен тривалістю 28 днів, у комбінації з бендамустином) з наступною підтримуючою терапією кожні 2 місяці протягом 2 років або до прогресування захворювання (залежно від того, що настане раніше).

Передбачуваний середній інтервал між курсами лікування (за необхідності) – N/A

Передбачувана кількість повторних курсів лікування (за необхідності) –N/A

Курсова потреба Газіва® (на 6 циклів + підтримуюча терапія на 2 роки) – 20 000 мг (20 флаконів).

Курсова потреба бендамустин. На 1 цикл $180 \text{ мг/м}^2 = 2 \text{ фл по } 100 \text{ мг} + 4 \text{ фл по } 25 \text{ мг}$. На 6 циклів – $12 \text{ фл по } 100 \text{ мг} + 24 \text{ фл по } 25 \text{ мг}$

Безпека та ефективність застосування препарату Газіва® дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні. Дані щодо застосування обінутузумабу вагітним жінкам відсутні. Препарат Газіва® не слід вводити вагітним жінкам, за винятком випадків, коли користь від препарату переважає потенційний ризик

11. наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при захворюваннях та станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я.

Фолікулярна лімфома (код за МКХ-10 С 82.0 – С 82.9) входить до національного Переліку пріоритетних захворювань в Україні у віковій групі 15 – 49 років, та 50 – 69 років

- 2) **Коротка пропозиція щодо лікарського засобу з описом захворювання (стану), цільової когорти пацієнтів та ролі лікарського засобу в процесі лікування із зазначенням клінічного маршруту пацієнта у контексті використання запропонованого лікарського засобу.** В Україні, наразі, не існує статистики, щодо захворюваності, смертності та поширеності на фолікулярні лімфоми (ФЛ), але у Національному канцер-реєстрі, представлені дані щодо захворюваності на неходжкінські лімфоми (НХЛ), до яких відноситься і фолікулярна лімфома. За даними Національного канцер-реєстру, в статеві-віковій структурі захворюваності в Україні НХЛ посідає 3 місце за питомою вагою 5 основних нозологічних форм у віковій групі 18 - 29 років серед чоловіків. В структурі смертності НХЛ посідає 4 місце за питомою вагою 5 основних нозологічних форм у віковій групі 18 - 29 років, як серед чоловіків, так і у жінок. За міжнародними статистичними даними ФЛ – друга за частотою НХЛ, із часткою в структурі

захворюваності на цю патологію, по даним міжнародних авторів, від 10 до 35%. ФЛ – це індолентна лімфома і кількість пацієнтів, що мають 10-річну виживаність, враховуючи впровадження в клінічну практику терапії ритуксимабом, становить близько 80%. Прогноз пацієнтів, що не відповідають на терапію ритуксимабом, є менш обнадійливим. За даними Satsuki Murakami et al, загальна виживаність у пацієнтів, що мають ранню прогресію захворювання (до 2 років), 2-х річна виживаність складає 33%, проти 92% у пацієнтів, що не мали ранньої прогресії захворювання. Стандартом лікування першої лінії більшості хворих на ФЛ є імунотерапія на основі ритуксимабу, але 45% пацієнтів мають рецидив протягом 5 років після терапії ритуксимабом, а 10% являються первинно рефрактерними до терапії ритуксимабом. Першочергово рекомендовані режими терапії ФЛ для пацієнтів, що мали прогресію захворювання після терапії з ритуксимабом, згідно останньої редакції рекомендацій NCCN (ver.3 2021), наступні: CNOP/CVP/бендамустин + обінутузумаб/ритуксимаб, леналідомід + ритуксимаб, або, в якості альтернативних схем лікування: ібрітумаб тіуксетан, леналідомід, леналідомід + обінутузумаб, обінутузумаб або ритуксимаб у монорежимі. Але слід зауважити, що для пацієнтів, що були рефрактерними до ритуксимабу, включаючи тих, хто мав прогресію захворювання протягом 6 місяців після застосування ритуксимаб-вмісних режимів, NCCN надає перевагу режимам на основі обінутузумабу. Монотерапія бендамустином не входить до оновлених рекомендацій NCCN, в якості терапії вибору пацієнтів з рефрактерністю до ритуксимабу, але дане показання зареєстровано в Україні, тому бендамустин (монотерапія) обрано лікарським засобом порівняння при проведенні фармако-економічного аналізу. Препарат Газіва®, згідно інструкції до медичного застосування лікарського засобу, затверженої МОЗ України, використовується у комбінації з бендамустином і, згідно даних рандомізованого дослідження III фази GADOLIN, ця комбінація дозволяє більш ніж в 2 рази збільшити виживаність без прогресування порівняно з монотерапією бендамустином у групі пацієнтів з рефрактерною до терапії ритуксимабом ФЛ (друга зареєстрована в Україні терапевтична опція).

Таким чином, екстраполюючи дані міжнародної статистики, щодо захворюваності та поширеності ФЛ на дані щодо захворюваності та поширеності НХЛ в Україні, можна вирахувати, що кількість хворих яким може бути показана терапія препаратом Газіва® за індикацією рефрактерна до терапії. За даними Національного канцер-реєстру в 2019 році в Україні, зареєстровано 2356 нових випадків НХЛ. Приблизно, 20% виявлених хворих мають фолікулярний тип лімфоми. З них спеціальним лікуванням охоплені 75,8%, тобто приблизно 471 хворий отримує терапію першої лінії. Серед тих пацієнтів, які отримали першу лінію терапії ритуксимаб-вмісними режимами 10% будуть рефрактерними до терапії ритуксимабом. Тобто 36 пацієнтів будуть первинно рефрактерними до ритуксимабу. При проведенні фармако-економічних розрахунків впливу на бюджет охорони здоров'я України (враховуючи спеціальну цінову пропозицію), було показано, що додаткове навантаження на бюджет, при лікуванні цієї когорти пацієнтів, становитиме 12 159 939 грн на рік, отже, згідно настанови щодо державної оцінки медичних технологій, вплив на бюджет є незначним, так як не перевищує 22 млн грн.

Враховуючи усе вищевказане, просимо розглянути можливість внесення препарату Газіва® до Номенклатури лікарських засобів «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих»

Пункти 10-13 досьє містять інформацію з обмеженим доступом, а саме - спеціальну пропозицію щодо вартості препарату Газіва. Дана інформація є конфіденційною.

Член Дирекції
(найменування посади уповноваженої
особи заявника)

Член Дирекції
(найменування посади уповноваженої
особи заявника)



Роман Тврятко
(прізвище, ім'я, по батькові)

Ремченко Тамара Олександрівна
(прізвище, ім'я, по батькові)

22 квітня 2021 р.